

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Volibris 2,5 mg филмирани таблетки
Volibris 5 mg филмирани таблетки
Volibris 10 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Volibris 2,5 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 2,5 mg амбрисентан (ambrisentan).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка таблетка съдържа приблизително 92,6 mg лактоза (като монохидрат) и приблизително 0,25 mg лецитин (соев) (E322).

Volibris 5 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 5 mg амбрисентан (ambrisentan).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка таблетка съдържа приблизително 90,3 mg лактоза (като монохидрат), приблизително 0,25 mg лецитин (соев) (E322) и приблизително 0,11 mg алура червен АС алуминиев лак (E129).

Volibris 10 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 10 mg амбрисентан (ambrisentan).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка таблетка съдържа приблизително 85,5 mg лактоза (като монохидрат), приблизително 0,25 mg лецитин (соев) (E322) и приблизително 0,45 mg алура червен АС алуминиев лак (E129).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Volibris 2,5 mg филмирани таблетки

Бяла кръгла изпъкнала филмирана таблетка с диаметър 7 mm с вдлъбнато релефно означение "GS" от едната страна и "K11" от другата страна.

Volibris 5 mg филмирани таблетки

Светлорозова изпъкнала филмирана таблетка с форма на квадрат със страна 6,6 mm, с вдлъбнато релефно означение "GS" от едната страна и "K2C" от другата страна.

Volibris 10 mg филмирани таблетки

Тъмнорозова овална изпъкнала филмирана таблетка с размери 9,8 mm × 4,9 mm с вдлъбнато релефно означение "GS" от едната страна и "KE3" от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Volibris е показан за лечение на белодробна артериална хипертония (БАХ) при възрастни пациенти с функционален клас (ФК) II до III по класификацията на СЗО, включително и за употреба в комбинирана терапия (вж. точка 5.1). Доказана е ефикасността му при идиопатична БАХ (ИБАХ) и при БАХ, свързана със заболяване на съединителната тъкан.

Volibris е показан за лечение на БАХ при юноши и деца (на възраст от 8 до 18 години) с функционален клас (ФК) II до III по класификацията на СЗО, включително и за употреба в комбинирана терапия. Доказана е ефикасността му при ИБАХ, фамилна БАХ, коригирана вродена БАХ и при БАХ, свързана със заболяване на съединителната тъкан (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва само от лекар с опит в лечението на БАХ.

Дозировка

Възрастни

Монотерапия с амбрисентан

Volibris трябва да се приема перорално в доза 5 mg веднъж дневно за започване на лечението и в зависимост от клиничния отговор и поносимостта, дозата може да се повиши до 10 mg дневно.

Амбрисентан в комбинация с тадалафил

Когато се използва в комбинация с тадалафил, Volibris трябва да се титрира до 10 mg веднъж дневно.

В проучването AMBITION, пациентите получават 5 mg амбрисентан веднъж дневно през първите 8 седмици преди възходящо титриране до 10 mg в зависимост от поносимостта (вж. точка 5.1). Когато амбрисентан се използва в комбинация с тадалафил, лечението на пациентите се започва с 5 mg амбрисентан и 20 mg тадалафил. В зависимост от поносимостта, дозата на тадалафил се повишава до 40 mg след 4 седмици, а дозата на амбрисентан се повишава до 10 mg след 8 седмици. Повече от 90% от пациентите са постигнали това. В зависимост от поносимостта, дозите могат също да се намалят.

Ограничени данни сочат, че внезапното спиране на приложението на амбрисентан не е свързано с влошаване на БАХ.

Амбрисентан в комбинация с циклоспорин А

При възрастни при едновременно прилагане с циклоспорин А дозата на амбрисентан трябва да се ограничи до 5 mg веднъж дневно и пациентът трябва да се наблюдава внимателно (вж. точки 4.5 и 5.2).

Педиатрични пациенти на възраст от 8 до 18 години

Монотерапия с амбрисентан или в комбинация с други терапии за БАХ

Volibris трябва да се приема перорално в съответствие със схемата на прилагане, описана по-долу:

Телесно тегло (kg)	Начална доза, приемана веднъж дневно (mg)	Последващо титриране на дозата, приемана веднъж дневно (mg) ^a
≥50	5	10
≥35 до <50	5	7,5
≥20 до <35	2,5	5
a = в зависимост от клиничния отговор и поносимостта (вж. точка 5.1)		

Амбрисентан в комбинация с циклоспорин А

При педиатрични пациенти при едновременно употреба с циклоспорин А дозата на амбрисентан за пациенти с телесно тегло ≥50 kg трябва да се ограничи до 5 mg веднъж дневно, а при пациенти с телесно тегло ≥20 kg до <50 kg трябва да се ограничи до 2,5 mg веднъж дневно. Пациентът трябва да се наблюдава внимателно (вж. точки 4.5 и 5.2).

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст над 65 години (вж. точка 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Има ограничен опит с амбрисентан при индивиди с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min). При тази подгрупа, лечението трябва да се започне внимателно и да се обърне особено внимание, ако дозата се повиши до 10 mg амбрисентан.

Пациенти с чернодробно увреждане

Амбрисентан не е изпитван при индивиди с чернодробно увреждане (със или без цироза). Тъй като основните пътища на метаболизъм на амбрисентан са глюкурониране и окисление с последващо елиминиране чрез жлъчката, може да се очаква чернодробното увреждане да увеличи експозицията (C_{max} и AUC) на амбрисентан. По тази причина не трябва да се започва лечение с амбрисентан при пациенти с тежко чернодробно увреждане или с клинично значимо повишаване на чернодробните аминотрансферази (повече от 3 пъти горната граница на нормата (>3xULN); вж. точки 4.3 и 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на амбрисентан при деца на възраст под 8 години все още не са установени. Липсват клинични данни (вж. точка 5.3 относно налични данни при ювенилни животни).

Начин на приложение

Volibris е за перорално приложение. Препоръчва се таблетката да се гълта цяла с или без храна. Препоръчва се таблетката да не се разделя, разтрошава или дъвче.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, към соя или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Бременност (вж. точка 4.6).

Жени с детероден потенциал, които не използват надежден метод за контрацепция (вж. точки 4.4 и 4.6).

Кърмене (вж. точка 4.6).

Тежко чернодробно увреждане (със или без цироза) (вж. точка 4.2)

Начални стойности на чернодробните аминотрансфери (аспартатаминотрансфери (AST) и/или аланинаминотрансфери (ALT)) $>3 \times \text{ULN}$ (вж. точки 4.2 и 4.4).

Идиопатична белодробна фиброза (ИБФ), със или без вторична белодробна хипертония (вж. точка 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Амбрисентан не е проучен при достатъчен брой пациенти с цел да се установи съотношението полза/риск при БАХ функционален клас I по СЗО.

Ефикасността на амбрисентан като монотерапия не е установена при пациенти с БАХ функционален клас IV по СЗО. Ако клиничното състояние се влоши, трябва да се обмисли лечение, което е препоръчително за тежките стадии на заболяването (напр. епопростенол).

Чернодробна функция

С БАХ са свързани отклонения в чернодробната функция. При приложение на амбрисентан са наблюдавани случаи, които съответстват на автоимунен хепатит, включително възможно обостряне на подлежащ автоимунен хепатит, чернодробно увреждане и повишаване на стойностите на чернодробните ензими, които е възможно да са свързани с терапията (вж. точки 4.8 и 5.1). По тази причина преди започване на лечение с амбрисентан трябва да се направи изследване на чернодробните аминотрансфери (ALT и AST). Не трябва да се започва лечение с амбрисентан при пациенти с изходни стойности на ALT и/или AST $>3 \times \text{ULN}$ (вж. точка 4.3).

Пациентите трябва да се проследяват за признаци на чернодробно увреждане и се препоръчва всеки месец да се проследяват ALT и AST. Ако пациентите развият продължително, необяснимо, клинично значимо повишаване на ALT и/или AST или ако повишаването на ALT и/или AST е придружено от признаци или симптоми на чернодробно увреждане (напр. жълтеница), лечението с амбрисентан трябва да се преустанови.

При пациенти без клинични симптоми на чернодробно увреждане или жълтеница може да се обмисли повторно инициране на лечението с амбрисентан след възстановяване на функцията на чернодробните ензими. Препоръчва се консултация с хепатолог.

Концентрация на хемоглобин

С приложението на ендотелин-рецепторни антагонисти (ЕРА), включително амбрисентан, е свързано понижаване на концентрацията на хемоглобина и хематокрита. Повечето от тези понижени нива са установени по време на първите 4 седмици от лечението, като впоследствие нивото на хемоглобина като цяло се стабилизира. Средното понижаване от изходното ниво (в диапазон от 0,9 до 1,2 g/dl) на концентрацията на хемоглобина се запазва до 4 години от лечението с амбрисентан, при дългосрочно открито продължение на основните фаза III клинични проучвания. В постмаркетинговия период са докладвани случаи на анемия, изискващи трансфузия на кръвни клетки (вж. точка 4.8).

Не се препоръчва започване на лечение с амбрисентан при пациенти с клинично значима анемия. По време на лечение с амбрисентан се препоръчва да се проследяват нивата на хемоглобина и/или хематокрита, например на 1-ия месец, 3-ия месец и периодично след това в съответствие с клиничната практика. Ако се установи клинично значимо понижаване на хемоглобина или хематокрита и са изключени други причини, трябва да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на лечението. Честотата на анемия се повишава, когато амбрисентан се прилага в комбинация с тадалафил (15% честота на нежеланото събитие) в сравнение с честотата на анемия, когато амбрисентан и тадалафил се прилагат като монотерапия (съответно 7% и 11%).

Задържане на течности

При прилагане на ендотелин-рецепторни антагонисти, включително амбрисентан, е наблюдаван периферен оток. В клинични проучвания с амбрисентан повечето случаи на периферен оток са леки до умерени по тежест, макар че може да се проявят с по-висока честота и тежест при пациенти ≥ 65 години. В краткосрочни клинични проучвания по-често се съобщава за периферен оток при прилагане на 10 mg амбрисентан (вж. точка 4.8).

Получени са постмаркетингови съобщения за задържане на течности, настъпващо седмици след започване на приема на амбрисентан, като в някои случаи състоянието е налагало лечение с диуретик или хоспитализация за овладяване на задържането на течности или на декомпенсираната сърдечна недостатъчност. Ако при пациентите е налице съществуващо натоварване с течности, състоянието трябва да се лекува по клинично подходящ начин преди започване на лечение с амбрисентан.

Ако по време на лечение с амбрисентан се развие клинично значимо задържане на течности, със или без придружаващо повишаване на теглото, трябва да бъде направена допълнителна оценка, за да се определи причината, която може да бъде амбрисентан или подлежаща сърдечна недостатъчност, и възможната нужда от специфично лечение или прекъсване на терапията с амбрисентан. Честотата на периферен оток се повишава, когато амбрисентан се прилага в комбинация с тадалафил (45% честота на нежеланото събитие) в сравнение с честотата на периферен оток, когато амбрисентан и тадалафил се прилагат като монотерапия (съответно 38% и 28%). Появата на периферен оток е най-честа през първия месец от започване на лечението.

Жени с детероден потенциал

Не трябва да се започва лечение с Volibris при жени с детероден потенциал, освен ако резултатът от теста за бременност преди лечението е отрицателен и се използва надежден метод за контрацепция. Ако има някакво съмнение за това, какъв съвет да бъде даден на пациентката по отношение на контрацепцията, трябва да се обмисли консултация с гинеколог. По време на лечение с амбрисентан се препоръчват ежемесечни тестове за бременност (вж. точки 4.3 и 4.6).

Белодробна венооклузивна болест

Съобщавани са случаи на белодробен оток при вазодилатиращи лекарствени продукти като ERA, когато са прилагани при пациенти с белодробна венооклузивна болест. По тази причина, ако пациентите с БАХ развият остър белодробен оток по време на лечение с амбрисентан, трябва да се обмисли възможността за белодробна венооклузивна болест.

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

Пациенти, лекувани с амбрисентан, трябва внимателно да бъдат наблюдавани при започване на лечение с рифампицин (вж. точки 4.5 и 5.2).

Помощни вещества

Volibris 2,5 mg, 5 mg и 10 mg филмирани таблетки

Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Лецитин (соев)

Този лекарствен продукт съдържа лецитин, получен от соя. Амбрисентан не трябва да се приема, ако пациентът е свръхчувствителен към соя (вж. точка 4.3).

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Volibris 5 mg и 10 mg филмирани таблетки

Алура червен АС алуминиев лак

Volibris 5 mg и 10 mg таблетки съдържат азобагрилото алура червен АС алуминиев лак (E129), което може да причини алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В *in vitro* и *in vivo* неклинични проучвания, амбрисентан не инхибира и не индуцира фаза I или II лекарство-метаболизиращи ензими в клинично значими концентрации, което предполага нисък потенциал на повлияване на метаболизма на лекарствата по тези пътища от страна на амбрисентан.

Потенциалът на амбрисентан за индуциране активността на CYP3A4 е изследван при здрави доброволци и резултатите предполагат липса на индуктивен ефект на амбрисентан върху CYP3A4 изоензима.

Циклоспорин А

Едновременното прилагане на амбрисентан с циклоспорин А в стационарно състояние води до двукратно повишаване на експозицията на амбрисентан при здрави доброволци. Това може да се дължи на инхибиране от циклоспорин А на транспортерите и метаболитните ензими, участващи във фармакокинетиката на амбрисентан. По тази причина при едновременно прилагане с циклоспорин А дозата на амбрисентан при възрастни и при педиатрични пациенти с телесно тегло ≥ 50 kg трябва да бъде ограничена до 5 mg веднъж дневно; за педиатрични пациенти с телесно тегло ≥ 20 kg до < 50 kg дозата трябва да бъде ограничена до 2,5 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2). Многократното прилагане на амбрисентан няма ефект върху експозицията на циклоспорин А и не се налага корекция на дозата на циклоспорин А.

Рифампицин

Едновременното прилагане на рифампицин (инхибитор на полипептида, транспортер на органични аниони [OATP], силен индуктор на CYP3A и 2C19, и индуктор на P-gp и уридиндифосфат глюкуронилтрансферазите [UGT]) е свързано с преходно (приблизително 2-кратно) повишаване на експозицията на амбрисентан след първоначалните дози при здрави доброволци. Въпреки това, до ден 8, приемът при стационарно състояние на рифампицин няма клинично значим ефект върху експозицията на амбрисентан. Пациенти, лекувани, с амбрисентан трябва внимателно да се наблюдават при започване на лечение с рифампицин (вж. точки 4.4 и 5.2).

Фосфодиестеразни инхибитори

Едновременното прилагане на амбрисентан с фосфодиестеразен инхибитор - силденафил или тадалафил (и двата субстрати на CYP3A4) при здрави доброволци не повлиява значимо фармакокинетиката на фосфодиестеразния инхибитор или на амбрисентан (вж. точка 5.2).

Други таргетни лечения за БАХ

Ефикасността и безопасността на амбрисентан при едновременно прилагане с други лечения за БАХ (напр. простаноиди и разтворими гуанилатциклазни стимулатори) не са специално проучвани в контролирани клинични изпитвания при пациенти с БАХ (вж. точка 5.1). Не се очакват специфични взаимодействия между амбрисентан и разтворими гуанилатциклазни стимулатори или простаноиди въз основа на известните данни за биотрансформация (вж. точка 5.2). Въпреки това при тези лекарствени продукти не са провеждани конкретни проучвания за взаимодействия. Затова се препоръчва повишено внимание в случай на едновременно прилагане.

Перорални контрацептиви

В клинично проучване при здрави доброволци прилагането на амбрисентан 10 mg веднъж дневно в стационарно състояние не повлиява значимо фармакокинетиката на единична доза етинилестрадиол и норетиндрон, компоненти на комбиниран перорален контрацептив (вж. точка 5.2). Основавайки се на това фармакокинетично проучване не се очаква амбрисентан да повлияе значимо експозицията на контрацептиви, съдържащи естроген или прогестоген.

Варфарин

В едно проучване при здрави доброволци амбрисентан не повлиява фармакокинетиката в стационарно състояние и антикоагулантната активност на варфарин (вж. точка 5.2). Също така варфарин няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на амбрисентан. Освен това, при пациенти амбрисентан няма общ ефект върху седмичната доза на антикоагуланти от типа на варфарин, протромбиновото време (PT) и международното нормализирано отношение (INR).

Кетоконазол

Прилагането на кетоконазол (мощен инхибитор на CYP3A4) в стационарно състояние не предизвиква клинично значимо повишаване на експозицията на амбрисентан (вж. точка 5.2).

Ефект на амбрисентан върху ксенобиотични транспортери

In vitro амбрисентан няма инхибиращ ефект върху човешки транспортери в клинично значими концентрации, включително Р-гликопротеин (Pgp), протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP), протеин 2, свързан с мултилекарствената резистентност (MRP2), експортната помпа за жлъчни соли (BSEP), полипептиди, транспортиращи органични аниони (OATP1B1 и OATP1B3) и натриево-зависимият таурохолат ко-транспортен полипептид (NTCP).

Амбрисентан е субстрат за Pgp-медиирания ефлукс.

In vitro проучвания върху хепатоцити от плъх също показват, че амбрисентан не индуцира Pgp, BSEP или MRP2 протеинова експресия.

Прилагането на амбрисентан в стационарно състояние при здрави доброволци няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката при прилагане на еднократна доза дигоксин, който е субстрат за Pgp (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Не трябва да се започва лечение с амбрисентан при жени с детероден потенциал, освен ако резултатът от теста за бременност преди лечението е отрицателен и се използва надеждна контрацепция. По време на лечение с амбрисентан се препоръчва да се правят месечни тестове за бременност.

Бременност

Амбрисентан е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Проучвания с животни показват, че амбрисентан е тератогенен. Няма опит при хора.

Жени, приемащи амбрисентан, трябва да бъдат предупредени за риска от увреждане на фетуса, а ако настъпи бременност, трябва да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.3).

Кърмене

Не е известно дали амбрисентан преминава в кърмата. Не е проучвана екскрецията на амбрисентан в млякото при животни. По тази причина кърменето е противопоказано при пациенти, приемащи амбрисентан (вж. точка 4.3).

Фертилитет при мъжете

Развитието на тубулна атрофия на тестисите при животни от мъжки пол е свързано с продължително прилагане на ендотелин-рецепторни антагонисти, включително амбрисентан (вж. точка 5.3). Въпреки че при проучването ARIES-E, не са открити ясни доказателства за вреден ефект от дълготрайна експозиция на амбрисентан върху на броя на сперматозоидите, продължителното приложение на амбрисентан е свързано с промени в маркерите на сперматогенезата. Наблюдавано е понижаване на плазмената концентрация на инхибин-В и повишаване на плазмената концентрация на FSH. Ефектът върху фертилитета при мъже не е установен, но не може да се изключи влошаване на сперматогенезата. В клинични проучвания продължителното прилагане на амбрисентан не се свързва с промяна в плазменият тестостерон.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Амбрисентан има слабо или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. При оценка на способността на пациента за извършване на дейности, които изискват преценка, двигателни или когнитивни способности (вж. точка 4.8), трябва да се имат предвид клиничния статус на пациента и профилът на нежелани реакции на амбрисентан (като хипотония, замаяност, астения, умора). Преди шофиране или работа с машини пациентите трябва да са наясно за това как могат да бъдат повлияни от амбрисентан.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции, наблюдавани при лечение с амбрисентан, са периферен оток (37%) и главоболие (28%). При краткосрочни проучвания по-високата доза (10 mg) е свързана с по-висока честота на тези нежелани реакции, а периферният оток е по-тежък при пациенти ≥ 65 години (вж. точка 4.4).

Сериозните нежелани реакции, свързани с употребата на амбрисентан, включват анемия (понижен хемоглобин, понижен хематокрит) и хепатотоксичност.

Понижения на концентрацията на хемоглобина и хематокрита (10%) са свързани с употребата на антагонисти на ендотелиновите рецептори, включително и амбрисентан. В повечето случаи това понижение е установено през първите 4 седмици на лечението и като цяло стойностите на хемоглобина се стабилизират след това (вж. точка 4.4).

При употреба на амбрисентан са наблюдавани повишение на чернодробните ензими (2%), чернодробно увреждане и автоимунен хепатит (включително обостряне на подлежащо заболяване) (вж. точка 4.4 и 5.1).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Честотите се дефинират като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). За доза-свързаните нежелани реакции категорията по честота отразява по-високата доза амбрисентан. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Анемия (понижен хемоглобин, понижен хематокрит) ¹
Нарушения на имунната система	Чести	Реакции на свръхчувствителност (напр. ангиоедем, обрив, сърбеж)
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие (включително синусово главоболие, мигрена) ² , замаяност
Нарушения на очите	Чести	Замъглено зрение, зрително увреждане
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Тинитус ³
	Нечести	Внезапна загуба на слух ³
Сърдечни нарушения	Много чести	Палпитации
	Чести	Сърдечна недостатъчност ⁴
Съдови нарушения	Много чести	Зачервяване ⁵
	Чести	Хипотония, синкоп
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Диспнея ⁶ , конгестия в горните части на дихателните пътища (напр. назална, синусна) ⁷ , назофарингит ⁷
	Чести	Епистаксис, ринит ⁷ , синусит ⁷
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене, диария, повръщане ⁵
	Чести	Коремна болка, запек
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Повишаване на чернодробните трансаминази
	Нечести	Чернодробно увреждане (вж. точка 4.4), автоимунен хепатит (вж. точка 4.4)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив ⁸
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Периферен оток, задържане на течности, болка в гърдите/дискомфорт ⁵ , умора
	Чести	Астения

¹ Вижте раздел „Описание на избрани нежелани реакции”.

² Честотата на главоболие е по-висока при 10 mg амбрисентан.

³ Случаите са наблюдавани само в плацебо-контролирано клинично проучване на амбрисентан в комбинация с тадалафил.

⁴ Повечето от докладваните случаи на сърдечна недостатъчност са свързани със задържане на течности.

⁵ Честотите са наблюдавани в плацебо-контролирано клинично проучване на амбрисентан в комбинация с тадалафил. При монотерапия с амбрисентан е наблюдавана по-ниска честота.

⁶ Случаи на влошаване на диспнеята, с неясна етиология са съобщавани скоро след започване на лечението с амбрисентан.

⁷ Честотата на назална конгестия е дозозависима по време на лечение с амбрисентан.

⁸ Обривът включва еритематозен обрив, генерализиран обрив, папулозен обрив и сърбящ обрив.

Описание на избрани нежелани реакции

Понижен хемоглобин

В постмаркетинговия период са докладвани случаи на анемия, изискващи трансфузия на кръвни клетки (вж. точка 4.4). Честотата на понижаване на хемоглобина (анемия) е по-висока при приложение на амбрисентан 10 mg. По време на 12-седмични плацебо-контролирани фаза 3 клинични проучвания, средните концентрации на хемоглобина се понижават при пациентите в групите, приемащи амбрисентан, и са отчетени още на 4-та седмица (понижение с 0,83 g/dl); средни промени от изходното ниво се стабилизират през следващите 8 седмици. Общо 17 пациенти (6,5%) в групите на лечение с амбрисентан имат понижаване на хемоглобина $\geq 15\%$ от изходното ниво, което е под долната граница на нормата.

Педиатрична популация

Безопасността на амбрисентан при педиатрични пациенти с БАХ на възраст от 8 до под 18 години е оценена при 41 пациенти в открито клинично изпитване фаза 2b, на които в продължение на 24 седмици е прилаган амбрисентан в доза 2,5 mg или 5 mg веднъж дневно (група с ниска доза) или амбрисентан в доза от 2,5 mg или 5 mg веднъж дневно, титрирана до 5 mg, 7,5 mg или 10 mg според телесното тегло (група с висока доза), самостоятелно или в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на БАХ. Безопасността е оценена допълнително в дългосрочно продължение на проучването при 38 от тези 41 участници. Наблюдаваните нежелани реакции, оценени като свързани с амбрисентан, са в съответствие с наблюдаваните в контролирани проучвания при възрастни пациенти, като най-честите са били главоболие (15%, 6/41 пациенти по време на 24-седмичния период на откритото изпитване фаза 2b и 8%, 3/38 участници по време на дългосрочното продължение на проучването) и назална конгестия (7%, 3/41 участници по време на 24-седмичния период на откритото изпитване фаза 2b).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

При здрави доброволци единични дози от 50 и 100 mg (5 до 10 пъти над максималната препоръчителна доза) са свързани с главоболие, зачервяване, замайване, гадене и назална конгестия.

Поради механизма на действие, предозирането с амбрисентан е възможно да доведе до хипотония (вж. точка 5.3). В случай на изразена хипотония, може да се наложи активна сърдечно-съдова реанимация. Няма специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антихипертензивни средства, други антихипертензивни средства, АТС код: C02KX02

Механизъм на действие

Амбрисентан е перорално активен антагонист на ендотелиновите рецептори (ERA) от класа на пропановата киселина, селективен за рецептора на ендотелин А (ET_A). Ендотелинът играе съществена роля в патофизиологията на БАХ.

Амбрисентан е ET_A антагонист (приблизително 4 000 пъти по-селективен към ET_A, в сравнение с ET_B). Амбрисентан блокира рецепторния субтип ET_A, локализиран предимно върху клетките на гладката мускулатура на съдовете и върху сърдечните миоцити. Това предотвратява ендотелин-медираната активация на вторичните сигнални системи, която предизвиква вазоконстрикция и пролиферация на гладкомускулни клетки. Селективността на амбрисентан към ET_A рецептора в сравнение с ET_B рецептора се очаква да задържи образуването на вазодилаторите азотен оксид и простаглицин, което се медира от ET_B рецепторите.

Клинична ефикасност и безопасност

Проведени са две рандомизирани, двойно-слепи, многоцентрови, плацебо контролирани, фаза 3 основни проучвания (ARIES-1 и 2). Проучването ARIES-1 включва 201 пациенти и сравнява амбрисентан 5 mg и 10 mg с плацебо. Проучването ARIES-2 включва 192 пациенти и сравнява амбрисентан 2,5 mg и 5 mg с плацебо. В двете проучвания амбрисентан е добавен към поддържащите/основните лекарства на пациентите, които е можело да включват комбинация от дигоксин, антикоагуланти, диуретици, кислород и вазодилатори (блокери на калциевите канали, ACE инхибитори). Включените пациенти са имали ИБАХ или БАХ, свързани със заболяване на съединителната тъкан (БАХ-ЗСТ). Повечето от пациентите са имали симптоми от функционален клас по СЗО II (38,4%) или III (55,0%). Пациентите със съществуващо чернодробно заболяване (цироза или клинично значимо повишаване на аминотрансферазите), както и пациентите, приемащи друга таргетирана терапия за БАХ (напр. простаноиди), са изключени. В тези проучвания хемодинамичните параметри не са оценявани.

Първичната крайна точка, определена за проучванията фаза 3, е подобряване на капацитета при физическо натоварване, оценено чрез промяна в сравнение с изходното ниво за 6-минутно ходене пеша (6MWD) на 12-та седмица. И в двете проучвания лечението с амбрисентан показва значително подобрене в 6MWD при всяка доза амбрисентан.

Коригираното спрямо плацебо подобрене в средното 6MWD на 12-та седмица в сравнение с изходното ниво е съответно 30,6 m (95% CI: 2,9 до 58,3; p = 0,008) и 59,4 m (95% CI: 29,6 до

89,3; $p < 0,001$) в групата с прием на 5 mg в проучванията ARIES-1 и 2. Коригираното спрямо плацебо подобрене в средното 6MWD на 12-та седмица при пациентите от групата с прием на 10 mg в ARIES-1 е 51,4 m (95% CI: 26,6 до 76,2; $p < 0,001$).

Проведен е предварително определен комбиниран анализ на проучванията фаза 3 (ARIES-C). Коригираното спрямо плацебо средно подобрене на 6MWD е 44,6 m (95% CI: 24,3 до 64,9; $p < 0,001$) при дозата от 5 mg и 52,5 m (95% CI: 28,8 до 76,2; $p < 0,001$) при дозата от 10 mg.

В ARIES-2 амбрисентан (комбинирана дозова група) значително отлага времето до клинично влошаване на БАХ в сравнение с плацебо ($p < 0,001$), коефициентът на риск показва понижаване с 80% (95% CI: 47% до 92%). Критерият включва: смърт, белодробна трансплантация, хоспитализация заради БАХ, предсърдна септостомия, добавяне на други терапевтични средства за БАХ и критерии за ранно изключване. В комбинираната дозова група е наблюдавано статистически значимо повишаване ($3,41 \pm 6,96$) в скалата за телесно функциониране на Здравното проучване SF-36 в сравнение с плацебо ($-0,20 \pm 8,14$; $p = 0,005$). Лечението с амбрисентан води до статистически значимо подобрене на индекса за диспнея на Borg (BDI) на 12-та седмица (коригиран спрямо плацебо BDI -1,1 (95% CI: -1,8 до -0,4; $p = 0,019$; комбинирана дозова група)).

Дългосрочни данни

Пациентите, включени в ARIES-1 и 2, са отговаряли на критериите за включване в дългосрочно открито проучване с продължение ARIES-E ($n = 383$). Комбинираната средна експозиция е приблизително 145 ± 80 седмици, а максималната експозиция е приблизително 295 седмици. Основните първични крайни точки на това проучване са честотата и тежестта на нежеланите реакции, свързани с дългосрочната експозиция на амбрисентан, включително и серумните LFTs. Данните от това проучване, свързани с безопасността, наблюдавани при дългосрочна експозиция на амбрисентан, като цяло са в съответствие, с тези, наблюдавани при 12-седмичните плацебо контролирани проучвания.

Наблюдаваната вероятност за преживяемост на индивиди, приемащи амбрисентан (група с комбинирано дозиране на амбрисентан) на 1-та, 2-та и 3-та година, е съответно 93%, 85%, 79%.

В открито проучване (AMB222) амбрисентан е изпитван при 36 пациенти, за да се оцени честотата на повишаване на серумните концентрации на аминотрансферазите при пациенти, които са преустановили лечението с друг ендотелин-рецепторен антагонист поради аминотрансферазни аномалии. По време на лечение в продължение средно на 53 седмици с амбрисентан, при нито един от включените пациенти няма потвърдени данни за серумна ALT $> 3 \times \text{ULN}$, налагащи окончателно преустановяване на лечението. През това време при петдесет процента от пациентите концентрацията на амбрисентан е повишена от 5 mg на 10 mg.

Кумулативната честота на абнормни нива на серумните аминотрансферази $> 3 \times \text{ULN}$ във всички проучвания фаза 2 и 3 (включително съответни открити продължения) е 17 от 483 пациенти при средна продължителност на експозицията 79,5 седмици. Това е честота 2,3 събития на 100 пациентогодини експозиция на амбрисентан. В дългосрочно открито проучване с продължение ARIES-E, през 2-та година, рискът от поява на повишени нива на серумните аминотрансферази $> 3 \times \text{ULN}$ при пациенти, лекувани с амбрисентан е 3,9%.

Друга клинична информация

В проучване фаза 2 (AMB220) се наблюдава подобрене на хемодинамичните показатели при пациенти с БАХ ($n = 29$) след 12 седмици. Лечението с амбрисентан води до повишаване на средния сърдечен индекс, понижаване на средното налягане в белодробната артерия и понижаване на средното белодробносъдово съпротивление.

При лечение с амбрисентан е съобщено понижаване на систоличното и диастоличното кръвно налягане. В плацебо контролирани клинични изпитвания, с продължителност 12 седмици, средното понижаване на систоличното и диастоличното кръвно налягане от изходното ниво до края на лечението, е съответно 3 mm Hg и 4,2 mm Hg. В дългосрочно открито проучване

ARIES-E, средното понижаване на систоличното и диастоличното кръвно налягане, продължава до 4 години от лечението с амбрисентан.

По време на проучване за взаимодействие при здрави доброволци не са наблюдавани клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на амбрисентан или силденафил и комбинацията е понасяна добре. Броят на пациентите, които са приемали едновременно амбрисентан и силденафил в ARIES-E и AMB222 е съответно 22 (5,7%) и 17 (47%). При тези пациенти не са установени допълнителни проблеми по отношение на безопасността.

Клинична ефикасност в комбинация с тадалафил

Проведено е многоцентрово, двойносляпо, с активна контрола, насочвано от събития, фаза 3 проучване по отношение на изхода (AMB112565/AMBITION), за оценяване на ефикасността на начална комбинация на амбрисентан с тадалафил спрямо монотерапия с амбрисентан или тадалафил, при нелекувани преди това 500 пациенти с БАХ, рандомизирани съответно 2 : 1 : 1. Нито един от пациентите не е получавал самостоятелно плацебо. Първичният анализ е групата на комбинирана терапия спрямо сборни групи на монотерапия. Направени са също и подкрепящи сравнения на групата на комбинирана терапия спрямо групите на индивидуална монотерапия. Пациенти с тежка анемия, задържане на течности или редки заболявания на ретината са изключени съобразно критериите на изследователите. Пациенти със стойности на ALT и AST >2xULN на изходно ниво са също изключени.

На изходно ниво 96% от пациентите не са лекувани преди това с никакво специфично за БАХ лечение, а средното време от поставяне на диагнозата до включване в проучването е 22 дни. Пациентите са започнали с 5 mg амбрисентан и 20 mg тадалафил и са титрирани до 40 mg тадалафил на 4-та седмица и до 10 mg амбрисентан на 8-ма седмица, освен ако не е имало проблеми с поносимостта. Продължителността на средното двойносляпо лечение при комбинираната терапия е по-голяма от 1,5 години.

Първичната крайна точка е времето до първа поява на събитие на клиничен неуспех, определено като:

- смърт или
- хоспитализация поради влошаване на БАХ,
- прогресия на заболяването,
- незадоволителен дългосрочен клиничен отговор.

Средната възраст на всички пациенти е 54 години (SD 15; диапазон 18-75 години). На изходно ниво пациентите са с ФК II (31%) и ФК III (69%) по СЗО. Най-честата етиология в проучваната популация са идиопатична или наследствена БАХ (56%), следвани от БАХ, дължаща се заболявания на съединителната тъкан (37%), БАХ, свързана с лекарства и токсини (3%), коригирано неусложнено вродено сърдечно заболяване (2%) и HIV (2%). Пациенти с ФК II и III по СЗО имат средно 6MWD 353 m на изходно ниво.

Крайни точки за изход

Лечението с комбинирана терапия води до 50% намаление на риска (коefficient на риск [HR] 0,502; 95% CI: 0,348 до 0,724; $p = 0,0002$) за съставната крайна точка за клиничен неуспех до последната визита за оценка в сравнение със сборната група на монотерапия [Фигура 1 и Таблица 1]. Ефектът от лечението се установява рано и е постоянен, и се дължи на 63% намаление на хоспитализациите при комбинираната терапия. Ефикасността на комбинираната терапия върху първичната крайна точка е в съответствие със сравнението с индивидуалната монотерапия и в подгрупите по възраст, етнически произход, географски регион, етиология (ИБАХ/наследствена БАХ и БАХ, свързана със заболяване на съединителната тъкан). Ефектът за пациентите с ФК II и ФК III е значителен.

Фигура 1

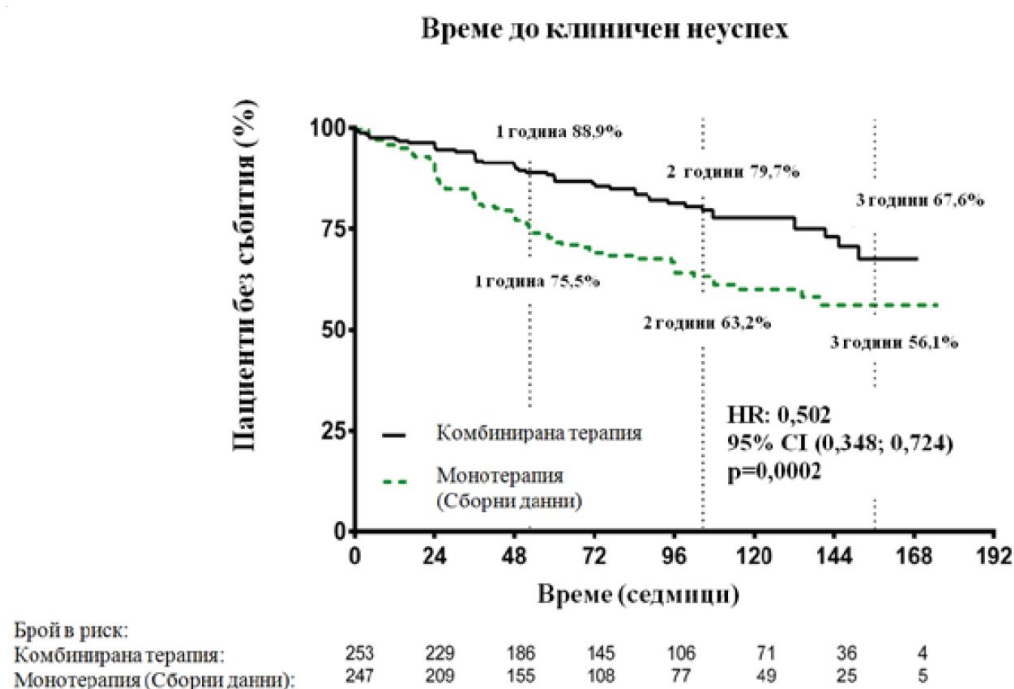


Таблица 1

	Амбрисентан + тадалафил (N = 253)	Монотерапия сборни данни (N = 247)	Монотерапия с амбрисентан (N = 126)	Монотерапия с тадалафил (N = 121)
Време до първо събитие на клиничен неуспех (потвърдено)				
Клиничен неуспех, n (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34%)	34 (28%)
Коефициент на риск (95% CI)		0,502 (0,348; 0,724)	0,477 (0,314; 0,723)	0,528 (0,338; 0,827)
P-стойност, Логаритмично трансформиран ренков тест (Log-rank test)		0,0002	0,0004	0,0045
Компонент като първо събитие на клиничен неуспех (потвърден)				
Смърт (по всякакви причини)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2%)	6 (5%)
Хоспитализация поради влошаване на БАХ	10 (4%)	30 (12%)	18 (14%)	12 (10%)
Прогресия на заболяването	10 (4%)	16 (6%)	12 (10%)	4 (3%)
Незадоволителен дългосрочен клиничен отговор	17 (7%)	23 (9%)	11 (9%)	12 (10%)
Време до първа хоспитализация поради влошаване на БАХ (потвърдено)				
Първа хоспитализация, n (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Коефициент на риск (95% CI)		0,372	0,323	0,442
P-стойност, Логаритмично трансформиран ренков тест (Log rank test)		0,0002	<0,0001	0,0124

Вторични крайни точки

Изследваните вторични крайни точки са:

Таблица 2

Вторични крайни точки (промяна от изходно ниво до 24-та седмица)	Амбрисентан + тадалафил	Монотерапия сборни данни	Разлика и доверителен интервал	р стойност
N-терминален прохормон/фрагмент на мозъчния натриуретичен пептид (NT-proBNP) (% намаление)	-67,2	-50,4	% разлика -33,8; 95% CI: -44,8; -20,7	P < 0,0001
% участници, постигнали задоволителен клиничен отговор на 24-та седмица	39	29	Съотношение на шансовете 1,56; 95% CI: 1,05; 2,32	p = 0,026
6MWD (m, медиана на промяната)	49,0	23,8	22,75 m; 95% CI: 12,00; 33,50	p < 0,0001

Идиопатична белодробна фиброза (ИБФ)

Проведено е проучване, включващо 492 пациенти (амбрисентан N = 329, плацебо N = 163) с идиопатична белодробна фиброза (ИБФ), 11% от които са били с вторична белодробна хипертония (група 3 по СЗО), което е прекратено предсрочно, след като е установено, че първичната крайна точка за ефикасност не може да бъде достигната (проучване ARTEMIS-IPF). Наблюдавани са деветдесет случая (27%) на прогресия на ИБФ (включително хоспитализация поради респираторни проблеми) или смъртни случаи в групата на амбрисентан, в сравнение с 28 случая (17%) в групата на плацебо. По тази причина амбрисентан е противопоказан при пациенти с ИБФ, със или без вторична белодробна хипертония (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Проучване AMB112529

Безопасността и поносимостта на амбрисентан, прилаган веднъж дневно 24 седмици, са оценени в открито неконтролирано проучване при 41 педиатрични пациенти с БАХ на възраст от 8 до 18 години (медиана: 13 години). Етиологията на БАХ при участниците е идиопатична (n = 26; 63%), персистираща вродена БАХ въпреки извършената хирургична корекция (n = 11; 27%), вторична на заболяване на съединителната тъкан (n = 1; 2%) или фамилна (n = 3; 7,3%). От 11-те участници с вродено сърдечно заболяване 9 са имали междукламерен септален дефект, 2 са имали междупредсърден септален дефект и 1 е имал персистиращ отворен ductus arteriosus. Пациентите са с функционален клас II по СЗО (n = 32; 78%) или клас III (n = 9; 22%) при започване на прилагането в проучваното лекарство. При включване в проучването пациентите са лекувани с лекарствени продукти за БАХ (най-често монотерапия с инхибитор на фосфодиестераза 5 (ФДЕ5) [n = 18; 44%], комбинирана терапия с инхибитор на ФДЕ5 и простаноид [n = 8; 20%]) или монотерапия с простаноид [n = 1; 2%] и са продължили своето лечение за БАХ и по време на проучването. Пациентите са разделени в две групи въз основа на дозата: 2,5 mg или 5 mg амбрисентан веднъж дневно (ниска доза, n = 21) и 2,5 mg или 5 mg амбрисентан веднъж дневно, титрирани до 5 mg, 7,5 mg или 10 mg според телесното тегло (висока доза, n = 20). Общо 20 пациенти от двете групи според дозата са титрирани след 2 седмици въз основа на клиничния отговор и поносимост; 37 пациенти са завършили проучването; 4 пациенти са прекратили участието си в него.

Не е наблюдавана тенденция на зависимост от дозата по отношение на ефекта на амбрисентан върху главния показател за ефикасност – капацитет при физическо натоварване (6MWD). Средната промяна спрямо изходното ниво на 6MWD на 24-та седмица при измерване на изходното ниво и на 24-та седмица е съответно +55,14 m (95% CI: 4,32 до 105,95) при 18 пациенти в групата с ниска доза и +26,25 m (95% CI: -4,59 до 57,09) при 18 пациенти в

групата с висока доза. Средната промяна спрямо изходното ниво на 6MWD на седмица 24 общо за 36-те пациенти (сборно за двете дозировки) е +40,69 m (95% CI: 12,08 до 69,31). Тези резултати съответстват на резултатите, наблюдавани при възрастни. На 24-та седмица съответно 95% и 100% от пациентите в групата с ниска доза и в групата с висока доза са останали стабилни (без промяна или с подобрение във функционалния клас). Оценките по Kaplan-Meier на преживяемост без събития на влошаване на БАХ (смърт [поради каквато и да е причина], белодробна трансплантация, хоспитализация поради влошаване на БАХ, или свързано с БАХ влошаване) на 24-та седмица са съответно 86% и 85% в групата с ниска доза и в групата с висока доза.

Хемодинамиката е измерена при 5 пациенти (в групата с ниска доза). Средното повишаване спрямо изходното ниво на сърдечния индекс е +0,94 l/min/m², средното понижение на средното белодробно артериално налягане е -2,2 mmHg, а средното понижение на белодробното съдово съпротивление е -277 dyn s/cm⁵ (-3,46 mmHg/l/min).

При педиатрични пациенти с БАХ, получавали амбрисентан в продължение на 24 седмици, средногеометричното понижение на NT-pro-BNP (N-terminal pro-B type natriuretic peptide) спрямо изходното ниво е 31% в групата с ниска доза (2,5 mg и 5 mg), и 28% в групата с висока доза (5 mg, 7,5 mg и 10 mg).

Проучване AMB114588

Дългосрочни данни са получени от 38 от всичките 41 педиатрични пациенти с БАХ на възраст от 8 до под 18 години, лекувани преди това в 24-седмичното рандомизирано проучване с амбрисентан. Повечето от участниците, които са продължили лечението си в това дългосрочно продължение, са с идиопатична или наследствена БАХ (68%) към момента на включването им в AMB112529. Средната продължителност на експозицията ($\pm$ стандартно отклонение) на лечение с амбрисентан е приблизително $4,0 \pm 2,5$ години (диапазон: 3 месеца до 10,0 години). В откритото продължение на проучването е допустимо пациентите да получават допълнително лечение за БАХ според необходимостта, както и дозата на амбрисентан да се увеличава на стъпки от по 2,5 mg. Общо 66% от пациентите, продължили лечението си в откритото продължение, са останали на същата доза амбрисентан, на която са били в проучването AMB112529.

Клиничното влошаване е дефинирано като смърт (поради всякаква причина), включване в списъка на чакащите за белодробна трансплантация или предсърдна септостомия или влошаване на БАХ, водещо до хоспитализация, промяна в дозата на амбрисентан, добавяне или промяна в дозата на вече приемана таргетна терапия за БАХ, повишаване на функционалния клас по C3O; 20% понижение в 6MWD или признаци/симптоми на десностранна сърдечна недостатъчност. В едни и същи времеви точки общо 71% от пациентите са останали без влошаване на БАХ, докато при общо 11 участници (29%) от 4-те дозови групи е настъпило клинично влошаване на БАХ по поне 1 критерий, като при 5 от тези 11 участници (45%) е изпълнен повече от 1 критерий за клинично влошаване. Оценките по Kaplan-Meier за преживяемост 3 години и 4 години след започване на лечението са съответно 94,74% и 92,11%.

Промените от изходното ниво при включването в AMB112529 до края на продължението на проучването показват увеличение на 6MWD със средна стойност общо за всички дозови групи $58,4 \pm 88$ метра (подобрене със 17% спрямо изходното ниво).

В проучването AMB114588 са включени участници с всичките 4 функционални класа по C3O (I, II, III и IV) към момента на включването им, като над половината от тях са с клас II (n = 22; 58%), а останалите – с клас I (n = 9; 24%), клас III (n = 6; 16%) или клас IV (n = 1; 3%). Промените от изходното ниво при включването в AMB112529 до края на продължението на проучването (N = 29) показват подобрене (при 45%) или липса на промяна (при 55%), без влошаване, на функционалния клас по C3O, както и средно увеличение на 6MWD със 17,0%.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Амбрисентан се абсорбира бързо при хора. След перорално приложение максималните плазмени концентрации ($C_{\max}$) на амбрисентан обикновено се достигат за около 1,5 часа след прилагане на дозата както на гладно, така и след хранене. $C_{\max}$ и площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) се увеличават пропорционално на дозата по време на прилагане на доза в терапевтичните граници. Стационарното състояние обикновено се достига след 4-дневно многократно прилагане.

Проучване за ефекта на храната, включващо приложение на амбрисентан при здрави доброволци на гладно и след прием на храна с високо съдържание на мазнини, показва, че $C_{\max}$ намалява с 12%, докато AUC остава непроменена. Това намаляване на пиковата концентрация не е клинично значимо и по тази причина амбрисентан може да се приема със или без храна.

Разпределение

Амбрисентан се свързва в много голяма степен с плазмените протеини. Свързването на амбрисентан с плазмените протеини *in vitro* е средно 98,8% и не зависи от концентрация в границите 0,2-20 µg/ml. Амбрисентан се свързва предимно с албумина (96,5%) и в по-малка степен с алфа₁-киселия гликопротеин.

Разпределението на амбрисентан в еритроцитите е ниско със средно съотношение кръв:плазма 0,57 и 0,61 при индивиди съответно от мъжки и женски пол.

Биотрансформация

Амбрисентан е несулфонамиден ендотелин-рецепторен антагонист (от класа на пропановата киселина).

Амбрисентан се глюкуронира посредством няколко UGT изоензима (UGT1A9S, UGT2B7S и UGT1A3S), при което се образува амбрисентан глюкуронид (13%). Амбрисентан претърпява също и оксидативен метаболизъм основно от CYP3A4 и в по-малка степен от CYP3A5 и CYP2C19, при което се образува 4-хидроксиметил амбрисентан (21%), който впоследствие се глюкуронира до 4-хидроксиметил амбрисентан глюкуронид (5%). Афинитетът за свързване на 4-хидроксиметил амбрисентан към човешкия ендотелинов рецептор е 65 пъти по-нисък от този на амбрисентан. По тази причина в концентрации, отчетени в плазмата (около 4% свързани с изходния амбрисентан), не се очаква 4-хидроксиметил амбрисентан да допринася за фармакологичната активност на амбрисентан.

In vitro данни показват, че амбрисентан 300 µM води до по-малко от 50% инхибиране на UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (до 30%), или на цитохром P450 ензимите 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 (до 25%). *In vitro* амбрисентан няма инхибиращ ефект върху човешки транспортери в клинично значими концентрации, включително Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 и NTCP. Освен това, амбрисентан не индуцира MRP2, Pgp или BSEP протеиновата експресия в хепатоцити на плъх. Вzeti заедно, *in vitro* данните предполагат, че амбрисентан в клинично значими концентрации (плазмена $C_{\max}$ до 3,2 µM), не се очаква да има ефект върху UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 или цитохром P450 ензимите 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 или върху транспорта чрез BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3, или NTCP.

Ефектите на амбрисентан в стационарно състояние (10 mg веднъж дневно) върху фармакокинетиката и фармакодинамиката на еднократна доза варфарин (25 mg), измерени чрез протромбиновото време (PT) и международното нормализирано съотношение (INR), са проучени при 20 здрави доброволци. Амбрисентан няма клинично значими ефекти върху

фармакокинетиката или фармакодинамиката на варфарин. Също така, едновременното прилагане с варфарин не оказва влияние върху фармакокинетиката на амбрисентан (вж. точка 4.5).

Ефектът на 7-дневно прилагане на силденафил (20 mg три пъти дневно) върху фармакокинетиката на еднократна доза амбрисентан и ефектите на 7-дневно прилагане на амбрисентан (10 mg веднъж дневно) върху фармакокинетиката на еднократна доза силденафил са проучени при 19 здрави доброволци. Няма други промени във фармакокинетичните параметри на силденафил, N-дезметил-силденафил и амбрисентан, освен 13% увеличение на $C_{\max}$ на силденафил след едновременно прилагане с амбрисентан. Това слабо повишаване на $C_{\max}$ на силденафил не се счита за клинично значимо (вж. точка 4.5).

Ефектите на амбрисентан в стационарно състояние (10 mg веднъж дневно) върху фармакокинетиката на еднократна доза тадалафил и ефектите на тадалафил в стационарно състояние (40 mg веднъж дневно) върху фармакокинетиката на еднократна доза амбрисентан са проучени при 23 здрави доброволци. Амбрисентан няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на тадалафил. Също така, едновременното прилагане с тадалафил не оказва влияние върху фармакокинетиката на амбрисентан (вж. точка 4.5).

Ефектите на многократно прилагане на кетоконазол (400 mg веднъж дневно) върху фармакокинетиката на еднократна доза 10 mg амбрисентан са проучени при 16 здрави доброволци. Експозицията на амбрисентан, оценена чрез $AUC_{(0-\infty)}$ и $C_{\max}$ се повишава с 35% и съответно с 20%. Малко вероятно е тази промяна в експозицията да има някаква клинична значимост и затова амбрисентан може да се прилага едновременно с кетоконазол.

При здрави доброволци са проучени ефектите при многократно прилагане на циклоспорин А (100–150 mg два пъти дневно) върху фармакокинетиката в стационарно състояние на амбрисентан (5 mg веднъж дневно), както и ефектите при многократно прилагане на амбрисентан (5 mg веднъж дневно) върху фармакокинетиката в стационарно състояние на циклоспорин А (100–150 mg два пъти дневно). При многократно прилагане на циклоспорин А, $C_{\max}$ и $AUC_{(0-\tau)}$ на амбрисентан се повишават (съответно 48% и 121%). Въз основа на тези промени, при едновременно прилагане с циклоспорин А, дозата на амбрисентан при възрастни и при педиатрични пациенти с телесно тегло ≥ 50 kg трябва да бъде ограничена до 5 mg веднъж дневно; за педиатрични пациенти с телесно тегло ≥ 20 kg до < 50 kg дозата трябва да се ограничи до 2,5 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2). Въпреки това, многократното прилагане на амбрисентан няма клинично значим ефект върху експозицията на циклоспорин А, и не се налага корекция на дозата на циклоспорин А.

При здрави доброволци са проучени ефектите при интензивно и многократно прилагане на рифампицин (600 mg веднъж дневно) върху фармакокинетиката в стационарно състояние на амбрисентан (10 mg веднъж дневно). След първоначалните дози рифампицин се наблюдава преходно повишаване на $AUC_{(0-\tau)}$ на амбрисентан (121% и 116%, съответно след първата и втората доза рифампицин), вероятно дължащо се на рифампицин-медираното ОАТР инхибиране. Въпреки това няма клинично значим ефект върху експозицията на амбрисентан до ден 8, след прилагане на многократни дози рифампицин. Пациенти, лекувани, с амбрисентан трябва внимателно да бъдат наблюдавани при започване на лечение с рифампицин (вж. точка 4.4 и 4.5).

Ефектите на многократно прилагане на амбрисентан (10 mg) върху фармакокинетиката на еднократна доза дигоксин са проучени при 15 здрави доброволци. Многократното прилагане на амбрисентан води до слабо увеличаване на $AUC_{0-\text{last}}$ и на най-ниската концентрация на дигоксин и до повишаване на $C_{\max}$ на дигоксин с 29%. Наблюдаваното увеличаване на експозицията на дигоксин в присъствието на многократни дози амбрисентан не се счита за клинично значимо и не се изисква коригиране на дозата на дигоксин (вж. точка 4.5).

Ефектите на 12-дневно прилагане на амбрисентан (10 mg веднъж дневно) върху фармакокинетиката на еднократна доза перорален контрацептив, съдържащ етинилестрадиол

(35 µg) и норетиндрон (1 mg) са проучени при здрави доброволци от женски пол. $C_{\max}$ и $AUC_{(0-\infty)}$ се понижават слабо при етинилестрадиол (8% и съответно 4%) и се повишават слабо при норетиндрон (13% и съответно 14%). Тези промени в експозицията на етинилестрадиол или норетиндрон са малки и е малко вероятно да бъдат клинично значими (вж. точка 4.5).

Елиминиране

Амбрисентан и неговите метаболити се елиминират предимно с жлъчката след чернодробен и/или екстрахепатален метаболизъм. След перорално прилагане около 22% от приетата доза се възстановява в урината, като 3,3% е непроменен амбрисентан. Плазменият елиминационен полуживот при хора варира от 13,6 до 16,5 часа.

Специални популации

Възрастни (пол, възраст)

Основавайки се на резултатите от популационен фармакокинетичен анализ при здрави доброволци и пациенти с БАХ фармакокинетиката на амбрисентан не се повлиява значително от пола или възрастта (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Има ограничени фармакокинетични данни в педиатричната популация. Фармакокинетиката е проучвана в едно клинично проучване (AMB112529) при педиатрични пациенти на възраст от 8 до 18 години.

Фармакокинетиката на амбрисентан след перорално приложение при пациенти на възраст от 8 до 18 години с БАХ е съответствала до голяма степен на фармакокинетиката при възрастни след като се вземе предвид телесното тегло.

Експозициите в стационарно състояние (AUC_{ss}) при педиатрични пациенти при ниски и високи дози, получени чрез модели за всички групи по телесно тегло са в границите от 5-тия до 95-тия персентил на експозицията при възрастни при ниски (5 mg) или високи дози (10 mg) от исторически данни.

Бъбречно увреждане

Амбрисентан не претърпява значителен бъбречен метаболизъм или бъбречен клирънс (екскреция). В популационен фармакокинетичен анализ е установено, че креатининовият клирънс е статистически значима коварианта, като оказва влияние върху клирънса след перорално приложение на амбрисентан. Степента на намаляване на клирънса след перорално приложение е умерена (20% – 40%) при пациенти с умерено бъбречно увреждане и затова е малко вероятно да има някакво клинично значение. Все пак, трябва да се обръща повишено внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Основните пътища на метаболизъм на амбрисентан са глюкурониране и окисление с последващо елиминиране с жлъчката и затова може да се очаква чернодробното увреждане да увеличи експозицията ($C_{\max}$ и AUC) на амбрисентан. В популационен фармакокинетичен анализ клирънсът след перорално приложение намалява в зависимост от нарастващите нива на билирубина. Все пак степента на ефекта на билирубина е умерена (в сравнение с типичен пациент с билирубин 0,6 mg/dl, пациент с повишен билирубин 4,5 mg/dl би имал приблизително 30% по-нисък клирънс след перорално приложение на амбрисентан). Фармакокинетиката на амбрисентан при пациенти с чернодробно увреждане (със или без цироза) не е проучена. По тази причина не трябва да се започва лечение с амбрисентан при пациенти с тежко чернодробно увреждане или с клинично значимо повишаване на чернодробните аминотрансфери ($> 3 \times ULN$) (вж. точки 4.3 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Поради първичния фармакологичен ефект на класа лекарства, висока еднократна доза

амбрисентан (напр. свръхдоза) може да понижи артериалното налягане и притежава потенциал да предизвика хипотония и симптоми, свързани с вазодилатация.

Амбрисентан не притежава доказана инхибиторна активност върху транспорта на жлъчните киселини или изразена хепатотоксичност.

След продължително прилагане на амбрисентан при гризачи при експозиции под терапевтичните нива при хора се наблюдават възпаление и промени в епитела на назалната кухина. След продължително прилагане на високи дози амбрисентан при кучета, при експозиции над 20 пъти по-високи от наблюдаваните при пациентите, се наблюдава слаб възпалителен отговор.

В назалната кухина на плъхове, третирани с амбрисентан при нива на експозиция 3-пъти по-високи от клиничната AUC, е наблюдавана хиперплазия на назалните кости на етмоидната спирална кост. Хиперплазия на назалните кости не се наблюдава при прилагане на амбрисентан при мишки и кучета. При плъхове хиперплазията на назалната спирална кост е познат отговор при назално възпаление - на базата на опита с други химични съединения.

Амбрисентан е кластогенен при изпитвания *in vitro* във високи концентрации върху клетки на бозайници. Няма доказателства за мутагенни или генотоксични ефекти на амбрисентан при бактерии или в две *in vivo* проучвания при гризачи.

В двегодишни проучвания при плъхове и мишки с перорално приложение на амбрисентан липсват данни за карциногенен потенциал. При мъжки плъхове, само при най-високите дози е наблюдавано слабо повишаване на честотата на доброкачествения тумор фиброаденом на млечната жлеза. Системната експозиция на амбрисентан при мъжките плъхове при тези дози (въз основа на AUC в стационарно състояние) е 6 пъти постигнатата при 10 mg/дневно клинична доза.

В проучвания за токсичност и фертилитет с перорална многократна доза при мъжки плъхове и мишки се наблюдава тубулна атрофия на тестисите, която понякога се свързва с аспермия, без граница за безопасност. Промените в тестисите не са напълно обратими по време на оценените периоди без прием. Не са наблюдавани обаче промени в тестисите в проучвания с продължителност до 39 седмици при кучета, при експозиция, превишаваща 35 пъти наблюдаваната при хора – на базата на AUC. При мъжки плъхове не са наблюдавани ефекти на амбрисентан върху подвижността на сперматозоидите при всички тествани дози (до 300 mg/kg/ден). Слабо понижаване (< 10%) на процента на морфологично нормалните сперматозоиди е наблюдавано при доза от 300 mg/kg/ден, но не и при доза 100 mg/kg/ден (> 9 пъти клиничната експозиция при 10 mg/ден). Ефектът на амбрисентан върху фертилитета при мъже не е установен.

Амбрисентан е тератогенен при плъхове и зайци. При всички изпитвани дози са наблюдавани аномалии на долната челюст, езика и/или небцето. Освен това в проучването при плъхове е наблюдавана повишена честота на дефекти на междукламерната преграда, дефекти на магистрални кръвоносни съдове, аномалии на щитовидната жлеза и тимуса, осификация на базалната част на сфеноидната кост, и появата на умбиликална артерия, разположена от лявата страна на пикочния мехур, вместо от дясната страна. Тератогенността е предполагаем ефект на класа на ендотелин-рецепторните антагонисти.

Прилагането на амбрисентан при женски плъхове в късна бременност и в периода на лактация, при експозиция 3 пъти над AUC при максималните препоръчвани дози за хора, води до нежелани събития в поведението на майката, намалена преживяемост на малките и увреждане на репродуктивната способност на потомството (при аутопсия се наблюдават малки тестиси).

При ювенилни плъхове, в периода от 7-ми до 26-ти, 36-ти или 62-ри ден от раждането (съответстващ на периода от новородени до късна юношеска възраст при хора), амбрисентан е прилаган перорално, веднъж дневно, като е установено намаляване на теглото на мозъка (-3%

до -8%) без настъпване на морфологични или невроповеденчески промени след наблюдавани апнея, хипоксия и звуци по време на дишане. Тези ефекти настъпват при нива на AUC, които са 1,8 до 7 пъти по-високи от педиатричната експозиция при хора при 10 mg. В друго проучване, при третиране на 5-седмични плъхове (което отговаря на приблизително 8-годишна възраст при хора), е установено понижение на теглото на мозъка само при много висока доза и само при мъжки животни. Наличните неклинични данни не дават възможност да се разбере клиничната значимост на тази находка за деца на възраст под 8 години.·

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Volibris 2,5 mg филмирани таблетки

Поли(винилов алкохол)
Талк
Титанов диоксид (E171)
Макрогол
Лецитин (соев) (E322)

Volibris 5 mg и 10 mg филмирани таблетки

Поли(винилов алкохол)
Талк
Титанов диоксид (E171)
Макрогол
Лецитин (соев) (E322)
Алура червен АС алуминиев лак (E129)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Volibris 2,5 mg филмирани таблетки

2 години

Volibris 5 mg и 10 mg филмирани тарлетки

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Volibris 2,5 mg филмирани таблетки

Бели непрозрачни бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитени от деца полипропиленови капачки с полиетиленово индукционно термозапечатано покритие. Бутилките съдържат 30 филмирани таблетки.

Volibris 5 mg и 10 mg филмирани таблетки

Блистери от PVC/PVDC/алуминий.

Опаковки с едnodозови блистери, съдържащи 10 × 1 или 30 × 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Volibris 2,5 mg филмирани таблетки

EU/1/08/451/005

Volibris 5 mg филмирани таблетки

EU/1/08/451/001

EU/1/08/451/002

Volibris 10 mg филмирани таблетки

EU/1/08/451/003

EU/1/08/451/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 април 2008 г.

Дата на последно подновяване: 14 януари 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди употребата на Volibris във всяка една държава членка, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с Националния компетентен орган съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начините на разпространение и всички други аспекти на програмата.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка една държава членка, в която Volibris се продава, всички пациенти, които се очаква да приемат Volibris, са получили следния обучителен материал:

- Напомняща карта на пациента

Напомнящата карта на пациента трябва да включва следните основни елементи:

- Volibris е тератогенен при животни;
- Бременни жени не трябва да приемат Volibris;
- Жени с детероден потенциал трябва да използват надеждни методи за контрацепция;
- Необходимостта от тестове за бременност всеки месец;
- Необходимостта от редовно проследяване на чернодробната функция, тъй като Volibris може да причини увреждане.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Volibris 2,5 mg филмирани таблетки
амбрисентан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 2,5 mg амбрисентан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза, лецитин (соев) (E322). За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

филмирана таблетка

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/451/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

volibris 2,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Volibris 2,5 mg филмирани таблетки
амбрисентан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 2,5 mg амбрисентан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза, лецитин (соев) (E322). За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

филмирана таблетка

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/451/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Volibris 5 mg филмирани таблетки
амбрисентан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка таблетка съдържа 5 mg амбрисентан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза, лецитин (соя) (E322) и алура червен АС алуминиев лак (E129). За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

филмирана таблетка

10 x 1 филмирана таблетка
30 x 1 филмирана таблетка

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/451/001 10 филмирани таблетки

EU/1/08/451/002 30 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

volibris 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистери

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Volibris 5 mg таблетки
амбрисентан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
GSK (Ireland) Ltd

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Volibris 10 mg филмирани таблетки
амбрисентан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка таблетка съдържа 10 mg амбрисентан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза, лецитин (соя) (E322) и алура червен АС алуминиев лак (E129). За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

филмирана таблетка

10 x 1 филмирана таблетка
30 x 1 филмирана таблетка

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/451/003 10 филмирани таблетки
EU/1/08/451/004 30 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

volibris 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистери

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Volibris 10 mg таблетки
амбрисентан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
GSK (Ireland) Ltd

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за потребителя

Volibris 2,5 mg филмирани таблетки

Volibris 5 mg филмирани таблетки

Volibris 10 mg филмирани таблетки

амбрисентан (ambrisentan)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Volibris и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Volibris
3. Как да приемате Volibris
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Volibris
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Volibris и за какво се използва

Volibris съдържа активното вещество амбрисентан. Той принадлежи към група лекарства, наречени други антихипертензивни средства (използвани за лечение на високо кръвно налягане).

Volibris се използва за лечение на белодробна артериална хипертония (БАХ) при възрастни, юноши и деца на възраст на 8 и повече години. БАХ представлява повишено кръвно налягане в кръвоносните съдове (белодробните артерии), които пренасят кръв от сърцето към белите дробове. При хора с БАХ тези артерии стават по-тесни и сърцето трябва да работи повече, за да изпомпва кръвта през тях. Това е причина хората да се чувстват изморени, замаяни и да имат задух.

Volibris разширява белодробните артерии, като по този начин улеснява сърцето да изпомпва кръв през тях. Това понижава кръвното налягане и облекчава симптомите.

Volibris може също да се използва в комбинация с други лекарства, прилагани за лечение на БАХ.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Volibris

Не приемайте Volibris:

- ако сте **алергични** към амбрисентан, соя или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- **ако сте бременна, ако планирате да забременеете или ако има възможност да забременеете**, защото не използвате надеждни методи за предпазване (контрацепция). Моля прочетете информацията в раздел „Бременност”.

- ако **кърмите**. Моля прочетете информацията в раздел „Кърмене”.
- ако имате **заболяване на черния дроб**. Кажете на Вашия лекар, който ще реши дали това лекарство е подходящо за Вас.
- ако имате **разрастване на съединителна тъкан в белите дробове**, с неизвестен произход (*идиопатична белодробна фиброза*).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство:

- ако имате чернодробни проблеми
- ако имате анемия (намален брой червени кръвни клетки)
- ако имате подуване на ръцете, глезените или стъпалата, причинено от течност (*периферен оток*)
- ако имате заболяване на белия дроб, при което вените в белите дробове са блокирани (*белодробна венооклузивна болест*).

→ **Вашият лекар** ще реши дали Volibris е подходящ за Вас.

Ще имате нужда от редовни изследвания на кръвта

Преди да започнете прием на Volibris и на редовни интервали, докато го приемате, Вашият лекар ще Ви прави кръвни изследвания за да провери:

- дали имате анемия
- дали Вашият черен дроб функционира правилно.

→ Важно е редовно да Ви се правят кръвни изследвания, докато приемате Volibris.

Признаците, че черният Ви дроб може да не функционира правилно, включват:

- загуба на апетит
- гадене
- повръщане
- висока температура (*треска*)
- болка в стомаха (*корема*)
- пожълтяване на кожата или бялото на очите (*жълтеница*)
- потъмняване на урината
- сърбеж по кожата.

Ако забележите някои от тези признаци:

→ **Кажете незабавно на Вашия лекар.**

Деца

Не давайте това лекарство на деца на възраст под 8 години, тъй като безопасността и ефикасността при тази възрастова група не са установени.

Други лекарства и Volibris

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Ако започнете да приемате **циклоспорин А** (лекарство, използвано след трансплантация или за лечение на псориазис), може да е необходимо Вашият лекар да промени дозата на Volibris.

Ако приемате **рифампицин** (антибиотик, използван за лечение на тежки инфекции), Вашият лекар ще Ви наблюдава, когато започнете прием на Volibris.

Вашият лекар може да Ви наблюдава, ако приемате други лекарства (напр. илопрост, епопростенол, силденафил) за лечение на БАХ.

→ **Уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от тези лекарства.**

Бременност

Volibris може да увреди неродено дете, заченато преди, по време на лечението или скоро след него.

→ **Ако е възможно да забременеете, използвайте надежден метод за предпазване (контрацепция), докато приемате Volibris. Кажете на Вашия лекар за това.**

→ **Не приемайте Volibris, ако сте бременна или планирате да забременеете.**

→ **Ако забременеете или мислите, че можете да забременеете, докато приемате Volibris, незабавно се консултирайте с Вашия лекар.**

Ако сте жена, която може да забременее, Вашият лекар ще поиска да си направите тест за бременност преди да започнете да приемате Volibris, и периодически по време на приема на това лекарство.

Кърмене

Не е известно дали активното вещество на Volibris може да премине в кърмата.

→ **Не кърмете, докато приемате Volibris. Кажете на Вашия лекар за това.**

Фертилитет

Ако сте мъж, който приема Volibris, има вероятност това лекарство да понижи броя на сперматозоидите Ви. Обърнете се към Вашия лекар, ако имате някакви въпроси или това Ви безпокои.

Шофиране и работа с машини

Volibris може да причини нежелани реакции като ниско кръвно налягане, замаяност, умора (вижте точка 4), които могат да окажат влияние върху способността за шофиране или работа с машини. Симптомите на заболяването Ви също могат да предизвикат отслабване на способностите Ви за шофиране или работа с машини.

→ **Не шофирайте и не работете с машини, ако не се чувствате добре.**

Volibris съдържа лактоза

Volibris таблетки съдържа малки количества захар, наречена лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари:

→ **Обърнете се към Вашия лекар, преди да започнете приема на този лекарствен продукт.**

Volibris съдържа лецитин, получен от соя

Ако сте алергични към соя, не приемайте това лекарство (вижте точка 2 „Не приемайте Volibris”).

Volibris 5 mg и 10 mg таблетки съдържат багрилото алура червен АС алуминиев лак (E129)

Това може да причини алергични реакции (вижте точка 4).

Volibris съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Volibris

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, питайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко Volibris да приемате

Възрастни

Обичайната доза Volibris е една таблетка от 5 mg веднъж дневно. Вашият лекар може да реши да увеличи дозата Ви до 10 mg веднъж дневно.

Ако приемате циклоспорин А, не вземайте повече от една таблетка Volibris от 5 mg, веднъж дневно.

Юноши и деца на възраст от 8 до 18 години

Обичайна начална доза на Volibris	
Тегло 35 kg или повече	Една таблетка от 5 mg веднъж на ден
Тегло най-малко 20 kg, но по-малко от 35 kg	Една таблетка от 2,5 mg веднъж на ден

Вашият лекар може да реши да повиши дозата Ви. Важно е децата да спазват редовните планирани посещения при лекар, тъй като дозата им трябва да се променя с възрастта или наддаването на тегло.

Ако се приема в комбинация с циклоспорин А, дозата на Volibris при юноши и деца с телесно тегло по-ниско от 50 kg трябва да се ограничи до 2,5 mg веднъж дневно, а ако тежат 50 kg или повече - до 5 mg веднъж дневно.

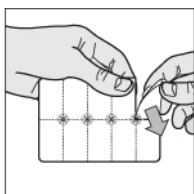
Как да приемате Volibris

Най-добре е да приемате Вашата таблетка по едно и също време всеки ден. Поглъщайте таблетката цяла, с чаша вода. Недейте да разделяте, разтрошавате или дъвчете таблетката. Може да приемате Volibris със или без храна.

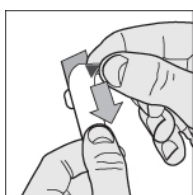
Изваждане на таблетка от блистера (само за таблетките от 5 mg и 10 mg)

Тези таблетки имат специална опаковка, която предпазва от отваряне от деца.

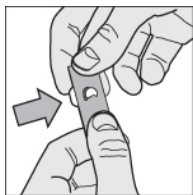
1. Отделете една таблетка: откъснете по дължината на пунктираните линии, за да отделите едно “гнездо” от блистера.



2. Отстранете външния слой: започнете от оцветения ъгъл, повдигнете слоя и го отстранете от гнездото.



3. Извадете таблетката: леко натиснете едната страна на таблетката през фолиото.



Таблетките Volibris 2,5 mg се предлагат в бутилка, а не в блистер.

Ако сте приели повече от необходимата доза Volibris

Ако сте приели твърде много таблетки, може да е по-вероятно да получите нежелани реакции, като главоболие, зачервяване, замаяност, гадене или ниско кръвно налягане, което може да доведе до прималяване:

→ **Попитайте Вашия лекар или фармацевт за съвет**, ако сте приели повече таблетки от предписаното.

Ако сте пропуснали да приемете Volibris

Ако забравите да приемете доза Volibris, приемете таблетката веднага след като си спомните и продължете да приемате следващите дози както преди.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.

Ако сте спрели приема на Volibris

Лечението с Volibris Ви е необходимо, за да контролирате Вашата БАХ.

→ **Не спирайте приема на Volibris, докато не обсъдите това с Вашия лекар.**

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Кажете на лекаря си, ако получите някоя от следните нежелани реакции:

Алергични реакции

Това е честа нежелана реакция, която може да засегне **до 1 на 10** души. Може да забележите:

- обрив или сърбеж и подуване (обикновено на лицето, устните, езика или гърлото), което може да предизвика трудности при дишането или преглъщането.

Подуване (оток), особено на глезените и стъпалата

Това е много честа нежелана реакция, която може да засегне **повече от 1 на 10** души.

Сърдечна недостатъчност

Дължи се на невъзможността на сърцето да изпомпва достатъчно кръв. Това е честа нежелана реакция, която може да засегне **до 1 на 10** души. Симптомите включват:

- задух
- голяма умора
- подуване на глезените и краката.

Намален брой на червените кръвни клетки (анемия)

Това е много честа нежелана реакция, която може да засегне **повече от 1 на 10** души. Понякога това налага преливане на кръв. Симптомите включват:

- умора и слабост
- задух
- общо неразположение.

Ниско кръвно налягане (хипотония)

Това е честа нежелана реакция, която може да засегне **до 1 на 10** души. Симптомите включват:

- замаяване.

→ **Уведомете Вашия лекар незабавно**, ако Вие (или Вашето дете) получите някоя от тези нежелани реакции или ако те настъпят внезапно след прием на Volibris.

Важно е редовно да Ви се правят кръвни изследвания, за да се провери за поява на анемия и дали черният Ви дроб функционира правилно. **Уверете се, че сте прочели и информацията в точка 2** „Ще имате нужда от редовни изследвания на кръвта” и „Признаците, че черният Ви дроб може да не функционира правилно”.

Други нежелани реакции

Много чести (може да засегнат **повече от 1 на 10** души)

- главоболие
- замаяност
- палпитации (ускорен или неправилен сърдечен ритъм)
- влошаване на задуха скоро след започване на лечението с Volibris
- хрема или запушен нос, запушване или болка в синусите
- гадене
- диария
- усещане за умора.

В комбинация с тадалафил (друго лекарство за БАХ)

В допълнение към посоченото по-горе:

- зачервяване на кожата
- повръщане
- болка в гърдите/дискомфорт.

Чести (може да засегнат **до 1 на 10** души)

- замъглено зрение или други промени в зрението
- прилошаване
- отклонения в резултатите от кръвните изследвания за чернодробната функция
- хрема
- запек
- болка в стомаха (*корема*)
- болка в гърдите или дискомфорт
- зачервяване на кожата
- повръщане
- усещане за слабост
- кръвотечение от носа
- обрив.

В комбинация с тадалафил

В допълнение към посоченото по-горе (освен отклонения в резултатите от кръвните изследвания за чернодробната функция):

- шум в ушите (*тинитус*).

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- увреждане на черния дроб
- възпаление на черния дроб, причинено от собствената защита на организма (*автоимунен хепатит*).

В комбинация с тадалафил

- внезапна загуба на слуха.

Нежелани реакции при деца и юноши

Очаква се да бъдат подобни на изброените по-горе за възрастни.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Volibris

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката след „Годен до“.

Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Volibris

Активното вещество е амбрисентан.

Всяка филмирана таблетка съдържа 2,5 mg, 5 mg или 10 mg амбрисентан.

За таблетките от 2,5 mg:

Другите съставки са: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат, поливинилов алкохол, талк, титанов диоксид (E171), макрогол и лецитин (соев) (E322).

За таблетките от 5 mg и 10 mg:

Другите съставки са: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат, поливинилов алкохол, талк, титанов диоксид (E171), макрогол, лецитин (соев) (E322) и алура червен АС алуминиев лак (E129).

Как изглежда Volibris и какво съдържа опаковката

Volibris 2,5 mg филмирана таблетка (таблетка) е бяла кръгла изпъкнала таблетка с диаметър 7 mm и гравирани надпис "GS" от едната страна и "K11" от другата.

Volibris 5 mg филмирана таблетка (таблетка) е светлорозова квадратна изпъкнала таблетка с големина 6,6 mm и гравирен надпис "GS" от едната страна и "K2C" от другата.

Volibris 10 mg филмирана таблетка (таблетка) е тъмнорозова овална изпъкнала таблетка с размери 9,8 mm × 4,9 mm и гравирен надпис "GS" от едната страна и "KE3" от другата.

Volibris се предлага като филмирани таблетки по 2,5 mg в бутилки. Всяка бутилка съдържа 30 таблетки.

Volibris се доставя като 5 mg и 10 mg филмирани таблетки в еднодозови блистерни опаковки, съдържащи 10 × 1 или 30 × 1 таблетка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.