

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Volibris 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Volibris 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Volibris 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Volibris 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 2,5 mg ambrisentan.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει περίπου 92,6 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική) και περίπου 0,25 mg λεκιθίνης (σόγια) (E322).

Volibris 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg ambrisentan.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει περίπου 90,3 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική), περίπου 0,25 mg λεκιθίνης (σόγια) (E322) και περίπου 0,11 mg allura red AC aluminium lake (E129).

Volibris 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg ambrisentan.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει περίπου 85,5 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική), περίπου 0,25 mg λεκιθίνης (σόγια) (E322) και περίπου 0,45 mg allura red AC aluminium lake (E129).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Volibris 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκό, 7 mm στρογγυλό, κυρτό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο που φέρει εγχάραξη “GS” στη μία πλευρά και “K11” στην άλλη.

Volibris 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Απαλό ροζ, 6,6 mm τετράγωνο, κυρτό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο που φέρει εγχάραξη “GS” στη μία πλευρά και “K2C” στην άλλη.

Volibris 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Σκούρο ροζ, 9,8 mm × 4,9 mm ωοειδές, κυρτό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο που φέρει εγχάραξη “GS” στη μία πλευρά και “KE3” στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Volibris ενδείκνυται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) σε ενήλικες ασθενείς λειτουργικής κατηγορίας (FC) II έως III κατά ΠΟΥ περιλαμβανομένης της χρήσης σε συνδυασμό με άλλη θεραπεία (βλέπε παράγραφο 5.1). Η αποτελεσματικότητα έχει διαπιστωθεί σε ιδιοπαθή ΠΑΥ (ΙΠΑΥ) και σε ΠΑΥ σχετιζόμενη με νόσο του συνδετικού ιστού.

Το Volibris ενδείκνυται για τη θεραπεία της ΠΑΥ σε εφήβους και παιδιά (ηλικίας 8 έως κάτω των 18 ετών) λειτουργικής κατηγορίας (FC) II έως III κατά ΠΟΥ, περιλαμβανομένης της χρήσης σε συνδυασμό με άλλη θεραπεία. Η αποτελεσματικότητα έχει διαπιστωθεί σε ΙΠΑΥ, οικογενή, διορθωμένη συγγενή και σε ΠΑΥ σχετιζόμενη με νόσο του συνδετικού ιστού (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η αγωγή θα πρέπει να ξεκινά από γιατρό με εμπειρία στη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με ΠΑΥ.

Δοσολογία

Ενήλικες

Μονοθεραπεία με ambrisentan

Το Volibris θα πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος, ξεκινώντας από τη δόση των 5 mg άπαξ ημερησίως που μπορεί να αυξηθεί σε 10 mg ημερησίως, ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση και την ανοχή.

Ambrisentan σε συνδυασμό με ταδαλαφίλη

Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ταδαλαφίλη, το Volibris θα πρέπει να τιτλοποιείται στα 10 mg άπαξ ημερησίως.

Στη μελέτη AMBITION, οι ασθενείς λάμβαναν 5 mg ambrisentan ημερησίως για τις πρώτες 8 εβδομάδες, πριν η δόση αυξηθεί στα 10 mg, ανάλογα με την ανοχή (βλέπε παράγραφο 5.1). Όταν χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με ταδαλαφίλη, οι ασθενείς ξεκινούσαν με λήψη 5 mg ambrisentan και 20 mg ταδαλαφίλης. Ανάλογα με την ανοχή, η δόση της ταδαλαφίλης αυξανόταν στα 40 mg μετά από 4 εβδομάδες και η δόση του ambrisentan αυξανόταν στα 10 mg μετά από 8 εβδομάδες. Αυτό το πέτυχαν περισσότεροι από 90% των ασθενών. Οι δόσεις μπορούσαν επίσης να μειωθούν, ανάλογα με την ανοχή.

Περιορισμένα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η απότομη διακοπή του ambrisentan δεν σχετίζεται με υποτροπιάζουσα επιδείνωση της ΠΑΥ.

Ambrisentan σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη Α

Σε ενήλικες, όταν συγχρηγείται με κυκλοσπορίνη Α, η δόση του ambrisentan θα πρέπει να περιορίζεται σε 5 mg άπαξ ημερησίως και ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.2).

Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας από 8 έως κάτω των 18 ετών

Ambrisentan ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες για ΠΑΥ

Το Volibris πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα με βάση το δοσολογικό σχήμα που περιγράφεται παρακάτω:

Σωματικό βάρος (kg)	Αρχική δόση άπαξ ημερησίως (mg)	Επόμενη τιτλοποίηση δόσης άπαξ ημερησίως (mg) ^a
≥50	5	10
≥35 έως <50	5	7,5
≥20 έως <35	2,5	5
α =ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση και την ανοχή (βλέπε παράγραφο 5.1)		

Ambrisentan σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη A

Σε παιδιατρικούς ασθενείς, όταν συγχρησιμοποιείται με κυκλοσπορίνη A, η δόση του ambrisentan για ασθενείς με σωματικό βάρος ≥50 kg θα πρέπει να περιορίζεται σε 5 mg άπαξ ημερησίως ή, για ασθενείς με σωματικό βάρος ≥20 έως <50 kg, θα πρέπει να περιορίζεται σε 2,5 mg άπαξ ημερησίως. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.2).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με το ambrisentan σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min). Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά προσεκτικά σε αυτή την υποομάδα και να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή αν η δόση αυξηθεί στα 10 mg ambrisentan.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Το ambrisentan δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία (με ή χωρίς κίρρωση). Καθώς οι κύριες οδοί μεταβολισμού του ambrisentan είναι η γλουκουρονίδωση και η οξείδωση, με επακόλουθη απέκκριση στη χολή, η ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να αναμένεται να αυξήσει την έκθεση (C_{max} και AUC) στο ambrisentan. Επομένως, δεν θα πρέπει να ξεκινά αγωγή με ambrisentan σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή με κλινικά σημαντικές αυξημένες τιμές ηπατικών αμινοτρανσφερασών (μεγαλύτερες από 3πλάσιες του ανώτατου φυσιολογικού ορίου (>3xULN), βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ambrisentan σε παιδιά ηλικίας κάτω των 8 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα (βλέπε παράγραφο 5.3 σχετικά με τα διαθέσιμα δεδομένα σε νεαρά ζώα).

Τρόπος χορήγησης

Το Volibris προορίζεται για χρήση από το στόμα. Συνιστάται το δισκίο να καταπίνεται ολόκληρο και μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Συνιστάται το δισκίο να μην σπάζεται, να μην θρυμματίζεται και να μην μασιέται.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, στη σόγια ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Κύηση (βλέπε παράγραφο 4.6).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6).

Θηλασμός (βλέπε παράγραφο 4.6).

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (με ή χωρίς κίρρωση) (βλέπε παράγραφο 4.2).

Αρχικές τιμές ηπατικών αμινοτρανσφερασών (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) και/ή αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT)) >3xULN (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (IPF), με ή χωρίς δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση (βλέπε παράγραφο 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το ambrisentan δεν έχει μελετηθεί σε επαρκή αριθμό ασθενών, ώστε να καθοριστεί η αναλογία οφέλους/κινδύνου σε ΠΑΥ λειτουργικού σταδίου I κατά ΠΟΥ.

Η αποτελεσματικότητα του ambrisentan ως μονοθεραπεία δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με ΠΑΥ λειτουργικού σταδίου IV κατά ΠΟΥ. Σε περίπτωση επιδείνωσης της κλινικής κατάστασης, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας συνιστώμενης για το σοβαρό στάδιο της νόσου (π.χ. εποπροστενόλη).

Ηπατική λειτουργία

Διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας έχουν συσχετιστεί με ΠΑΥ. Περιστατικά συμβατά με αυτοάνοση ηπατίτιδα, συμπεριλαμβανομένης πιθανής έξαρσης υποκείμενης αυτοάνοσης ηπατίτιδας, ηπατική βλάβη και αύξηση των ηπατικών ενζύμων, δυνητικώς σχετιζόμενα με τη θεραπεία, έχουν παρατηρηθεί με το ambrisentan (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.1). Επομένως, οι τιμές των ηπατικών αμινοτρανσφερασών (ALT και AST) θα πρέπει να μετρώνται πριν από την έναρξη της χορήγησης ambrisentan και η αγωγή δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με τιμές αναφοράς ALT και/ή AST >3xULN (βλέπε παράγραφο 4.3).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία ηπατικής βλάβης και συνιστάται μηνιαία παρακολούθηση των ALT και AST. Αν οι ασθενείς εμφανίσουν σταθερή, ανεξήγητη, κλινικώς σημαντική αύξηση της ALT και/ή της AST ή αν η αύξηση της ALT και/ή της AST συνοδεύεται από σημεία ή συμπτώματα ηπατικής βλάβης (π.χ. ίκτερος), η αγωγή με ambrisentan θα πρέπει να διακόπτεται.

Σε ασθενείς χωρίς κλινικά συμπτώματα ηπατικής βλάβης ή ικτέρου, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της χορήγησης ambrisentan μετά την αποκατάσταση των τιμών των ηπατικών ενζύμων. Συνιστάται η συμβουλή ηπατολόγου.

Συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης

Μείωση στις συγκεντρώσεις της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη έχουν συσχετιστεί με τους ανταγωνιστές υποδοχέων ενδοθηλίνης (ERA), συμπεριλαμβανομένου του ambrisentan. Οι περισσότερες από αυτές τις μειώσεις παρατηρήθηκαν κατά τις πρώτες 4 εβδομάδες θεραπείας και η αιμοσφαιρίνη γενικά σταθεροποιήθηκε μετά από αυτό το διάστημα. Οι μέσες μειώσεις από την αρχική τιμή (που κυμαίνονταν από 0,9 έως 1,2 g/dL) στις συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης παρέμειναν για έως 4 έτη θεραπείας με το ambrisentan στην ανοικτού σχεδιασμού μακροχρόνια παράταση των βασικών κλινικών δοκιμών φάσεως 3. Κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία έχουν αναφερθεί περιστατικά αναιμίας που απαιτούσαν μετάγγιση αιμοσφαιρίων (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η έναρξη αγωγής με ambrisentan δεν συνιστάται σε ασθενείς με κλινικά σημαντική αναιμία. Τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και/ή αιματοκρίτη συνιστάται να μετρώνται κατά τη διάρκεια της αγωγής με ambrisentan, για παράδειγμα, στον 1 μήνα, στους 3 μήνες και στη συνέχεια περιοδικά, σύμφωνα με την κλινική πρακτική. Αν παρατηρηθεί κλινικά σημαντική μείωση στην αιμοσφαιρίνη ή στον αιματοκρίτη και έχουν αποκλειστεί άλλες αιτίες, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ελάττωσης της δόσης ή διακοπής της θεραπείας. Η συχνότητα εμφάνισης της αναιμίας ήταν αυξημένη όταν το ambrisentan χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ταδαλαφίλη (15% συχνότητα ανεπιθύμητης ενέργειας),

συγκριτικά με την επίπτωση της αναιμίας όταν το ambrisentan και η ταδαλαφίλη χορηγήθηκαν ως μονοθεραπείες (7% και 11%, αντίστοιχα).

Κατακράτηση υγρών

Περιφερικό οίδημα έχει παρατηρηθεί με ERA, συμπεριλαμβανομένου του ambrisentan. Οι περισσότερες περιπτώσεις περιφερικού οιδήματος σε κλινικές μελέτες με ambrisentan ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας, αν και το περιφερικό οίδημα μπορεί να εμφανιστεί με μεγαλύτερη συχνότητα και βαρύτητα σε ασθενείς ≥ 65 ετών. Περιφερικό οίδημα έχει αναφερθεί συχνότερα με 10 mg ambrisentan στις κλινικές μελέτες μικρής διάρκειας (βλέπε παράγραφο 4.8).

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, αναφέρθηκαν περιπτώσεις κατακράτησης υγρών μέσα σε διάστημα μερικών εβδομάδων από την έναρξη της χορήγησης ambrisentan, σε ορισμένες από τις οποίες χρειάστηκε παρέμβαση με διουρητικό ή νοσηλεία για ρύθμιση των υγρών ή μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια. Εάν οι ασθενείς έχουν προϋπάρχουσα υπερφόρτωση υγρών, αυτό πρέπει να αντιμετωπισθεί καταλλήλως κλινικά πριν από την έναρξη χορήγησης ambrisentan.

Αν αναπτυχθεί κλινικά σημαντική κατακράτηση υγρών κατά τη διάρκεια θεραπείας με ambrisentan, με ή χωρίς σχετιζόμενη αύξηση του σωματικού βάρους, θα πρέπει να γίνεται περαιτέρω εκτίμηση προκειμένου να προσδιοριστεί η αιτία, όπως το ambrisentan ή υποκείμενη καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς και η ενδεχόμενη ανάγκη για ειδική αγωγή ή διακοπή της θεραπείας με ambrisentan. Η συχνότητα εμφάνισης του περιφερικού οιδήματος ήταν αυξημένη όταν το ambrisentan χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ταδαλαφίλη (45% συχνότητα ανεπιθύμητης ενέργειας), σε σύγκριση με την συχνότητα εμφάνισης του περιφερικού οιδήματος όταν το ambrisentan και η ταδαλαφίλη χορηγήθηκαν ως μονοθεραπείες (38% και 28%, αντίστοιχα). Η εμφάνιση περιφερικού οιδήματος ήταν υψηλότερη εντός του πρώτου μήνα από την έναρξη της θεραπείας.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας δεν θα πρέπει να ξεκινά θεραπεία με Volibris παρά μόνο εάν το αποτέλεσμα ενός τεστ κύησης πριν τη θεραπεία είναι αρνητικό και εάν χρησιμοποιείται μία αξιόπιστη μέθοδος αντισύλληψης. Εάν υπάρχει αμφιβολία σχετικά με το ποια οδηγία πρέπει να δοθεί για αντισύλληψη σε κάθε ασθενή ξεχωριστά, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συμβουλής από γυναικολόγο. Συνιστώνται μηνιαία τεστ κύησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ambrisentan (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

Φλεβοαποφρακτική πνευμονοπάθεια

Έχουν αναφερθεί περιστατικά πνευμονικού οιδήματος με αγγειοδιασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως είναι οι ERA, όταν χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με φλεβοαποφρακτική πνευμονοπάθεια. Επομένως, εάν οι ασθενείς με ΠΑΥ εμφανίσουν οξύ πνευμονικό οίδημα κατά τη διάρκεια λήψης του ambrisentan, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο φλεβοαποφρακτικής πνευμονοπάθειας.

Συγχορήγηση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ambrisentan θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά όταν αρχίζουν θεραπεία με ριφαμπικίνη (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.2).

Έκδοχα

Volibris 2,5 mg, 5 mg και 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορόφιση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Λεκιθίνη (σόγια)

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λεκιθίνη που παράγεται από σόγια. Εάν ένας ασθενής έχει υπερευαισθησία στη σόγια, δεν πρέπει να λαμβάνει το ambrisentan (βλέπε παράγραφο 4.3).

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Volibris 5 mg και 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Allura red AC aluminium lake

Τα δισκία Volibris 5 mg και 10 mg περιέχουν την αζωχρωστική allura red AC aluminium lake (E129), η οποία μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το ambrisentan δεν αναστέλλει, ούτε επάγει φάσης I ή II ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις σε *in vitro* και *in vivo* μη κλινικές μελέτες, που σημαίνει ότι υπάρχει μικρή πιθανότητα το ambrisentan να τροποποιήσει το προφίλ φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται μέσω αυτών των οδών.

Η πιθανότητα επαγωγής της δραστηριότητας του CYP3A4 από το ambrisentan διερευνήθηκε σε υγιείς εθελοντές και τα αποτελέσματα έδειξαν απουσία επαγωγικής δράσης του ambrisentan στο ισοένζυμο CYP3A4.

Κυκλοσπορίνη Α

Η συγχορήγηση ambrisentan και κυκλοσπορίνης Α σε σταθεροποιημένη κατάσταση είχε ως αποτέλεσμα διπλάσια αύξηση στην έκθεση σε ambrisentan σε υγιείς εθελοντές. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην αναστολή από την κυκλοσπορίνη Α μεταφορέων και μεταβολικών ενζύμων που εμπλέκονται στην φαρμακοκινητική του ambrisentan. Επομένως, όταν συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη Α, η δόση του ambrisentan σε ενήλικους ασθενείς ή σε παιδιατρικούς ασθενείς με σωματικό βάρος ≥ 50 kg θα πρέπει να περιορίζεται σε 5 mg άπαξ ημερησίως. Για παιδιατρικούς ασθενείς με σωματικό βάρος ≥ 20 έως < 50 kg, η δόση θα πρέπει να περιορίζεται σε 2,5 mg άπαξ ημερησίως (βλέπε παράγραφο 4.2). Πολλαπλές δόσεις ambrisentan δεν είχαν επίδραση στην έκθεση στην κυκλοσπορίνη Α, συνεπώς δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης της κυκλοσπορίνης Α.

Ριφαμπικίνη

Η συγχορήγηση ριφαμπικίνης (ενός αναστολέα πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων [OATP], ισχυρού επαγωγέα του CYP3A και του 2C19 και επαγωγέα του P-gp και των ουριδινο-διφωφο-γλυκουρονοσυλτρασφερασών [UGT]) σχετίστηκε με παροδική (περίπου διπλάσια) αύξηση της έκθεσης σε ambrisentan μετά από αρχικές δόσεις σε υγιείς εθελοντές. Ωστόσο, έως την ημέρα 8, η χορήγηση ριφαμπικίνης σε σταθερή κατάσταση δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση σε ambrisentan. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ambrisentan θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά όταν αρχίζουν θεραπεία με ριφαμπικίνη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης

Η συγχορήγηση ambrisentan με αναστολέα φωσφοδιεστεράσης, είτε σιλденаφίλη είτε ταδαλαφίλη (και τα δύο υποστρώματα του CYP3A4) σε υγιείς εθελοντές, δεν επηρέασε σημαντικά τη φαρμακοκινητική του αναστολέα της φωσφοδιεστεράσης ή του ambrisentan (βλέπε παράγραφο 5.2).

Άλλες στοχευμένες θεραπείες για την ΠΑΥ

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ambrisentan όταν συγχορηγείται με άλλες θεραπείες για την ΠΑΥ (π.χ. προστανοειδή και διαλυτοί διεγέρτες της γουανυλικής κυκλάσης) δεν έχει μελετηθεί ειδικά σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ΠΑΥ (βλέπε παράγραφο 5.1). Δεν

αναμένονται ειδικές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στο ambrisentan και τους διαλυτούς διεγέρτες της γουανυλικής κυκλάσης ή τα προστανοειδή με βάση τα γνωστά δεδομένα βιομετασχηματισμού (βλέπε παράγραφο 5.2). Ωστόσο, δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες αλληλεπιδράσεων με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή σε περίπτωση συγχορήγησης.

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Σε μία κλινική δοκιμή σε υγιείς εθελοντές, δοσολογία σταθερής κατάστασης με ambrisentan 10 mg άπαξ ημερησίως δεν επηρέασε σημαντικά την φαρμακοκινητική εφάπαξ δόσεως της αιθινυλοιστραδιόλης και της νορεθινδρόνης, συστατικών ενός σταθερού συνδυασμού αντισυλληπτικού από του στόματος (βλέπε παράγραφο 5.2). Με βάση αυτή τη φαρμακοκινητική μελέτη, το ambrisentan δεν αναμένεται να επηρεάζει σημαντικά την έκθεση σε αντισυλληπτικά που έχουν ως βάση οιστρογόνα ή προγεσταγόνα.

Βαρφαρίνη

Το ambrisentan δεν είχε επιδράσεις στη φαρμακοκινητική σταθεροποιημένης κατάστασης και στην αντιπηκτική δράση της βαρφαρίνης σε μία μελέτη σε υγιείς εθελοντές (βλέπε παράγραφο 5.2). Επίσης η βαρφαρίνη δεν παρουσίασε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική του ambrisentan. Επιπλέον, σε ασθενείς, το ambrisentan δεν παρουσίασε καμία συνολική επίδραση στην εβδομαδιαία δόση των αντιπηκτικών τύπου βαρφαρίνης, στον χρόνο προθρομβίνης (PT) και στο International Normalised Ratio (INR).

Κετοконаζόλη

Η χορήγηση κετοконаζόλης (ενός ισχυρού αναστολέα CYP3A4) σε σταθεροποιημένη κατάσταση δεν οδήγησε σε κλινικά σημαντική αύξηση της έκθεσης σε ambrisentan (βλέπε παράγραφο 5.2).

Επίδραση του ambrisentan σε ξενοβιοτικούς μεταφορείς

In vitro, το ambrisentan δεν είχε ανασταλτική επίδραση στους ανθρώπινους μεταφορείς σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις, συμπεριλαμβανομένης της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (Pgp), της πρωτεΐνης αντίστασης του καρκίνου του μαστού (breast cancer resistance protein - BCRP), της πρωτεΐνης διασταυρούμενης αντοχής 2 (multi-drug resistance related protein 2 - MRP2), της αντλίας εξαγωγής χολικών αλάτων (bile salt export pump - BSEP), των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP1B1 και OATP1B3) και του πολυπεπτιδίου συμμεταφοράς ταυροχολικού νατρίου (sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide - NTCP).

Το ambrisentan είναι ένα υπόστρωμα εκροής μέσω Pgp.

In vitro μελέτες σε ηπατοκύτταρα αρουραίου έδειξαν, επίσης, ότι το ambrisentan δεν επήγαγε την έκφραση των πρωτεϊνών Pgp, BSEP ή MRP2.

Η χορήγηση σε σταθερή κατάσταση ambrisentan σε υγιείς εθελοντές δεν είχε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική της εφάπαξ δόσης διγοξίνης, ενός υποστρώματος Pgp (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας

Σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας δεν θα πρέπει να ξεκινά θεραπεία με ambrisentan, εκτός εάν το αποτέλεσμα του τεστ κύησης πριν τη θεραπεία είναι αρνητικό και χρησιμοποιείται μία αξιόπιστη

μέθοδος αντισύλληψης. Συνιστώνται μηνιαία τεστ κύησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ambrisentan.

Κύηση

Το ambrisentan αντενδείκνυται κατά την κύηση (βλέπε παράγραφο 4.3). Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι το ambrisentan έχει τερατογόνο δράση. Δεν υπάρχει εμπειρία στον άνθρωπο.

Οι γυναίκες που λαμβάνουν ambrisentan πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο βλάβης του εμβρύου και να γίνεται αλλαγή θεραπείας εάν παρουσιαστεί εγκυμοσύνη (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.3).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το ambrisentan απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Η απέκκριση του ambrisentan στο μητρικό γάλα δεν έχει μελετηθεί σε ζώα. Συνεπώς, ο θηλασμός αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν ambrisentan (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ανδρική γονιμότητα

Η ανάπτυξη ατροφίας των ορχικών σωληναρίων σε αρσενικά ζώα έχει συσχετιστεί με τη χρόνια χορήγηση ERA, συμπεριλαμβανομένου του ambrisentan (βλέπε παράγραφο 5.3). Αν και στη μελέτη ARIES-E δεν βρέθηκε σαφής ένδειξη δυσμενούς επίδρασης της μακροχρόνιας έκθεσης σε ambrisentan στον αριθμό των σπερματοζωαρίων, η χρόνια χορήγηση ambrisentan σχετίστηκε με μεταβολές στους δείκτες σπερματογένεσης. Παρατηρήθηκε μείωση της συγκέντρωσης inhibin-B στο πλάσμα και αύξηση της συγκέντρωσης FSH στο πλάσμα. Η επίδραση στην ανθρώπινη ανδρική γονιμότητα δεν είναι γνωστή αλλά μία επιδείνωση της σπερματογένεσης δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Σε κλινικές μελέτες η χρόνια χορήγηση του ambrisentan δεν συσχετίστηκε με μεταβολή της τεστοστερόνης πλάσματος.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το ambrisentan έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η κλινική κατάσταση του ασθενούς και το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών του ambrisentan (όπως υπόταση, ζάλη, αδυναμία, κόπωση) θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν αξιολογείται η ικανότητα του ασθενούς να εκτελεί εργασίες που απαιτούν κρίση και κινητικές ή νοητικές ικανότητες (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να είναι ενήμεροι για το πώς θα μπορούσαν να επηρεαστούν από το ambrisentan πριν την οδήγηση ή τη χρήση μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Περιφερικό οίδημα (37%) και κεφαλαλγία (28%) ήταν οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με ambrisentan. Η υψηλότερη δόση (10 mg) συσχετίστηκε με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών και το περιφερικό οίδημα έτεινε να είναι πιο σοβαρό σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών στις κλινικές μελέτες μικρής διάρκειας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίστηκαν με τη χρήση του ambrisentan ήταν η αναιμία (μειωμένη αιμοσφαιρίνη, μειωμένος αιμοτοκρίτης) και η ηπατοτοξικότητα.

Οι μειώσεις στις συγκεντρώσεις της αιμοσφαιρίνης και στον αιματοκρίτη (10%) έχουν συσχετιστεί με ERA συμπεριλαμβανομένου του ambrisentan. Οι περισσότερες από αυτές τις μειώσεις ανιχνεύθηκαν κατά τις πρώτες 4 εβδομάδες της θεραπείας και, γενικά, η αιμοσφαιρίνη σταθεροποιήθηκε στη συνέχεια (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων (2%), ηπατική βλάβη και αυτοάνοση ηπατίτιδα (περιλαμβανομένης

παρόξυνσης της υποκείμενης νόσου) έχουν παρατηρηθεί με το ambrisentan (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $<1/1.000$), πολύ σπάνιες ($<1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη δόση, η κατηγορία συχνότητας αναφέρεται στην υψηλότερη δόση του ambrisentan. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη(ες) ενέργεια(ες)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Αναιμία (μειωμένη αιμοσφαιρίνη, μειωμένος αιματοκρίτης) ¹
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνησμός)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία (συμπεριλαμβανομένης κεφαλαλγίας από παραρρινοκολπίτιδα, ημικρανίας) ² , ζάλη
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Θαμπή όραση, διαταραχή της όρασης
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Συχνές	Εμβοές ³
	Όχι συχνές	Αιφνίδια απώλεια ακοής ³
Καρδιακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Αίσθημα παλμών
	Συχνές	Καρδιακή ανεπάρκεια ⁴
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Έξαψη ⁵
	Συχνές	Υπόταση, συγκοπή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Πολύ συχνές	Δύσπνοια ⁶ , συμφόρηση της ανώτερης αναπνευστικής οδού (ρινική, κόλπων του προσώπου) ⁷ , ρινοφαρυγγίτιδα
	Συχνές	Επίσταξη, ρινίτιδα ⁷ , κολπίτιδα ⁷
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία, διάρροια, έμετος ⁵
	Συχνές	Κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες
	Όχι συχνές	Ηπατική βλάβη (βλέπε παράγραφο 4.4), αυτοάνοση ηπατίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα ⁸

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Περιφερικό οίδημα, κατακράτηση υγρών, θωρακικό άλγος/δυσφορία ⁵ , κόπωση
	Συχνές	Εξασθένιση

¹ Βλέπε παράγραφο 'Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών'

² Η συχνότητα εμφάνισης κεφαλαλγίας φάνηκε να είναι μεγαλύτερη με τη δόση των 10 mg ambrisentan.

³ Περιστατικά παρατηρήθηκαν μόνο σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη του ambrisentan σε συνδυασμό με ταδαλαφίλη.

⁴ Τα περισσότερα αναφερθέντα περιστατικά καρδιακής ανεπάρκειας σχετίζονταν με κατακράτηση υγρών.

⁵ Συχνότητες που παρατηρήθηκαν σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη του ambrisentan σε συνδυασμό με ταδαλαφίλη. Παρατηρήθηκε χαμηλότερη επίπτωση με τη μονοθεραπεία με ambrisentan.

⁶ Περιστατικά επιδείνωσης της δύσπνοιας ασαφούς αιτιολογίας έχουν αναφερθεί σύντομα μετά την έναρξη θεραπείας με ambrisentan.

⁷ Η επίπτωση ρινικής συμφόρησης ήταν δοσοεξαρτώμενη κατά τη διάρκεια θεραπείας με ambrisentan.

⁸ Το εξάνθημα περιλαμβάνει ερυθματώδες εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα και κνησμώδες εξάνθημα.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μειωμένη αιμοσφαιρίνη

Κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αναιμίας που απαιτούσαν μεταγγίσεις αίματος (βλέπε παράγραφο 4.4). Η συχνότητα εμφάνισης μειωμένης αιμοσφαιρίνης (αναιμία) ήταν μεγαλύτερη με τη δόση των 10 mg ambrisentan. Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, Φάσης 3 κλινικές μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων, σημειώθηκε μείωση των μέσων συγκεντρώσεων αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς των ομάδων του ambrisentan, η οποία ανιχνεύθηκε σε διάστημα 4 εβδομάδων (μείωση κατά 0,83 g/dL). Οι μέσες μεταβολές από τις αρχικές τιμές φάνηκε να σταθεροποιούνται μέσα στις επόμενες 8 εβδομάδες. Συνολικά, 17 ασθενείς (6,5%) στις ομάδες θεραπείας του ambrisentan παρουσίασαν μειώσεις της αιμοσφαιρίνης $\geq 15\%$ από την αρχική τιμή και με πτώση κάτω από το κατώτατο φυσιολογικό όριο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια του ambrisentan σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΑΥ ηλικίας 8 έως κάτω των 18 ετών αξιολογήθηκε σε 41 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με ambrisentan 2,5 mg ή 5 mg άπαξ ημερησίως (ομάδα χαμηλής δόσης) ή ambrisentan 2,5 mg ή 5 mg άπαξ ημερησίως με τιτλοποίηση σε 5 mg, 7,5 mg ή 10 mg με βάση το σωματικό βάρος (ομάδα υψηλής δόσης) μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για ΠΑΥ επί 24 εβδομάδες σε μία Φάσης 2b μελέτη ανοικτού σχεδιασμού. Η ασφάλεια αξιολογήθηκε περαιτέρω σε μία συνεχιζόμενη, μακροχρόνια επέκταση σε 38 από τους 41 συμμετέχοντες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν, οι οποίες κρίθηκε ότι σχετίζονται με το ambrisentan, είναι σύμφωνες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στις ελεγχόμενες μελέτες σε ενήλικους ασθενείς, με την κεφαλαλγία (15%, 6/41 συμμετέχοντες κατά τη διάρκεια των 24 εβδομάδων της κλινικής μελέτης ανοιχτής επισήμανσης Φάσης 2β και 8%, 3/38 συμμετέχοντες συμμετέχοντες κατά τη διάρκεια της μακροπρόθεσμης περιόδου επέκτασης) και τη ρινική συμφόρηση (8%, 3/41 συμμετέχοντες κατά τη διάρκεια των 24 εβδομάδων της κλινικής μελέτης ανοιχτής επισήμανσης Φάσης 2β) να εμφανίζονται συχνότερα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να

αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε υγιείς εθελοντές, οι εφάπαξ δόσεις των 50 και 100 mg (5πλάσιες έως 10πλάσιες της μέγιστης συνιστώμενης δόσης) συσχετίστηκαν με κεφαλαλγία, εξάψεις, ζάλη, ναυτία και ρινική συμφόρηση.

Λόγω του μηχανισμού δράσης, τυχόν υπερδοσολογία του ambrisentan θα μπορούσε δυνητικά να προκαλέσει υπόταση (βλέπε παράγραφο 5.3). Σε περίπτωση σοβαρής υπότασης, ενδεχομένως να χρειαστεί ενεργός καρδιαγγειακή υποστήριξη. Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο διαθέσιμο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιυπερτασικά, άλλα αντιυπερτασικά, κωδικός ATC: C02KX02

Μηχανισμός δράσης

Το ambrisentan είναι ένας από του στόματος ERA, εκλεκτικός για τον υποδοχέα ενδοθηλίνης A (ET_A) της κατηγορίας του προπανοϊκού οξέος. Η ενδοθηλίνη διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ΠΑΥ.

Το ambrisentan είναι ένας ανταγωνιστής του ET_A (περίπου 4.000 φορές περισσότερο εκλεκτικός για το ET_A σε σχέση με το ET_B). Το ambrisentan αναστέλλει τον υπότυπο του υποδοχέα ET_A, ο οποίος εντοπίζεται κυρίως στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων και στα καρδιακά μυοκύτταρα. Αυτό αποτρέπει την ενεργοποίηση συστημάτων δευτέρων αγγελιοφόρων από την ενδοθηλίνη που συνεπάγεται αγγειοσύσπαση και υπερπλασία των λείων μυϊκών κυττάρων. Η εκλεκτικότητα του ambrisentan για τον υποδοχέα ET_A έναντι του ET_B αναμένεται ότι διατηρεί την παραγωγή των αγγειοδιασταλτικών μονοξειδίου του αζώτου και προστακυκλίνης που μεσολαβείται από τον υποδοχέα ET_B.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Έχουν διεξαχθεί δύο τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές, πολυκεντρικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, βασικές μελέτες Φάσης 3 (ARIES-1 και 2). Η ARIES-1 συμπεριέλαβε 201 ασθενείς και συνέκρινε το ambrisentan 5 mg και 10 mg με εικονικό φάρμακο. Η ARIES-2 συμπεριέλαβε 192 ασθενείς και συνέκρινε το ambrisentan 2,5 mg και 5 mg με εικονικό φάρμακο. Και στις δύο μελέτες, το ambrisentan προστέθηκε στα υποστηρικτικά/βασικά φάρμακα των ασθενών, η οποία μπορούσε να περιλαμβάνει διγοξίνη, αντιπηκτικά, διουρητικά, οξυγόνο και αγγειοδιασταλτικά (αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, αναστολείς MEA). Οι συμμετέχοντες ασθενείς είχαν ΠΠΑΥ ή ΠΑΥ σχετιζόμενη με νόσο του συνδετικού ιστού (ΠΑΥ-CTD). Η πλειονότητα των ασθενών είχε συμπτώματα λειτουργικής τάξης II (38,4%) ή τάξης III (55,0%) κατά ΠΟΥ. Αποκλείστηκαν ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο (κίρρωση ή κλινικά σημαντικώς αυξημένες τιμές αμινοτρανσφερασών) καθώς και ασθενείς που χρησιμοποιούσαν άλλη στοχευμένη θεραπεία για ΠΑΥ (π.χ. προστανοειδή). Στις μελέτες αυτές δεν εκτιμήθηκαν αιμοδυναμικές παράμετροι.

Το κύριο καταληκτικό σημείο για τις μελέτες Φάσης 3 ήταν η βελτίωση της ικανότητας για άσκηση βάσει της μεταβολής από την αρχική τιμή στη δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών (6 minute walk distance-6MWD) στις 12 εβδομάδες. Και στις δύο μελέτες, η θεραπεία με ambrisentan είχε ως αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση στην 6MWD για κάθε δόση ambrisentan.

Η βελτίωση με διόρθωση για το εικονικό φάρμακο της μέσης 6MWD την εβδομάδα 12 σε σύγκριση με την τιμή αναφοράς ήταν 30,6 m (95% CI: 2,9 έως 58,3, p=0,008) και 59,4 m (95% CI: 29,6 έως 89,3, p<0,001) για την ομάδα των 5 mg, στις μελέτες ARIES-1 και 2 αντίστοιχα. Η βελτίωση με

διόρθωση για το εικονικό φάρμακο της μέσης 6MWD την εβδομάδα 12 σε ασθενείς της ομάδας των 10 mg στη μελέτη ARIES-1 ήταν 51,4 m (95% CI: 26,6 έως 76,2, $p < 0,001$).

Στις μελέτες Φάσης 3 πραγματοποιήθηκε μια προκαθορισμένη συνδυαστική ανάλυση (ARIES-C). Η μέση βελτίωση της 6MWD με διόρθωση για το εικονικό φάρμακο ήταν 44,6 m (95% CI: 24,3 έως 64,9; $p < 0,001$) για τη δόση των 5 mg και 52,5 m (95% CI: 28,8 έως 76,2, $p < 0,001$) για τη δόση των 10 mg.

Στη μελέτη ARIES-2, το ambrisentan (ομάδα συνδυασμένης δόσης) καθυστέρησε σημαντικά τον χρόνο έως την κλινική επιδείνωση της ΠΑΥ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($p < 0,001$) και η αναλογία κινδύνου έδειξε μια μείωση 80% (95% CI: 47% έως 92%). Το τελικό σημείο περιλάμβανε: θάνατο, μεταμόσχευση πνευμόνων, νοσηλεία για ΠΑΥ, κολπική διαφραγματοστομία, προσθήκη άλλων θεραπευτικών παραγόντων για ΠΑΥ και κριτήρια πρόωμης διαφυγής. Στην ομάδα συνδυασμένης δόσης, παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική αύξηση ($3,41 \pm 6,96$) στην κλίμακα σωματικής λειτουργικότητας του ερωτηματολογίου SF-36 Health Survey, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ($-0,20 \pm 8,14$, $p = 0,005$). Η αγωγή με ambrisentan οδήγησε σε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση στον Δείκτη Δύσπνοιας Borg (Borg Dyspnea Index-BDI) την εβδομάδα 12 (διόρθωση BDI για το εικονικό φάρμακο $-1,1$ (95% CI: $-1,8$ έως $-0,4$, $p = 0,019$, ομάδα συνδυασμένης δόσης).

Μακροχρόνια δεδομένα

Οι ασθενείς που εισήχθησαν στις μελέτες ARIES-1 και 2 μπορούσαν να συμμετέχουν σε μία μακροχρόνια μελέτη παράτασης, ανοικτού σχεδιασμού, τη μελέτη ARIES-E ($n = 383$). Η συνδυασμένη μέση έκθεση ήταν περίπου 145 ± 80 εβδομάδες και η μέγιστη έκθεση ήταν περίπου 295 εβδομάδες. Τα κύρια πρωτεύοντα τελικά σημεία αυτής της μελέτης ήταν η συχνότητα και η βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την μακροχρόνια έκθεση στο ambrisentan, συμπεριλαμβανομένων των λειτουργικών δοκιμασιών ήπατος στον ορό. Τα ευρήματα ασφαλείας που παρατηρήθηκαν με μακροχρόνια έκθεση στο ambrisentan σε αυτή τη μελέτη ήταν γενικά συμβατά με εκείνα που παρατηρήθηκαν στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες 12 εβδομάδων.

Η παρατηρηθείσα πιθανότητα επιβίωσης σε άτομα που ελάμβαναν ambrisentan (ομάδα συνδυασμένης δόσης ambrisentan) στα 1, 2 και 3 έτη ήταν 93%, 85% και 79% αντίστοιχα.

Σε μία μελέτη ανοικτού σχεδιασμού (AMB222), το ambrisentan μελετήθηκε σε 36 ασθενείς, με σκοπό να εκτιμηθεί η επίπτωση αυξημένων συγκεντρώσεων αμινοτρανσφερασών στον ορό σε ασθενείς που είχαν διακόψει προηγουμένως άλλη θεραπεία με ERA, εξαιτίας διαταραχών στις τρανσαμινάσες. Σε μέσο διάστημα 53 εβδομάδων θεραπείας με ambrisentan, κανένας από τους ασθενείς δεν είχε επιβεβαιωμένη τιμή ALT $> 3 \times \text{ULN}$ στον ορό που να απαιτούσε οριστική διακοπή της αγωγής. Στη διάρκεια αυτού του διαστήματος, το 50% των ασθενών είχαν μεταβεί από 5 mg σε 10 mg ambrisentan.

Η αθροιστική επίπτωση των διαταραχών στις αμινοτρανσφεράσες ορού $> 3 \times \text{ULN}$ σε όλες τις μελέτες Φάσης 2 και 3 (συμπεριλαμβανομένων των αντίστοιχων παρατάσεων ανοικτού σχεδιασμού) ήταν 17 σε 483 άτομα με μέση διάρκεια έκθεσης 79,5 εβδομάδες. Αυτό αντιπροσωπεύει μία συχνότητα επεισοδίων 2,3 ανά 100 έτη ασθενών έκθεσης στο ambrisentan. Στην ανοικτού σχεδιασμού μακροχρόνια μελέτη επέκτασης ARIES-E, ο κίνδυνος στα 2 έτη αύξησης των αμινοτρανσφερασών του ορού $> 3 \times \text{ULN}$ σε ασθενείς που ελάμβαναν ambrisentan ήταν 3,9%.

Λοιπές κλινικές πληροφορίες

Βελτίωση σε αιμοδυναμικές παραμέτρους παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ΠΑΥ μετά από 12 εβδομάδες ($n = 29$) σε μία μελέτη Φάσης 2 (AMB220). Η θεραπεία με ambrisentan οδήγησε σε αύξηση στον μέσο καρδιακό δείκτη, μείωση της μέσης πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας και μείωση των μέσων πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων.

Μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης έχει αναφερθεί με τη θεραπεία με ambrisentan. Σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο διάρκειας 12 εβδομάδων, η μέση μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης από την αρχική τιμή μέχρι το τέλος της θεραπείας ήταν 3 mmHg και 4,2 mmHg αντίστοιχα. Η μέση μείωση της συστολικής και διαστολικής

αρτηριακής πίεσης διατηρήθηκε για έως και 4 έτη θεραπείας με ambrysentan στην ανοικτού σχεδιασμού μακροχρόνια μελέτη ARIES- E.

Δεν σημειώθηκαν κλινικώς σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική του ambrysentan ή της σιλδεναφίλης κατά τη διάρκεια μιας μελέτης αλληλεπιδράσεων σε υγιείς εθελοντές και ο συνδυασμός τους ήταν καλά ανεκτός. Ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν παράλληλα ambrysentan και σιλδεναφίλη στις μελέτες ARIES-E και AMB222 ήταν 22 ασθενείς (5,7%) και 17 ασθενείς (47%), αντίστοιχα. Στους ασθενείς αυτούς δεν διαπιστώθηκε κανένας επιπλέον λόγος ανησυχίας σχετικά με την ασφάλεια.

Κλινική αποτελεσματικότητα σε συνδυασμό με ταδαλαφίλη

Μία πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα σύγκρισης, καθοδηγούμενη από συμβάντα, Φάσης 3 μελέτη έκβασης (AMB112565/AMBITION), διεξήχθη με σκοπό να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα του αρχικού συνδυασμού ambrysentan με ταδαλαφίλη έναντι της μονοθεραπείας με ambrysentan ή με ταδαλαφίλη, σε 500 ασθενείς με ΠΑΥ που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1:1, αντίστοιχα. Κανένας ασθενής δεν έλαβε εικονικό φάρμακο μόνο. Η κύρια ανάλυση αφορούσε την ομάδα που έλαβε το συνδυασμό έναντι των ομάδων που έλαβαν τις μονοθεραπείες συγκεντρωτικά. Πραγματοποιήθηκαν, επίσης, υποστηρικτικές συγκρίσεις της ομάδας της συνδυαστικής θεραπείας έναντι κάθε μίας εκ των ομάδων της μονοθεραπείας. Ασθενείς με σημαντική αναιμία, κατακράτηση υγρών ή σπάνιες νόσους του αμφιβληστροειδούς αποκλείστηκαν, σύμφωνα με τα κριτήρια των ερευνητών. Αποκλείστηκαν, επίσης, ασθενείς με τιμές ALT και AST >2xULN κατά την έναρξη της μελέτης.

Κατά την έναρξη της μελέτης, 96% των ασθενών δεν είχαν λάβει προηγουμένως κάποια ειδική θεραπεία για την ΠΑΥ, και ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση έως την ένταξη στη μελέτη ήταν 22 ημέρες. Οι ασθενείς ξεκίνησαν με λήψη ambrysentan 5 mg και ταδαλαφίλης 20 mg, και οι δόσεις τιτλοποιήθηκαν σε 40 mg ταδαλαφίλης κατά την εβδομάδα 4, και 10 mg ambrysentan κατά την εβδομάδα 8, εκτός εάν υπήρχαν προβλήματα ανοχής. Η διάμεση διάρκεια της διπλά τυφλής θεραπείας με τη συνδυαστική θεραπεία ήταν μεγαλύτερη από 1,5 έτη.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο χρόνος έως την πρώτη εκδήλωση ενός συμβάντος κλινικής αποτυχίας, το οποίο οριζόταν ως:

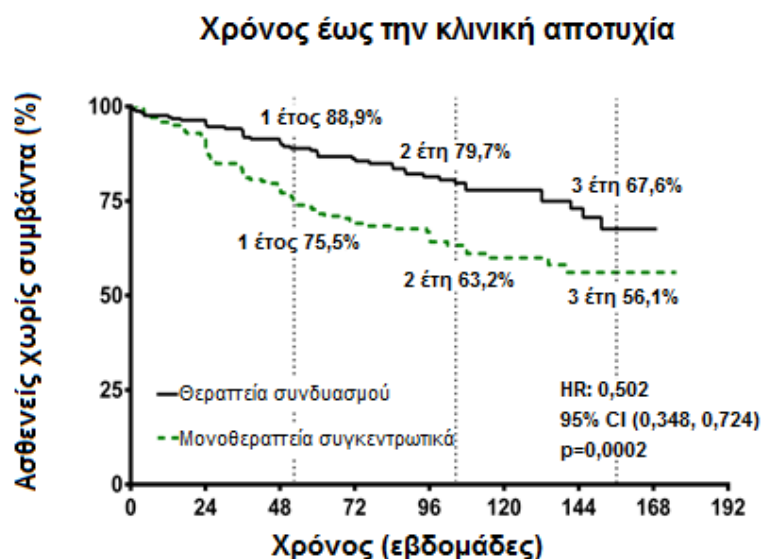
- θάνατος, ή
- νοσηλεία λόγω επιδείνωσης της ΠΑΥ,
- εξέλιξη της νόσου,
- μη ικανοποιητική μακροχρόνια κλινική ανταπόκριση.

Η μέση ηλικία όλων των ασθενών ήταν 54 έτη (SD 15, εύρος 18–75 έτη). Η λειτουργική κατηγορία κατά ΠΟΥ των ασθενών στην έναρξη της μελέτης ήταν II (31%) και III (69%). Η ιδιοπαθής ή κληρονομούμενη ΠΑΥ ήταν η πιο συχνή αιτιολογία στον πληθυσμό της μελέτης (56%), ακολουθούμενη από την ΠΑΥ λόγω νοσημάτων του συνδετικού ιστού (37%), την ΠΑΥ που σχετιζόταν με φάρμακα και τοξίνες (3%), διορθωμένη απλή συγγενή καρδιοπάθεια (2%) και HIV (2%). Οι ασθενείς λειτουργικής κατηγορίας II και III κατά ΠΟΥ είχαν μέση αρχική τιμή 353 μέτρα στη δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών (6MWD).

Καταληκτικά σημεία έκβασης

Η θεραπεία με τη συνδυαστική θεραπεία οδήγησε σε μείωση κατά 50% του κινδύνου (αναλογία κινδύνου [HR] 0,502, 95% CI: 0,348 έως 0,724, p=0,0002) του σύνθετου καταληκτικού σημείου κλινικής αποτυχίας έως την επίσκεψη τελικής αξιολόγησης, συγκριτικά με τις ομάδες της μονοθεραπείας συγκεντρωτικά [Εικόνα 1 και Πίνακας 1]. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα προήλθε από τη μείωση των νοσηλείων κατά 63% με τη συνδυαστική θεραπεία, εμφανίστηκε νωρίς και διατηρήθηκε. Η αποτελεσματικότητα της συνδυαστικής θεραπείας ως προς το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν σταθερή κατά τη σύγκριση με τις επιμέρους μονοθεραπείες, καθώς και στις υποομάδες με βάση την ηλικία, την εθνική καταγωγή, τη γεωγραφική περιοχή και την αιτιολογία (IPAH /hPAH και PAH-CTD). Το αποτέλεσμα ήταν σημαντικό τόσο για τους ασθενείς λειτουργικής κατηγορίας II όσο και για τους ασθενείς λειτουργικής κατηγορίας III.

Εικόνα 1



Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο:

Συνδυασμός:	253	229	186	145	106	71	36	4
Μονοθεραπεία συγκεντρωτικά:	247	209	155	108	77	49	25	5

Πίνακας 1

	Ambrisentan + ταδαλαφίλη (N=253)	Μονοθεραπεία συγκεντρωτικά (N=247)	Μονοθεραπεία με ambrisentan (N=126)	Μονοθεραπεία με ταδαλαφίλη (N=121)
Χρόνος έως το πρώτο συμβάν κλινικής αποτυχίας (βάσει αξιολόγησης)				
Κλινική αποτυχία, αρ. (%)	46 (18)	77 (31)	43 (34)	34 (28)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)		0,502 (0,348, 0,724)	0,477 (0,314, 0,723)	0,528 (0,338, 0,827)
Τιμή P, έλεγχος Log-rank		0,0002	0,0004	0,0045
Συνιστώσες του πρώτου συμβάντος κλινικής αποτυχίας (βάσει αξιολόγησης)				
Θάνατος (από οποιαδήποτε αιτία)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2%)	6 (5%)
Νοσηλεία λόγω επιδείνωσης της ΠΑΥ	10 (4%)	30 (12%)	18 (14%)	12 (10%)
Εξέλιξη της νόσου	10 (4%)	16 (6%)	12 (10%)	4 (3%)
Μη ικανοποιητική μακροχρόνια κλινική ανταπόκριση	17 (7%)	23 (9%)	11 (9%)	12 (10%)
Χρόνος έως την πρώτη νοσηλεία λόγω επιδείνωσης της ΠΑΥ (βάσει αξιολόγησης)				
Πρώτη νοσηλεία, αρ. (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Αναλογία κινδύνου (95% CI)		0,372	0,323	0,442
Τιμή P, έλεγχος Log-rank		0,0002	<0,0001	0,0124

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία που ελέγχθηκαν:

Πίνακας 2

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία	Ambrisentan + ταδαλαφίλη	Μονοθεραπεία συγκεντρωτικά	Διαφορά και διάστημα	Τιμή p
---------------------------------	--------------------------	----------------------------	----------------------	--------

(μεταβολή από την έναρξη έως την εβδομάδα 24)			εμπιστοσύνης	
NT-proBNP (% μείωση)	-67,2	-50,4	% διαφορά -33,8, 95% CI: -44,8, -20,7	p<0,0001
% ασθενείς που πέτυχαν ικανοποιητική κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 24	39	29	Αναλογία πιθανοτήτων 1,56, 95% CI: 1,05, 2,32	p=0,026
6MWD (μέτρα, διάμεση μεταβολή)	49,0	23,8	22,75 m, 95% CI: 12,00, 33,50	p<0,0001

Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση

Μία μελέτη 492 ασθενών (ambrisentan N=329, εικονικό φάρμακο N=163) με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση (IPF), 11% των οποίων είχαν δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση (WHO κατηγορία 3), διεξήχθη, αλλά διεκόπη πρόωρα όταν διαπιστώθηκε ότι το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας δεν μπορούσε να επιτευχθεί (μελέτη ARTEMIS-IPF). Ενενήντα περιστατικά (27%) εξέλιξης της IPF (συμπεριλαμβανομένων εισαγωγών στο νοσοκομείο λόγω αναπνευστικών προβλημάτων) ή θανάτων παρατηρήθηκαν στην ομάδα του ambrisentan συγκριτικά με 28 περιστατικά (17%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Για το λόγο αυτό το ambrisentan αντενδείκνυται σε ασθενείς με IPF, με ή χωρίς δευτεροπαθή πνευμονική υπέρταση (βλέπε παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτη AMB112529

Η ασφάλεια και η ανοχή της θεραπείας με ambrisentan άπαξ ημερησίως επί 24 εβδομάδες αξιολογήθηκαν σε μία ανοιχτού σχεδιασμού, μη ελεγχόμενη μελέτη σε 41 παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΑΥ ηλικίας από 8 έως κάτω των 18 ετών (διάμεση ηλικία: 13 έτη). Η αιτιολογία της ΠΑΥ ήταν ιδιοπαθής (n=26, 63%), εμμένουσα συγγενής ΠΑΥ παρά τη χειρουργική αποκατάσταση (n=11, 27%), δευτεροπαθής σε νόσο του συνδετικού ιστού (n=1, 2%) ή οικογενής (n=3, 7,3%). Από τους 11 συμμετέχοντες με συγγενή καρδιοπάθεια, 9 είχαν ελλείμματα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, 2 είχαν ελλείμματα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και 1 είχε εμμένοντα ανοικτό αρτηριακό πόρο. Οι ασθενείς ανήκαν στη λειτουργική κατηγορία II (n=32, 78%) ή III (n=9, 22%) κατά ΠΟΥ στην αρχή της θεραπείας της μελέτης. Κατά την έναρξη στη μελέτη, οι ασθενείς λάμβαναν θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα για ΠΑΥ (συχνότερα μονοθεραπεία με PDE5i [n=18, 44%], συνδυασμός θεραπείας με PDE5i και προστανοειδή [n=8, 20%]) ή μονοθεραπεία με προστανοειδή [n=1, 2%] και συνέχισαν τη θεραπεία τους για ΠΑΥ κατά τη διάρκεια της μελέτης. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο δοσολογικές ομάδες: ambrisentan 2,5 mg ή 5 mg άπαξ ημερησίως (χαμηλή δόση, n=21) και ambrisentan 2,5 mg or 5 mg άπαξ ημερησίως με τιτλοποίηση σε 5 mg, 7,5 mg ή 10 mg με βάση το σωματικό βάρος (υψηλή δόση, n=20). Συνολικά, σε 20 ασθενείς και από τις δύο δοσολογικές ομάδες έγινε τιτλοποίηση στις 2 εβδομάδες με βάση την κλινική ανταπόκριση και την ανοχή. 37 ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη και 4 ασθενείς αποσύρθηκαν από τη μελέτη.

Δεν παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη τάση ως προς την επίδραση του ambrisentan στην κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας της ικανότητας για άσκηση (6MWD). Η μέση μεταβολή από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 24 αναφορικά με την 6MWD για τους ασθενείς στις ομάδες χαμηλής και υψηλής δόσης που διέθεταν μέτρηση στην έναρξη της μελέτης και στις 24 εβδομάδες ήταν +55,14 m (95% CI: 4,32 έως 105,95) σε 18 ασθενείς και +26,25 m (95% CI: -4,59 έως 57,09) σε 18 ασθενείς, αντίστοιχα. Η μέση μεταβολή από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 24 αναφορικά με την 6MWD για τους 36 ασθενείς συνολικά (συγκεντρωτικά στοιχεία για τις δύο δόσεις) ήταν +40,69 m (95% CI: 12,08 έως 69,31). Αυτά τα αποτελέσματα ήταν σύμφωνα με εκείνα που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες. Την εβδομάδα 24, το 95% και το 100% των ασθενών στις ομάδες χαμηλής και υψηλής δόσης, αντίστοιχα, παρέμεναν σταθεροί (λειτουργική κατηγορία αμετάβλητη ή βελτιωμένη). Με βάση

την ανάλυση Kaplan-Meier η επιβίωση χωρίς συμβάν σχετιζόμενο με επιδείνωση της ΠΑΥ (θάνατος [οποιασδήποτε αιτιολογίας], μεταμόσχευση πνεύμονα ή νοσηλεία λόγω επιδείνωσης της ΠΑΥ ή επιδείνωση σχετιζόμενη με την ΠΑΥ) στις 24 εβδομάδες ήταν 86% και 85% στις ομάδες χαμηλής και υψηλής δόσης, αντίστοιχα.

Αιμοδυναμικές παράμετροι μετρήθηκαν σε 5 ασθενείς (ομάδα χαμηλής δόσης). Η μέση αύξηση του καρδιακού δείκτη από την τιμή αναφοράς ήταν $+0,94 \text{ L/min/m}^2$, η μέση μείωση στη μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση ήταν $-2,2 \text{ mmHg}$ και η μέση μείωση του PVR ήταν -277 dyn s/cm^5 ($-3,46 \text{ mmHg/L/min}$).

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΑΥ που έλαβαν ambrisentan για 24 εβδομάδες, η γεωμετρική μέση μείωση από την έναρξη της μελέτης στο NT-pro-BNP ήταν 31% στην ομάδα χαμηλής δόσης (2,5 και 5 mg) και 28% στην ομάδα υψηλής δόσης (5, 7,5 και 10 mg).

Μελέτη AMB112588

Μακροχρόνια δεδομένα προήλθαν από 38 από τους 41 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ambrisentan στην τυχαιοποιημένη μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων. Η μέση διάρκεια της έκθεσης στη θεραπεία με ambrisentan ήταν $3,4 \pm 1,8$ έτη (έως 6,4 έτη), με το 63% των ασθενών να λαμβάνουν θεραπεία για 3 έτη τουλάχιστον και το 42% των ασθενών για 4 έτη τουλάχιστον. Οι ασθενείς μπορούσαν αν απαιτούταν να λάβουν πρόσθετη θεραπεία για ΠΑΥ στην ανοιχτή επέκταση. Η πλειονότητα των ασθενών είχαν διάγνωση ιδιοπαθούς ή κληρονομικής ΠΑΥ (68%). Συνολικά, το 46% των ασθενών παρέμεναν στη λειτουργική κατηγορία II κατά ΠΟΥ. Με βάση την ανάλυση Kaplan-Meier η επιβίωση ήταν 94,42% και 90,64% στα 3 και 4 έτη από την έναρξη της θεραπείας, αντίστοιχα. Στα ίδια χρονικά σημεία, 77,09% και 73,24% των ασθενών δεν είχαν επιδείνωση της ΠΑΥ, η οποία οριζόταν ως θάνατος (οποιασδήποτε αιτιολογίας), εγγραφή για μεταμόσχευση πνεύμονα ή κολπική διαφραγματοστομία ή επιδείνωση της ΠΑΥ που οδηγεί σε νοσηλεία, αλλαγή της δόσης του ambrisentan, προσθήκη ή αλλαγή της δόσης υπάρχουσας θεραπευτικής αγωγής στοχευμένης για την ΠΑΥ, αύξηση της λειτουργικής κατηγορίας κατά ΠΟΥ, μείωση του 6MWD ή σημεία/συμπτώματα ανεπάρκειας δεξιάς καρδιάς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Το ambrisentan απορροφάται ταχέως στους ανθρώπους. Μετά από χορήγηση από του στόματος, οι μέγιστες συγκεντρώσεις (C_{\max}) του ambrisentan στο πλάσμα παρατηρούνται κατά κανόνα 1,5 ώρες περίπου μετά τη δόση τόσο σε κατάσταση νηστείας όσο και μετά από λήψη τροφής. Η C_{\max} και η περιοχή που περικλείεται από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου (AUC) αυξάνονται ευθέως ανάλογα με τη δόση για το φάσμα των θεραπευτικών δόσεων. Σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται γενικά μετά από 4 ημέρες επαναλαμβανόμενης δοσολογίας.

Μια μελέτη επίδρασης της τροφής, που περιελάμβανε χορήγηση ambrisentan σε υγιείς εθελοντές σε κατάσταση νηστείας και μετά από γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, έδειξε ότι η C_{\max} ήταν μειωμένη κατά 12%, ενώ η AUC παρέμεινε αμετάβλητη. Η μείωση αυτή στη μέγιστη συγκέντρωση δεν έχει κλινική σημασία και επομένως, το ambrisentan μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Το ambrisentan συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η *in vitro* σύνδεση του ambrisentan με πρωτεΐνες πλάσματος ήταν, κατά μέσο όρο, 98,8% και ανεξάρτητη της συγκέντρωσης για εύρος 0,2–20 μικρογραμμάρια/ml. Το ambrisentan συνδέεται κυρίως με λευκοματίνη (96,5%) και σε μικρότερο βαθμό με άλφα₁-όξινη γλυκοπρωτεΐνη.

Η κατανομή του ambrisentan σε ερυθροκύτταρα είναι μικρή, με μέση αναλογία αίματος/πλάσματος 0,57 και 0,61 σε άνδρες και γυναίκες, αντίστοιχα.

Βιομετασχηματισμός

Το ambrisentan είναι ένας μη σουλφοναμιδικός (ανάλογο προπανοϊκού οξέος) ERA.

Το ambrisentan υφίσταται γλυκουρονίδωση μέσω διαφόρων ισοενζύμων UGT (UGT1A9S, UGT2B7S και UGT1A3S) με σκοπό το σχηματισμό ambrisentan glucuronide (13%). Το ambrisentan υφίσταται επίσης οξειδωτικό μεταβολισμό κυρίως από το CYP3A4 και σε μικρότερο βαθμό από τα CYP3A5 και CYP2C19 με σκοπό το σχηματισμό 4-hydroxymethyl ambrisentan (21%), που γλυκουρονιδώνεται περαιτέρω σε 4-hydroxymethyl ambrisentan glucuronide (5%). Η συγγένεια σύνδεσης του 4-hydroxymethyl ambrisentan για τον ανθρώπινο υποδοχέα ενδοθηλίνης είναι 65 φορές μικρότερη από του ambrisentan. Συνεπώς, σε συγκεντρώσεις που παρατηρούνται στο πλάσμα (περίπου 4% σε σχέση με τη μητρική ουσία ambrisentan), το 4-hydroxymethyl ambrisentan δεν αναμένεται να συμβάλλει στη φαρμακολογική δράση του ambrisentan.

In vitro δεδομένα δείχνουν ότι το ambrisentan στα 300 μM οδήγησε σε αναστολή μικρότερη του 50 % των UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (έως 30%) ή των ενζύμων 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A4 του κυτοχρώματος P450 (έως 25%). *In vitro*, το ambrisentan δεν έχει ανασταλτική δράση στους ανθρώπινους μεταφορείς, συμπεριλαμβανομένων των Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 και NTCP, σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις. Επιπλέον, το ambrisentan δεν επήγαγε την έκφραση των πρωτεϊνών MRP2, Pgp ή BSEP σε ηπατοκύτταρα αρουραίων. Συνδυαστικά, τα *in vitro* δεδομένα υποστηρίζουν ότι το ambrisentan, σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις (C_{max} στο πλάσμα έως 3,2 μM), δεν θα αναμενόταν να έχει επίδραση στα ένζυμα UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ή στα ένζυμα 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 του κυτοχρώματος P450 ή στη μεταφορά μέσω των BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 ή NTCP.

Οι επιδράσεις του ambrisentan σε σταθερή κατάσταση (10 mg άπαξ ημερησίως) στη φαρμακοκινητική και στη φαρμακοδυναμική μιας εφάπαξ δόσης βαρφαρίνης (25 mg), βάσει των PT και INR, διερευνήθηκαν σε 20 υγιείς εθελοντές. Το ambrisentan δεν είχε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική ή στη φαρμακοδυναμική της βαρφαρίνης. Παρομοίως, η συγχορήγηση με βαρφαρίνη δεν επηρέασε την φαρμακοκινητική του ambrisentan (βλέπε παράγραφο 4.5).

Οι επιδράσεις της σιλденаφίλης (20 mg τρεις φορές ημερησίως) χορηγούμενου επί 7 ημέρες στη φαρμακοκινητική μιας εφάπαξ δόσης ambrisentan, καθώς και οι επιδράσεις του ambrisentan (10 mg άπαξ ημερησίως) χορηγούμενου επί 7 ημέρες στη φαρμακοκινητική μιας εφάπαξ δόσης σιλденаφίλης, διερευνήθηκαν σε 19 υγιείς εθελοντές. Εκτός από μία αύξηση 13% στη C_{max} της σιλденаφίλης μετά από συγχορήγηση ambrisentan, δεν υπήρξαν άλλες μεταβολές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της σιλденаφίλης, του N-desmethyl-sildenafil και του ambrisentan. Αυτή η μικρή αύξηση στη C_{max} της σιλденаφίλης δεν θεωρήθηκε ως κλινικά σημαντική (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η επίδραση του ambrisentan (10 mg άπαξ ημερησίως) σε σταθερή κατάσταση στην φαρμακοκινητική εφάπαξ δόσεως ταδαλαφίλης, καθώς και οι επιδράσεις της ταδαλαφίλης (40 mg άπαξ ημερησίως) σε σταθερή κατάσταση στην φαρμακοκινητική εφάπαξ δόσεως ambrisentan μελετήθηκαν σε 23 υγιείς εθελοντές. Το ambrisentan δεν παρουσίασε κάποια κλινικά σημαντική επίδραση στην φαρμακοκινητική της ταδαλαφίλης. Παρομοίως, η συγχορήγηση με ταδαλαφίλη δεν επηρέασε την φαρμακοκινητική του ambrisentan (βλέπε παράγραφο 4.5).

Οι επιδράσεις της επαναλαμβανόμενης δοσολογίας κετοκοναζόλης (400 mg άπαξ ημερησίως) στη φαρμακοκινητική μιας εφάπαξ δόσης 10 mg ambrisentan διερευνήθηκαν σε 16 υγιείς εθελοντές. Η έκθεση στο ambrisentan βάσει της $AUC_{(0-inf)}$ και της C_{max} ήταν αυξημένη κατά 35% και 20%, αντίστοιχα. Αυτή η μεταβολή στην έκθεση δεν είναι πιθανό ότι έχει κλινική σημασία και, επομένως το ambrisentan μπορεί να συγχορηγείται με κετοκοναζόλη.

Η επίδραση επαναλαμβανόμενων δόσεων κυκλοσπορίνης A (100-150 mg δύο φορές την ημέρα) στην φαρμακοκινητική του ambrisentan σε σταθεροποιημένη κατάσταση (5 mg άπαξ ημερησίως) και η επίδραση επαναλαμβανόμενων δόσεων ambrisentan (5 mg άπαξ ημερησίως) στη φαρμακοκινητική

της κυκλοσπορίνης A σε σταθεροποιημένη κατάσταση (100-150 mg δύο φορές την ημέρα) μελετήθηκαν σε υγιείς εθελοντές. Η C_{max} και η $AUC(0-\tau)$ του ambrisentan αυξήθηκαν (48% και 121%, αντίστοιχα) παρουσία πολλαπλών δόσεων κυκλοσπορίνης A. Βάσει αυτών των μεταβολών, όταν συγχωρηγείται με κυκλοσπορίνη A, η δόση του ambrisentan σε ενήλικους ή παιδιατρικούς ασθενείς με σωματικό βάρος ≥ 50 kg θα πρέπει να περιορίζεται σε 5 mg άπαξ ημερησίως. Για παιδιατρικούς ασθενείς με σωματικό βάρος ≥ 20 έως < 50 kg, η δόση θα πρέπει να περιορίζεται σε 2,5 mg άπαξ ημερησίως (βλέπε παράγραφο 4.2). Ωστόσο, οι πολλαπλές δόσεις ambrisentan δεν παρουσίασαν κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στην κυκλοσπορίνη A, συνεπώς δεν δικαιολογείται ρύθμιση της δόσης της κυκλοσπορίνης A.

Οι επιδράσεις της οξείας και της επαναλαμβανόμενης χορήγησης ριφαμπικίνης (600 mg άπαξ ημερησίως) στην φαρμακοκινητική του ambrisentan σε σταθερή κατάσταση (10 mg άπαξ ημερησίως) μελετήθηκαν σε υγιείς εθελοντές. Μετά τις αρχικές δόσεις ριφαμπικίνης, παρατηρήθηκε μία παροδική αύξηση της $AUC(0-\tau)$ του ambrisentan (121% και 116% μετά την πρώτη και δεύτερη δόση ριφαμπικίνης αντίστοιχα), προφανώς λόγω αναστολής του OATP μέσω της ριφαμπικίνης. Ωστόσο, δεν υπήρχε κλινικά σημαντική επίδραση στη έκθεση του ambrisentan έως την ημέρα 8 μετά τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων ριφαμπικίνης. Οι ασθενείς που κάνουν θεραπεία με ambrisentan θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά όταν αρχίζουν θεραπεία με ριφαμπικίνη (βλέπε παραγράφους 4.4 και .5).

Οι επιδράσεις της επαναλαμβανόμενης δοσολογίας ambrisentan (10 mg) στη φαρμακοκινητική μιας εφάπαξ δόσης διγοξίνης διερευνήθηκαν σε 15 υγιείς εθελοντές. Οι πολλαπλές δόσεις ambrisentan είχαν ως αποτέλεσμα μικρές αυξήσεις στην AUC_{0-last} της διγοξίνης και στις συγκεντρώσεις στο κατώτατο σημείο δράσης της, καθώς και μία αύξηση 29% στη C_{max} της διγοξίνης. Η αύξηση της έκθεσης στη διγοξίνη που παρατηρήθηκε με πολλαπλές δόσεις ambrisentan δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντική και δεν ενδείκνυται τροποποίηση της δόσης της διγοξίνης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η επίδραση της χορήγησης ambrisentan (10 mg άπαξ ημερησίως) για 12 ημέρες στην φαρμακοκινητική μιας εφάπαξ δόσης αντισυλληπτικού από του στόματος που περιέχει αιθινυλοιστραδιόλη (35 μ g) και νορεθινδρόνη (1 mg), μελετήθηκε σε υγιείς εθελόντριες. Η C_{max} και η $AUC_{(0-\infty)}$ ήταν ελαφρά μειωμένες για την αιθινυλοιστραδιόλη (8% και 4%, αντίστοιχα) και ελαφρά αυξημένες για την νορεθινδρόνη (13% και 14%, αντίστοιχα). Οι μεταβολές αυτές στην έκθεση σε αιθινυλοιστραδιόλη ή νορεθινδρόνη ήταν μικρές και είναι απίθανο να είναι κλινικά σημαντικές (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αποβολή

Το ambrisentan και οι μεταβολίτες του αποβάλλονται κυρίως στη χολή, μέσω ηπατικού και/ή εξωηπατικού μεταβολισμού. Το 22% περίπου της χορηγούμενης δόσης ανιχνεύεται στα ούρα μετά από χορήγηση από του στόματος, με το 3,3% να είναι αμετάβλητο ambrisentan. Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής από το πλάσμα στους ανθρώπους κυμαίνεται από 13,6 έως 16,5 ώρες.

Ειδικόι πληθυσμοί

Ενήλικος πληθυσμός (φύλο, ηλικία)

Βάσει των αποτελεσμάτων μιας πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής ανάλυσης σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς με ΠΑΥ, η φαρμακοκινητική του ambrisentan δεν επηρεάζεται σημαντικά από το φύλο ή την ηλικία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα φαρμακοκινητικής στον παιδιατρικό πληθυσμό. Η φαρμακοκινητική μελετήθηκε σε παιδιά ηλικίας 8 έως κάτω των 18 ετών σε μία κλινική μελέτη (AMB112529).

Η φαρμακοκινητική του ambrisentan μετά τη χορήγηση από το στόμα σε άτομα ηλικίας 8 έως κάτω των 18 ετών με ΠΑΥ ήταν γενικά σε συμφωνία με τη φαρμακοκινητική στους ενήλικες μετά από προσαρμογή ως προς το σωματικό βάρος. Οι προερχόμενες από μοντέλο παιδιατρικές εκθέσεις σε

σταθεροποιημένη κατάσταση (AUCss) για τις χαμηλές δόσεις και τις υψηλές δόσεις σε όλες τις ομάδες σωματικού βάρους κυμαίνονταν εντός του 5^{ου} και του 95^{ου} εκατοστημορίου της ιστορικής έκθεσης στους ενήλικες σε χαμηλή δόση (5 mg) ή υψηλή δόση (10 mg), αντίστοιχα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το ambrisentan δεν υφίσταται σημαντικό νεφρικό μεταβολισμό ή νεφρική κάθαρση (απέκκριση). Σε μία πληθυσμιακή ανάλυση φαρμακοκινητικής, η κάθαρση κρεατινίνης βρέθηκε ότι αποτελεί μια στατιστικά σημαντική συμεταβλητή, που επηρεάζει την κάθαρση του από του στόματος χορηγούμενου ambrisentan. Το μέγεθος μείωσης της κάθαρσης του από του στόματος χορηγούμενου φαρμάκου, σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία είναι μέτριο (20-40%) και επομένως είναι απίθανο να έχει κάποια κλινική σημασία. Ωστόσο, χρειάζεται προσοχή στη χρήση του σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Καθώς οι κύριες οδοί μεταβολισμού του ambrisentan είναι η γλυκουρονίδωση και η οξείδωση, με επακόλουθη απέκκριση στη χολή, η ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να είναι αναμενόμενο να αυξήσει την έκθεση (C_{max} και AUC) στο ambrisentan. Σε μια πληθυσμιακή ανάλυση φαρμακοκινητικής, η κάθαρση μετά την από του στόματος χορήγηση καταδείχθηκε ότι είναι μειωμένη σε συνάρτηση με την αύξηση των επιπέδων της χολερυθρίνης. Ωστόσο, ο βαθμός επίδρασης της χολερυθρίνης είναι μέτριος (σε σύγκριση με έναν τυπικό ασθενή με χολερυθρίνη 0,6 mg/dl, ένας ασθενής με αύξηση χολερυθρίνης 4,5 mg/dl θα έχει 30% περίπου χαμηλότερη κάθαρση μετά την από του στόματος χορήγηση ambrisentan). Η φαρμακοκινητική του ambrisentan σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (με ή χωρίς κίρρωση) δεν έχει μελετηθεί. Συνεπώς, η θεραπεία με ambrisentan δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή κλινικά σημαντικά αυξημένες τιμές ηπατικών αμινοτρανσφερασών (>3xULN) (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Λόγω της κύριας φαρμακολογικής δράσης της κατηγορίας, μία υψηλή εφάπαξ δόση ambrisentan (δηλ. υπερδοσολογία) ενδέχεται να μειώσει την αρτηριακή πίεση και υπάρχει πιθανότητα να προκαλέσει υπόταση και συμπτώματα που σχετίζονται με αγγειοδιαστολή.

Το ambrisentan δεν έχει δείξει ότι αναστέλλει τη μεταφορά χολικών οξέων ή ότι έχει έκδηλη ηπατοτοξική δράση.

Σε τρωκτικά έχει παρατηρηθεί φλεγμονή και μεταβολές στο επιθήλιο της ρινικής κοιλότητας, μετά από χρόνια χορήγηση σε εκθέσεις μικρότερες των θεραπευτικών επιπέδων για τους ανθρώπους. Σε σκύλους, φλεγμονώδεις αντιδράσεις ήπιας μορφής παρατηρήθηκαν μετά από χρόνια χορήγηση υψηλής δόσης ambrisentan σε εκθέσεις μεγαλύτερες από 20πλάσιες αυτών που παρατηρούνται σε ασθενείς.

Υπερπλασία των ηθμοειδών ρινικών κογχών έχει παρατηρηθεί στη ρινική κοιλότητα αρουραίων που έλαβαν ambrisentan, σε επίπεδα έκθεσης 3πλάσια της κλινικής AUC. Υπερπλασία του ρινικού οστού δεν έχει παρατηρηθεί με ambrisentan σε ποντικούς ή σε σκύλους. Στον αρουραίο, η υπερπλασία της ρινικής κόγχης είναι μία αναγνωρισμένη αντίδραση στη ρινική φλεγμονή, βάσει της εμπειρίας με άλλες ουσίες.

Το ambrisentan είχε κλαστογόνο δράση, όταν εξετάστηκε σε υψηλές συγκεντρώσεις σε κύτταρα θηλαστικών *in vitro*. Καμία ένδειξη μεταλλαξιογόνων ή γονοτοξικών επιδράσεων του ambrisentan δεν παρατηρήθηκε σε βακτήρια ή σε δύο *in vivo* μελέτες σε τρωκτικά.

Σε διετεείς μελέτες από του στόματος χορήγησης σε αρουραίους και ποντικούς, δεν υπήρξαν ενδείξεις ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Μία μικρή αύξηση σε ινοαδενώματα μαστού, ενός καλοήθους όγκου, παρατηρήθηκε σε άρρενες αρουραίους με την υψηλότερη ημερήσια δόση. Η συστηματική έκθεση στο ambrisentan αρρένων αρουραίων σε αυτή τη δόση (με βάση την AUC σε σταθερή κατάσταση) ήταν 6 φορές αυτής που επιτεύχθηκε με την κλινική δόση των 10 mg/ημέρα.

Ατροφία των ορχικών σωληναρίων, η οποία συσχετίστηκε περιστασιακά με ασπερμία, παρατηρήθηκε σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων από του στόματος και μελέτες γονιμότητας με άρρενες αρουραίους και ποντικούς χωρίς περιθώριο ασφαλείας. Κατά τη διάρκεια των περιόδων χωρίς δόση οι μεταβολές στους όρχεις δεν ήταν πλήρως αναστρέψιμες. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στους όρχεις σε μελέτες σε σκύλους διάρκειας μέχρι 39 εβδομάδων με έκθεση 35 φορές μεγαλύτερη από αυτή που παρατηρείται στους ανθρώπους βάσει της AUC. Σε αρσενικούς αρουραίους, δεν υπήρξαν επιδράσεις του ambrisentan στην κινητικότητα του σπέρματος για όλες τις δόσεις που δοκιμάστηκαν (έως 300 mg/kg/ημέρα). Μία μικρή (<10%) μείωση του ποσοστού του μορφολογικά φυσιολογικού σπέρματος παρατηρήθηκε στα 300 mg/kg/ημέρα, αλλά όχι στα 100 mg/kg/ημέρα (>9 φορές σε σχέση με την κλινική έκθεση στα 10 mg/ημέρα). Η επίδραση του ambrisentan στην ανθρώπινη ανδρική γονιμότητα δεν είναι γνωστή.

Το ambrisentan έχει καταδειχθεί ότι έχει τερατογόνο δράση σε αρουραίους και κονίκλους. Ανωμαλίες της κάτω γνάθου, της γλώσσας και/ή της υπερώας παρατηρήθηκαν με όλες τις δόσεις που εξετάστηκαν. Επίσης, η μελέτη σε αρουραίους έδειξε αυξημένη επίπτωση ελλειμμάτων του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, ανωμαλιών αγγείων του κορμού, διαταραχών του θυρεοειδούς και του θύμου αδένα, οστεοποίησης της βάσης του σφηνοειδούς οστού και παρουσίας της ομφαλικής αρτηρίας στην αριστερή πλευρά της ουροδόχου κύστης αντί της δεξιάς. Η τερατογένεση είναι ένα εικαζόμενο αποτέλεσμα της κατηγορίας των ERA.

Η χορήγηση ambrisentan σε θήλειες αρουραίους από την όψιμη κύηση μέχρι τη γαλουχία είχε ως αποτέλεσμα δυσμενείς επιδράσεις στη μητρική συμπεριφορά, μειωμένη επιβίωση των νεογνών και διαταραχή της αναπαραγωγικής ικανότητας των απογόνων (με παρατήρηση μικρών όρχεων στη νεκροψία), με έκθεση 3πλάσια της AUC της μέγιστης συνιστώμενης δόσης για τον άνθρωπο.

Σε νεαρούς αρουραίους που λάμβαναν ambrisentan από του στόματος άπαξ ημερησίως κατά τη διάρκεια της μεταγεννητικής ημέρας 7 έως 26, 36 ή 62 (που αντιστοιχούν από βρέφη έως όψιμους εφήβους στους ανθρώπους), παρατηρήθηκε μείωση του βάρους του εγκεφάλου (-3% έως -8%) χωρίς μορφολογικές ή νευροσυμπεριφορικές μεταβολές μετά την εμφάνιση ήχων αναπνοής, άπνοιας και υποξίας. Αυτές οι επιδράσεις εμφανίστηκαν σε επίπεδα AUC τα οποία ήταν 1,8 έως 7 φορές υψηλότερα από την ανθρώπινη παιδιατρική έκθεση στα 10 mg. Σε μια άλλη μελέτη, όταν 5 εβδομάδων αρουραίοι (που αντιστοιχούν στην ηλικία περίπου των 8 ετών στους ανθρώπους), έλαβαν θεραπεία, παρατηρήθηκε μείωση του βάρους του εγκεφάλου μόνο σε πολύ υψηλή δόση και μόνο στα αρσενικά. Τα διαθέσιμα μη-κλινικά δεδομένα δεν μας επιτρέπουν να κατανοήσουμε την κλινική σημασία αυτού του ευρήματος σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 8 ετών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη λεπτού υμενίου

Volibris 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολυβινυλαλκοόλη

Τάλκης

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη

Λεκιθίνη (σόγια) (E322)

Volibris 5 mg και 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολυβινυλαλκοόλη

Τάλκης

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη

Λεκιθίνη (σόγια) (E322)

Allura red AC aluminium lake (E129)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Volibris 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2 χρόνια

Volibris 5 mg και 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Volibris 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Αδιαφανείς, λευκές φιάλες από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με καπάκι ασφαλείας για τα παιδιά από πολυπροπυλένιο και σφραγισμένες μέσω θερμικής επαγωγής με μεμβράνη επενδεδυμένη με πολυαιθυλένιο.

Οι φιάλες περιέχουν 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Volibris 5 mg και 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυψέλες PVC/PVDC/φύλλο αλουμινίου.

Συσκευασίες με blisters μεμονωμένων δόσεων των 10×1 ή 30×1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Volibris 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/08/451/005

Volibris 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/08/451/001

EU/1/08/451/002

Volibris 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/08/451/003

EU/1/08/451/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Απριλίου 2008

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 14 Ιανουαρίου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk,
Citywest Business Campus
Dublin 24,
Ιρλανδία

B. ΟΡΟΙ Η ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ευρωπαϊκής Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
 - Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από τη χρήση του Volibris σε κάθε Κράτος Μέλος, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με την αρμόδια Εθνική Αρχή για το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου κυκλοφορεί το Volibris, όλοι οι ασθενείς που αναμένεται να χρησιμοποιήσουν το Volibris διαθέτουν το ακόλουθο εκπαιδευτικό υλικό:

- Κάρτα υπενθύμισης για τον ασθενή

Η κάρτα υπενθύμισης για τον ασθενή θα πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Ότι το Volibris είναι τερατογόνο στα ζώα
- Ότι οι έγκυες γυναίκες δεν πρέπει να λαμβάνουν Volibris.
- Ότι οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη.
- Την ανάγκη μηνιαίων εξετάσεων εγκυμοσύνης.
- Την ανάγκη για τακτική παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας, διότι το Volibris μπορεί να προκαλέσει ηπατική βλάβη.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Volibris 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ambriasantan

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 2,5 mg ambriasantan

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη, λεκιθίνη (σόγια) (E322). Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ

**ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/451/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

volibris 2,5 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ
ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ
ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Volibris 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ambrisentan

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 2,5 mg ambrisentan

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη, λεκιθίνη (σόγια) (E322). Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή**

**ΤΩΝΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ
ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/451/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ
ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ
ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Volibris 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ambrisentan

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg ambrisentan

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη, λεκιθίνη (σόγια) (E322) και allura red AC aluminium lake (E129). Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

10x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/451/001 10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/08/451/002 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

volibris 5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

Blisters

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Volibris 5 mg δισκία
ambrisentan

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
GSK (Ireland) Ltd

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Volibris 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ambrisentan

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg ambrisentan

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη, λεκιθίνη (σόγια) (E322) και allura red AC aluminium lake (E129). Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

10x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
30x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από του στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ

**ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/451/003 10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/08/451/004 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

volibris 10 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ
ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ
ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

Κουφέλη

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Volibris 10 mg δισκία
ambrisentan

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
GSK (Ireland) Ltd

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Volibris 2,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Volibris 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Volibris 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ambrisentan

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Volibris και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Volibris
3. Πώς να πάρετε το Volibris
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Volibris
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Volibris και ποια είναι η χρήση του

Το Volibris περιέχει την δραστική ουσία ambrisentan. Ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζεται «άλλα αντιυπερτασικά» (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της υψηλής αρτηριακής πίεσης).

Χρησιμοποιείται για την θεραπευτική αντιμετώπιση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 8 ετών και άνω. Η ΠΑΥ είναι υψηλή πίεση στα αγγεία (πνευμονικές αρτηρίες) που μεταφέρουν αίμα από την καρδιά στους πνεύμονες. Σε άτομα με ΠΑΥ, οι αρτηρίες αυτές στενεύουν και έτσι, η καρδιά αναγκάζεται να λειτουργεί πιο επίπονα για την άντληση αίματος μέσω αυτών. Αυτό προκαλεί αίσθημα κόπωσης, ζάλη και δυσκολία στην αναπνοή.

Το Volibris διαστέλλει τις πνευμονικές αρτηρίες, διευκολύνοντας την καρδιά να αντλεί το αίμα μέσω αυτών. Έτσι, μειώνεται η αρτηριακή πίεση και ανακουφίζονται τα συμπτώματα.

Το Volibris μπορεί, επίσης, να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ΠΑΥ.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Volibris

Μην πάρετε το Volibris:

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στο ambrisentan, στη σόγια, ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση **εγκυμοσύνης**, εάν **σκοπεύετε να μείνετε έγκυος**, ή εάν **ενδέχεται να μείνετε έγκυος** επειδή δεν χρησιμοποιείτε μία αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης. Παρακαλούμε διαβάστε τις πληροφορίες στην ενότητα 'Κύηση'.
- εάν **θηλάζετε**. Διαβάστε τις πληροφορίες στην ενότητα 'Θηλασμός'.
- εάν **πάσχετε από ηπατική νόσο**. Μιλήστε στον γιατρό σας, ο οποίος θα αποφασίσει αν αυτό το φάρμακο είναι κατάλληλο για εσάς.

- εάν έχετε **πνευμονική ίνωση**, άγνωστης αιτιολογίας (*ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση*).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο:

- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα
- εάν έχετε αναιμία (μειωμένο αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- εάν έχετε πρήξιμο στα χέρια, στους αστραγάλους ή στα πόδια που προκαλούνται από υγρό (*περιφερικό οίδημα*)
- εάν έχετε νόσο των πνευμόνων, στην οποία οι φλέβες στους πνεύμονες είναι φραγμένες (*πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσος*).

→ **Ο γιατρός** σας θα αποφασίσει εάν το Volibris είναι κατάλληλο για σας.

Θα χρειαστείτε τακτικές εξετάσεις αίματος

Πριν αρχίσετε να παίρνετε το Volibris, και ανά τακτά χρονικά διαστήματα για όσο διάστημα το παίρνετε, ο γιατρός σας θα σας υποβάλλει σε εξετάσεις αίματος για να ελέγξει:

- εάν έχετε αναιμία
- εάν το συκώτι σας λειτουργεί κανονικά.

→ Είναι σημαντικό να κάνετε αυτές τις τακτικές εξετάσεις αίματος για όσο χρονικό διάστημα παίρνετε Volibris.

Ενδείξεις ότι το συκώτι σας μπορεί να μην λειτουργεί σωστά είναι οι εξής:

- απώλεια της όρεξης
- αίσθημα αδιαθεσίας (*ναυτία*)
- αίσθημα αδιαθεσίας (*έμετος*)
- υψηλή θερμοκρασία (*πυρετός*)
- πόνος στο στομάχι (*στην κοιλιακή χώρα*)
- κίτρινη χροιά στο δέρμα ή στο άσπρο των ματιών (*ίκτηρος*)
- σκουρόχρωμα ούρα
- φαγούρα στο δέρμα.

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία:

→ **Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως.**

Παιδιά

Μη δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 8 ετών, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του δεν είναι γνωστές σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Volibris

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Εάν αρχίσετε τη λήψη **κυκλοσπορίνης Α** (φάρμακο που χρησιμοποιείται μετά από μεταμόσχευση ή για τη θεραπεία της ψωρίασης), ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να ρυθμίσει τη δόση του Volibris.

Αν παίρνετε **ριφαμπικίνη** (ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων), ο γιατρός σας θα χρειαστεί να σας παρακολουθεί όταν αρχίσετε να παίρνετε το Volibris.

Εάν παίρνετε άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της ΠΑΥ (π.χ. ιλοπρόστη, εποπροστενόλη, σιλδεναφίλη), ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να σας παρακολουθεί.

→ **Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας** εάν το παίρνετε κάποιο από αυτά τα φάρμακα.

Κύηση

Το Volibris μπορεί να βλάψει αγέννητα βρέφη, αν η σύλληψη έγινε πριν, κατά τη διάρκεια ή σύντομα μετά τη χρήση της θεραπείας.

→ **Εάν είναι πιθανό να μείνετε έγκυος, χρησιμοποιείτε μία αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης** για όσο διάστημα παίρνετε το Volibris. Μιλήστε με τον γιατρό σας σχετικά.

→ **Μην πάρετε το Volibris εάν είστε έγκυος ή εάν σκοπεύετε να μείνετε έγκυος.**

→ **Εάν μείνετε έγκυος ή εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ενώ παίρνετε Volibris, επισκεφτείτε το γιατρό σας αμέσως.**

Αν είστε γυναίκα με δυνατότητα τεκνοποίησης, ο γιατρός θα σας ζητήσει να κάνετε ένα τεστ εγκυμοσύνης πριν αρχίσετε να παίρνετε το Volibris και ανά τακτά διαστήματα για όσο διάστημα παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η δραστική ουσία του Volibris μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα.

→ **Μην θηλάζετε για όσο διάστημα παίρνετε Volibris.** Μιλήστε με το γιατρό σας σχετικά.

Γονιμότητα

Αν είστε άνδρας και παίρνετε Volibris, είναι πιθανό αυτό το φάρμακο να μειώσει τον αριθμό των σπερματοζωαρίων σας. Μιλήστε με το γιατρό σας, εάν έχετε οποιαδήποτε σχετική απορία ή ανησυχία.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Volibris μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως χαμηλή αρτηριακή πίεση, ζάλη, κόπωση (βλέπε παράγραφο 4) που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητά σας για οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων. Τα συμπτώματα της πάθησης σας ενδέχεται να περιορίζουν την ικανότητά σας για οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων.

→ **Μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε μηχανήματα εάν δεν αισθάνεστε καλά.**

Το Volibris περιέχει λακτόζη

Τα δισκία Volibris περιέχουν μικρές ποσότητες ενός σακχάρου που ονομάζεται λακτόζη. Αν ο γιατρός σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα:

→ **Επικοινωνήστε με το γιατρό σας** πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το Volibris περιέχει λεκιθίνη που παράγεται από σόγια

Εάν είστε αλλεργικοί στη σόγια, μην χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο (βλέπε παράγραφο 2 'Μην πάρετε το Volibris').

Τα δισκία Volibris 5 mg και 10 mg περιέχουν μία χρωστική που ονομάζεται allura red AC aluminium lake (E129)

Η χρωστική αυτή μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις (βλέπε παράγραφο 4).

Το Volibris περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Volibris

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Πόσο Volibris να πάρετε

Ενήλικες

Η συνήθης δόση του Volibris είναι ένα δισκίο των 5 mg, μία φορά την ημέρα. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να αυξήσει τη δόση σας στα 10 mg, μία φορά την ημέρα.

Εάν παίρνετε κυκλοσπορίνη Α, μην πάρετε περισσότερο από ένα δισκίο 5 mg Volibris μία φορά την ημέρα.

Έφηβοι και παιδιά ηλικίας 8 ετών έως κάτω των 18 ετών

Συνήθης αρχική δόση του Volibris	
Σωματικό βάρος 35 kg και άνω	Ένα δισκίο 5 mg , μία φορά την ημέρα
Σωματικό βάρος τουλάχιστον 20 kg και λιγότερο από 35 kg	Ένα δισκίο 2,5 mg , μία φορά την ημέρα

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να αυξήσει τη δόση σας. Είναι σημαντικό τα παιδιά να πηγαίνουν στα τακτικά ραντεβού με τον γιατρό τους, επειδή η δόση τους χρειάζεται ρύθμιση καθώς μεγαλώνουν ή αυξάνεται το σωματικό βάρος τους.

Εάν λαμβάνεται σε συνδυασμό με κυκλοσπορίνη Α, η δόση του Volibris για εφήβους και παιδιά που ζυγίζουν κάτω από 50 kg θα περιορίζεται σε 2,5 mg μία φορά την ημέρα, ή σε 5 mg μία φορά την ημέρα εάν ζυγίζουν 50 kg και άνω.

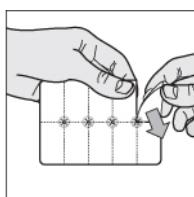
Πως να πάρετε το Volibris

Είναι καλύτερα να παίρνετε το δισκίο την ίδια ώρα κάθε μέρα. Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό και μη σπάζετε, μη θρυμματίζετε και μη μασάτε το δισκίο. Το Volibris μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

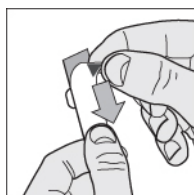
Λήψη ενός δισκίου από τη συσκευασία τύπου κυψέλης (δισκία 5 mg και 10 mg μόνο)

Το δισκία αυτά παρέχονται σε ειδική συσκευασία για να εμποδίζεται η αφαίρεση τους από παιδιά.

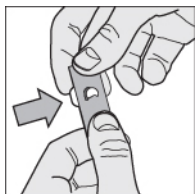
1. Ξεχωρίστε ένα δισκίο: σχίστε κατά μήκος των διαχωριστικών γραμμών για να ξεχωρίσετε μία “θήκη” από την ταινία.



2. Αφαιρέστε το εξωτερικό στρώμα: αρχίζοντας από την έγχρωμη γωνία, σηκώστε και αφαιρέστε από τη θήκη.



3. Σπρώξτε έξω το δισκίο: σπρώξτε ήπια το ένα άκρο του δισκίου μέσα από το φύλλο.



Τα δισκία Volibris 2,5 mg παρέχονται σε φιάλη, όχι σε συσκευασία τύπου κυψέλης.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Volibris από την κανονική

Αν πάρετε πάρα πολλά δισκία είναι πιθανότερο να εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως πονοκέφαλο, έξασψη, ζάλη, ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας), ή χαμηλή αρτηριακή πίεση που μπορεί να προκαλέσει ζαλάδα:

→ **Συμβουλευτείτε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας** εάν πάρετε περισσότερα δισκία από τη συνταγή του γιατρού.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Volibris

Εάν ξεχάσετε μία δόση Volibris, πάρτε το δισκίο μόλις το θυμηθείτε και συνεχίστε όπως και πριν.

→ **Μην πάρετε διπλή δόση την ίδια στιγμή για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.**

Αν σταματήσετε να παίρνετε Volibris.

Το Volibris είναι μια θεραπεία την οποία θα πρέπει να συνεχίζετε για τον έλεγχο της ΠΑΥ.

→ **Μην σταματήσετε να παίρνετε Volibris εκτός και εάν το έχετε συμφωνήσει με το γιατρό σας.**

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

Αλλεργικές αντιδράσεις

Πρόκειται για μία συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που μπορεί να επηρεάσει **έως 1 στα 10** άτομα.

Μπορεί να παρατηρήσετε:

- εξάνθημα ή φαγούρα και πρήξιμο (συνήθως του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή του φάρυγγα), το οποίο μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση.

Πρήξιμο (οίδημα), ιδιαίτερα στους αστραγάλους και στα πόδια

Αυτή είναι μία πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που μπορεί να επηρεάσει **περισσότερα από 1 στα 10** άτομα.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Αυτό οφείλεται στο ότι η καρδιά δεν αντλεί αρκετό αίμα. Αυτή είναι μία συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που μπορεί να επηρεάσει **έως 1 στα 10** άτομα. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν:

- δυσκολία στην αναπνοή
- υπερβολική κόπωση
- πρήξιμο στους αστραγάλους και στα πόδια.

Μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)

Αυτή είναι μία πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που μπορεί να επηρεάσει **περισσότερα από 1 στα 10** άτομα. Μερικές φορές απαιτείται μετάγγιση αίματος. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν:

- κόπωση και αδυναμία
- δυσκολία στην αναπνοή
- γενικά αίσθημα κακουχίας.

Χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση)

Αυτή είναι μια συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που μπορεί να επηρεάσει **έως 1 στα 10** άτομα. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν:

- ζαλάδα

→ **Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως** εάν (εσείς ή το παιδί σας) εμφανίσετε τέτοιου είδους συμπτώματα ή αν εμφανιστούν ξαφνικά μετά τη λήψη του Volibris.

Είναι σημαντικό να κάνετε τακτικά εξετάσεις αίματος, για να ελέγχετε τυχόν αναιμία και ότι το συκώτι σας λειτουργεί φυσιολογικά. **Βεβαιωθείτε ότι έχετε επίσης διαβάσει τις πληροφορίες στην παράγραφο 2** με τίτλο «Θα χρειαστείτε τακτικές εξετάσεις αίματος» και «Ενδείξεις ότι το συκώτι σας μπορεί να μην λειτουργεί σωστά».

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν **περισσότερα από 1 στα 10** άτομα)

- πονοκέφαλος
- ζάλη
- αίσθημα παλμών (γρήγοροι ή ακανόνιστοι καρδιακοί παλμοί)
- επιδείνωση της δυσκολίας στην αναπνοή σύντομα μετά την έναρξη του Volibris
- συνάχι ή μπουκωμένη μύτη, συμφόρηση ή πόνος στα ιγμόρεια
- αίσθημα αδιαθεσίας (*ναυτία*)
- διάρροια
- αίσθημα κόπωσης.

Σε συνδυασμό με ταδαλαφίλη (ένα άλλο φάρμακο για την ΠΑΥ)

Επιπλέον από τα παραπάνω:

- έξαψη (ερυθρότητα του δέρματος)
- αδιαθεσία (*έμετος*)
- πόνος/δυσφορία στο θώρακα.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν **έως 1 στα 10** άτομα)

- θαμπή όραση ή άλλες μεταβολές της όρασης
- λιποθυμία
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα σε αιματολογικές εξετάσεις για την ηπατική λειτουργία
- συνάχι
- δυσκοιλιότητα
- πόνος στο στομάχι (στην *κοιλιακή χώρα*)
- πόνος ή δυσφορία στο θώρακα
- έξαψη (ερυθρότητα δέρματος)
- αδιαθεσία (*έμετος*)
- αίσθημα αδυναμίας
- αιμορραγία από τη μύτη
- εξάνθημα.

Σε συνδυασμό με ταδαλαφίλη

Επιπλέον από τα παραπάνω (εκτός από τα μη φυσιολογικά αποτελέσματα σε αιματολογικές εξετάσεις για την ηπατική λειτουργία):

- βούισμα στα αυτιά (*εμβοές*).

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- ηπατική βλάβη
- φλεγμονή του ήπατος που προκαλείται από τους ίδιους τους αμυντικούς μηχανισμούς του οργανισμού (*αυτοάνοση ηπατίτιδα*)

Σε συνδυασμό με ταδαλαφίλη

- αιφνίδια απώλεια της ακοής.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

Αυτές αναμένεται να είναι παρόμοιες με εκείνες που αναφέρονται παραπάνω για τους ενήλικες.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Volibris

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία μετά το ΛΗΞΗ.

Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Volibris

Η δραστική ουσία είναι το ambrisentan.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2,5 mg, 5 ή 10 mg ambrisentan.

Για τα δισκία των 2,5 mg:

Τα άλλα συστατικά είναι: μονοϋδρική λακτόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, νατριούχος καρμελλόζη, στεατικό μαγνήσιο, πολυβινυλαλκοόλη, τάλκης, διοξείδιο τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη και λεκιθίνη (σόγια) (E322).

Για τα δισκία των 5 mg ή 10 mg:

Τα άλλα συστατικά είναι: μονοϋδρική λακτόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, στεατικό μαγνήσιο, πολυβινυλαλκοόλη, τάλκης, διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη, λεκιθίνη (σόγια) (E322) και allura red AC aluminium lake (E129).

Εμφάνιση του Volibris και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο Volibris 2,5 mg (δισκίο) είναι λευκού χρώματος, 7 mm στρογγυλό, κυρτό δισκίο με εγχάραξη 'GS' στη μία πλευρά και 'K11' στην άλλη.

Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο) Volibris 5 mg είναι ανοιχτού ροζ χρώματος, 6,6 mm τετράγωνο, κυρτό με εγχάραξη ‘GS’ στη μία πλευρά και ‘K2C’ στην άλλη.

Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο) Volibris 10 mg είναι σκούρου ροζ χρώματος, 9,8 mm × 4,9 mm ωοειδές, κυρτό με εγχάραξη ‘GS’ στη μία πλευρά και ‘KE3’ στην άλλη.

Το Volibris διατίθεται ως επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 2,5 mg σε φιάλες. Κάθε φιάλη περιέχει 30 δισκία.

Το Volibris διατίθεται ως επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 5 mg και των 10 mg σε κυψέλες μεμονωμένων δόσεων των 10×1 ή 30×1 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk,
Citywest Business Campus
Dublin 24,
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

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)
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

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 9002 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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

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: + 40800672524

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού

Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σε σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.