

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Volibris 2,5 mg plėvele dengtos tabletės
Volibris 5 mg plėvele dengtos tabletės
Volibris 10 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Volibris 2,5 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 2,5 mg ambrisentano.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra maždaug 92,6 mg laktozės (monohidrato pavidalu) ir maždaug 0,25 mg lecitino (sojų) (E322).

Volibris 5 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg ambrisentano.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra maždaug 90,3 mg laktozės (monohidrato pavidalu), maždaug 0,25 mg lecitino (sojų) (E322) ir maždaug 0,11 mg alura raudonojo AC aliuminio dažalo (E129).

Volibris 10 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg ambrisentano.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra maždaug 85,5 mg laktozės (monohidrato pavidalu), maždaug 0,25 mg lecitino (sojų) (E322) ir maždaug 0,45 mg alura raudonojo AC aliuminio dažalo (E129).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Volibris 2,5 mg plėvele dengtos tabletės

Balta, 7 mm apvali, nuožulniais kraštais, plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „GS“, o kitoje pusėje – „K11“.

Volibris 5 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai rausva, 6,6 mm kvadratinė, nuožulniais kraštais, plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „GS“, o kitoje pusėje – „K2C“.

Volibris 10 mg plėvele dengtos tabletės

Tamsiai rožinės spalvos, 9,8 mm x 4,9 mm ovalo nuožulniais kraštais formos plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „GS“, o kitoje pusėje – „KE3“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Volibris skirtas suaugusių pacientų plautinės arterinės hipertenzijos (PAH), priskiriamos II ir III funkicinei klasei (FK) pagal PSO klasifikaciją, gydymui, įskaitant ir vartojimą derinyje su kitais vaistiniais preparatais (žr. 5.1 skyrių). Veiksmingumas nustatytas, gydant idiopatinę PAH (IPAH) ir PAH, susijusią su jungiamojo audinio liga.

Volibris skirtas paauglių ir vaikų (nuo 8 iki mažiau kaip 18 metų amžiaus) PAH, priskiriamos II ir III funkicinei klasei (FK) pagal PSO klasifikaciją, gydymui, įskaitant ir vartojimą derinyje su kitais vaistiniais preparatais. Veiksmingumas nustatytas gydant IPAH, šeiminę PAH, koreguotą įgimtą PAH ir PAH, susijusią su jungiamojo audinio liga (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti tik gydytojas, patyręs gydant PAH.

Dozavimas

Suaugusiesiems

Ambrisentano monoterapija

Pradedant gydymą Volibris reikia gerti 5 mg dozę vieną kartą per parą bei, atsižvelgiant į klinikinį atsaką ir toleravimą, dozę galima padidinti iki 10 mg per parą.

Ambrisentano vartojimas derinyje su tadafiliu

Vaistinio preparato vartojant derinyje su tadafiliu, Volibris dozę reikia palaipsniui padidinti iki 10 mg vieną kartą per parą.

AMBITION tyrimo metu pacientai vartojo 5 mg ambrisentano dozę per parą pirmąsias 8 savaites prieš ją padidinant iki 10 mg, atsižvelgiant į toleravimą (žr. 5.1 skyrių). Vaistinio preparato vartojant derinyje su tadafiliu, pacientų gydymas buvo pradėtas 5 mg ambrisentano ir 20 mg tadafilio dozėmis. Atsižvelgiant į toleravimą, tadafilio dozė buvo padidinta iki 40 mg po 4 savaitių, o ambrisentano dozė buvo padidinta iki 10 mg po 8 savaitių. Daugiau kaip 90 % pacientų pasiekė tokias dozes. Doses galima ir sumažinti, atsižvelgiant į toleravimą.

Riboti duomenys rodo, kad staigus gydymo ambrisentanu nutraukimas nėra susijęs su PAH atoveiksmio pablogėjimu.

Ambrisentano vartojimas derinyje su ciklosporinu A

Suaugusiesiems vartojant kartu su ciklosporinu A, galima vartoti ne didesnę kaip 5 mg ambrisentano dozę vieną kartą per parą ir pacientą reikia atidžiai stebėti (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Vaikams ir paaugliams (nuo 8 iki mažiau kaip 18 metų amžiaus)

Ambrisentano monoterapija arba vartojimas derinyje su kitais vaistiniais preparatais nuo PAH
Volibris vartojamas per burną remiantis toliau nurodyta dozavimo schema.

Kūno svoris (kg)	Pradinė kartą per parą vartojama dozė (mg)	Vėlesnė po dozės didinimo kartą per parą vartojama dozė (mg) ^a
≥ 50	5	10
Nuo ≥ 35 iki < 50	5	7,5
Nuo ≥ 20 iki < 35	2,5	5
a = atsižvelgiant į klinikinį atsaką ir toleravimą (žr. 5.1 skyrių)		

Ambrisentano vartojimas derinyje su ciklosporinu A

Vaikams ir paaugliams vartojant kartu su ciklosporinu A, galima vartoti ne didesnę kaip 5 mg ambrisentano dozę vieną kartą per parą pacientams, sveriantiems ≥ 50 kg, arba ne didesnę kaip 2,5 mg ambrisentano dozę vieną kartą per parą pacientams, sveriantiems nuo ≥ 20 iki < 50 kg. Pacientą reikia atidžiai stebėti (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Ypatingosios populiacijos

Senyviems pacientams

Vyresniems kaip 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Patirtis gydant ambrisentanu pacientus, sergančius sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), yra ribota. Šio pogrupio pacientų gydymą pradėti reikia labai atsargiai ir reikia imtis ypatingų atsargumo priemonių, kai dozė padidinama iki 10 mg ambrisentano.

Pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas

Ambrisentanas nebuvo tirtas, skiriant jį pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (su ciroze ar be cirozės). Kadangi ambrisentanas daugiausia metabolizuojamas gliukuronizuojant ir oksiduojant, o vėliau šalinamas su tulžimi, galima tikėtis, kad kepenų funkcijos sutrikimas didins ambrisentano ekspoziciją (C_{max} ir AUC). Todėl ambrisentanu negalima pradėti gydyti pacientų, kuriems yra sunkus kepenų sutrikimas, ar tų pacientų, kuriems nustatomas kliniškai reikšmingas aminotransferazių suaktyvėjimas (daugiau kaip 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą [$> 3 \times VNR$]; žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Vaikų populiacija

Ambrisentano saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 8 metų vaikams neištirti. Klinikinių duomenų nėra (turimus duomenis apie poveikį gyvūnų jaunikliams žr. 5.3 skyriuje).

Vartojimo metodas

Volibris yra skirtas vartoti per burną. Rekomenduojama nuryti visą tabletę ir ją galima išgerti valgant arba be maisto. Tablečių nerekomenduojama dalyti, traiškyti arba kramtyti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, sojai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Nėštumas (žr. 4.6 skyrių).

Vaisingos moterys, nevartojančios veiksmingų kontracepcijos priemonių (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

Žindymas (žr. 4.6 skyrių).

Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (su ciroze ar be cirozės) (žr. 4.2 skyrių).

Pradinis kepenų aminotransferazių (aspartataminotransferazės (AST) ir (arba) alaninaminotransferazės (ALT)) aktyvumas $> 3 \times VNR$ (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Idiopatinė plautinė fibrozė (IPF), su antrine plautine hipertenzija arba be antrinės plautinės hipertenzijos (žr. 5.1 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Tiriant ambrisentano poveikį, PSO I funkcinės klasės PAH sergančių pacientų skaičius buvo nepakankamas, kad būtų galima nustatyti naudos ir rizikos santykį.

Nebuvo nustatyta, ar monoterapija ambrisentanu yra veiksminga pacientams, sergantiems PSO IV funkcinės klasės PAH. Jei klinikinė būklė blogėja, reikia apsvarstyti galimybę taikyti sunkioms ligos stadijoms rekomenduojamą gydymą (pvz., epoprostenoliu).

Kepenų funkcija

Kepenų funkcijos sutrikimai yra siejami su PAH. Vartojant ambrisentaną, buvo pastebėti atvejai, atitinkantys autoimuninį hepatitą, įskaitant galimą esamo autoimunitinio hepatito paūmėjimą, kepenų pažeidimą ir kepenų fermentų suaktyvėjimą, galbūt susiję su gydymu (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Todėl prieš pradėdant gydyti ambrisentanu, reikia išmatuoti kepenų aminotransferazių (ALT ir AST) aktyvumą ir negalima pradėti gydyti pacientų, kurių ALT ir (arba) AST aktyvumas $> 3 \times \text{VNR}$ (žr. 4.3 skyrių).

Reikia stebėti, ar pacientams neatsiranda kepenų pažeidimo požymių, ir rekomenduojama kas mėnesį matuoti ALT ir AST aktyvumą. Jei pacientams atsiranda ilgalaikis, nepaaiškinamas ir kliniškai reikšmingas ALT ir (arba) AST aktyvumo padidėjimas, arba jei su ALT ir (arba) AST aktyvumo padidėjimu atsiranda ir kepenų pažeidimo požymiai (pvz., gelta), gydymą ambrisentanu reikia nutraukti.

Jeigu nėra kepenų pažeidimo klinikinių simptomų ar geltos, galima apsvarstyti, ar vėl atnaujinti gydymą ambrisentanu tada, kai kepenų fermentų aktyvumas sunormalėja. Rekomenduojama konsultuotis su hepatologu.

Hemoglobino koncentracija

Hemoglobino koncentracijos ir hematokrito sumažėjimas siejamas su endotelino receptorių antagonistų (ERA), įskaitant ambrisentaną, vartojimu. Šis sumažėjimas dažniausiai nustatomas per pirmąsias 4 gydymo savaites, o po to hemoglobino koncentracija paprastai stabilizuojasi. Vidutinis hemoglobino koncentracijos sumažėjimas (kitimo srities ribos nuo 0,9 iki 1,2 g/dl), palyginti su pradine, ilgalaikių atvirų tęstinių III fazės pagrindžiamųjų klinikinių tyrimų metu išsilaikė iki 4 gydymo ambrisentanu metų. Per vaistinio preparato buvimo rinkoje laikotarpį buvo pranešta apie anemijos atvejus, dėl kurių prireikė kraujo ląstelių perpylimo (žr. 4.8 skyrių).

Nerekomenduojama pradėti gydyti ambrisentanu pacientų, kuriems yra kliniškai reikšminga anemija. Rekomenduojama matuoti hemoglobino koncentraciją ir (arba) hematokritą gydymo ambrisentanu metu, pvz.: pirmąjį mėnesį, po 3 mėnesių ir vėliau periodiškai, atsižvelgiant į klinikinę būklę. Jei pastebimas kliniškai reikšmingas hemoglobino koncentracijos ar hematokrito sumažėjimas ir nėra kitų priežasčių, reikia apsvarstyti dozės sumažinimo ar gydymo nutraukimo galimybes. Ambrisentaną vartojant derinyje su tadafiliu, padažnėjo anemijos (nepageidaujamų reiškinių dažnis 15 %), palyginti su anemijos dažniu ambrisentaną ar tadafilio monoterapijos atveju (atitinkamai 7 % ir 11 %).

Skysčių susilaikymas

Vartojant ERA, įskaitant ambrisentaną, buvo stebima periferinė edema. Ambrisentaną klinikinių tyrimų metu periferinė edema dažniausiai buvo lengva ar vidutinio sunkumo, nors gali pasireikšti dažniau ir būti sunkesnė ≥ 65 metų pacientams. Periferinė edema pasireiškė dažniau vartojant 10 mg ambrisentaną dozę trumpalaikių klinikinių tyrimų metu (žr. 4.8 skyrių).

Vaistiniui preparatui pateikus į rinką, buvo gauta pranešimų apie skysčių susilaikymą organizme per keletą savaičių nuo gydymo ambrisentanu pradžios. Kai kuriais atvejais prireikė skirti diuretikų arba hospitalizuoti dėl skysčių susilaikymo ar dėl dekompensuoto širdies nepakankamumo. Prieš pradėdant gydyti ambrisentanu pacientus, kuriems yra per didelė skysčių sanakaupa organizme, atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę, reikia atitinkamai sureguliuoti skysčių kiekį.

Jeigu gydant ambrisentanu, pasireiškia kliniškai reikšmingas skysčių susilaikymas, dėl kurio padidėja arba nepadidėja kūno masė, reikia atlikti papildomus tyrimus, norint nustatyti priežastį (pvz., ar tai

sukėlė ambrisentanas ar širdies nepakankamumas) ir ar reikia specialaus gydymo arba gydymo ambrisentanu nutraukimo. Ambrisentano vartojant derinyje su tadafiliu, padažnėjo periferinės edemos (nepageidaujamų reiškinių dažnis 45 %), palyginti su periferinių edemų dažniu ambrisentano ar tadafilio monoterapijos atveju (atitinkamai 38 % ir 28 %). Periferinės edemos pasireiškė dažniausiai per pirmuosius mėnesius pradėjus gydymą.

Vaisingos moterys

Negalima pradėti gydyti Volibris vaisingų moterų, kol nebus gauti neigiami nėštumo tyrimo rezultatai bei nebus užtikrinta veiksminga kontracepcija. Jei abejojama, kokios kontracepcijos priemonės tinkamos kuriai nors pacientei, reikia apgalvotai pasitarti su ginekologu. Gydant ambrisentanu, rekomenduojama kas mėnesį atlikti nėštumo testus (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Plaučių venų okliuzinė liga

Pranešta apie plaučių edemos atvejus pacientams, sergantiems plaučių venų okliuzine liga, vartojantiems vazodilataciją sukeliančių vaistinių preparatų, pvz., ERA. Todėl, jeigu ambrisentanu gydomiems pacientams, kuriems yra PAH, pasireiškia ūminė plaučių edema, reikia įvertinti plaučių venų okliuzinės ligos galimybę.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Ambrisentanu gydomi pacientai turi būti atidžiai stebimi pradėjus juos gydyti rifampicinu (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Pagalbinės medžiagos

Volibris 2,5 mg, 5 mg ir 10 mg plėvele dengtos tabletės

Laktozė

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Lecitinas (sojų)

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra lecitino, išskirto iš sojų. Jeigu yra padidėjęs paciento jautrumas sojai, ambrisentano vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Volibris 5 mg ir 10 mg plėvele dengtos tabletės

Alura raudonojo AC aliuminio dažalas

Volibris 5 mg ir 10 mg tabletėse yra azodažiklio alura raudonojo AC aliuminio dažalo (E129), kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Atliekant ikiklinikinius tyrimus *in vitro* ir *in vivo*, ambrisentanas kliniškai reikšmingomis koncentracijomis neslopino ir nesužadino I ar II fazės vaistinių preparatų metabolizuojančių fermentų, o tai rodo, kad ambrisentanas mažai gali pakeisti šiuo būdu metabolizuojamų vaistinių preparatų metabolinį procesą.

Atliekant tyrimus su sveikais savanoriais, buvo tirta, ar ambrisentanas gali sužadinti CYP3A4 aktyvumą ir paaiškėjo, kad ambrisentanas nesužadina CYP3A4 izofermento.

Ciklosporinas A

Ambrisentaną pusiausvyros apykaitos sąlygomis vartojant kartu su ciklosporinu A, ambrisentano ekspozicija sveikų savanorių organizme padidėjo 2 kartus. Tai gali pasireikšti dėl to, kad ciklosporinas A slopina nešiklius ir metabolizmą veikiančius fermentus, susijusius su ambrisentano farmakokinetika. Dėl to kartu su ciklosporinu A suaugusiems ar vaikų populiacijos pacientams, kurių kūno svoris yra ≥ 50 kg, galima vartoti ne didesnę kaip 5 mg ambrisentano dozę vieną kartą per parą; vaikų populiacijos pacientams, kurių kūno svoris yra nuo ≥ 20 kg iki < 50 kg, galima vartoti ne didesnę kaip 2,5 mg ambrisentano dozę vieną kartą per parą (žr. 4.2 skyrių). Kartotinės ambrisentano dozės įtakos ciklosporino A ekspozicijai neturėjo, dėl to ciklosporino A dozės keisti nereikia.

Rifampicinas

Sveikiems savanoriams kartu skiriant rifampicino (organinių anijonų polipeptidinį nešiklio [angl., *Organic Anion Transporting Polypeptide OATP*] inhibitoriaus, stipraus CYP3A ir 2C19 induktoriaus bei P-gp ir uridin-difosfo-gliukuronoziltransferazių [UGT] induktoriaus), po pradinės dozės paskyrimo buvo stebimas laikinas ambrisentano ekspozicijos padidėjimas (maždaug 2 kartus). Tačiau 8 dieną, nusistovėjus pusiausvyros apykaitai vartojant rifampicino, kliniškai reikšmingo poveikio ambrisentano ekspozicijai nebuvo. Pradėjus gydyti rifampicinu, ambrisentanu gydomus pacientus reikia atidžiai stebėti (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Fosfodiesterazės inhibitoriai

Kartu su ambrisentanu sveikiems savanoriams skiriant fosfodiesterazės inhibitorių sildenafilio ar tadafilio (abu yra CYP3A4 substratai), nei ambrisentano, nei fosfodiesterazės inhibitorių farmakokinetika reikšmingai nepakito (žr. 5.2 skyrių).

Kiti vaistiniai preparatai, skiriami PAH gydyti

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu ambrisentano vartojamo derinyje su kitais vaistiniais preparatais, kurie skiriami PAH gydyti (pvz.: prostanoidų ir tirpiųjų guanilatciklazę aktyvinančių vaistinių preparatų), veiksmingumas ir saugumas PAH sergantiems pacientams specialiai nebuvo tirtas (žr. 5.1 skyrių). Atsižvelgiant į žinomus biotransformacijos duomenis, specifinės ambrisentano ir tirpiųjų guanilatciklazę aktyvinančių vaistinių preparatų ar prostanoidų sąveikos nesitikima (žr. 5.2 skyrių). Vis dėlto specialių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų su šiais vaistiniais preparatais neatlikta. Todėl vartojimo derinyje atvejais gydyti rekomenduojama atsargiai.

Geriamieji kontraceptikai

Klinikinio tyrimo su sveikomis savanorėmis duomenimis, nusistovėjus pusiausvyros apykaitai vartojant 10 mg ambrisentano dozę vieną kartą per parą, kliniškai reikšmingo poveikio geriamojo sudėtinio kontraceptiko sudėtyje esančių etinilestradiolio ir noretindrono vienkartinę dozių farmakokinetikai nebuvo (žr. 5.2 skyrių). Remiantis šiuo farmakokinetikos tyrimu, nesitikima, kad ambrisentanas reikšmingai veiktų kontraceptikų, kurių pagrindą sudaro estrogenas ar progestogenas, ekspoziciją.

Varfarinas

Atliekant tyrimą su sveikais savanoriais, nustatyta, kad varfarino pusiausvyros apykaitos sąlygomis, ambrisentanas nedaro poveikio varfarino farmakokinetikai ir antikoaguliaciniam poveikiui (žr. 5.2 skyrių). Varfarinas taip pat nedaro kliniškai reikšmingo poveikio ambrisentano farmakokinetikai. Be to, ambrisentanas apskritai neturi įtakos savaitinei varfarino tipo antikoaguliantų dozei, protrombino laikui (PL) ir tarptautiniam normalizuotajam santykiui (TNS).

Ketokonazolas

Nusistovėjus pusiausvyros apykaitai vartojant ketokonazolo (stipraus poveikio CYP3A4 inhibitorius), ambrisentano ekspozicija kliniškai reikšmingai nepadidėjo (žr. 5.2 skyrių).

Ambrisentano poveikis ksenobiotikų nešikliams

Kliniškai reikšmingos ambrisentano koncentracijos *in vitro* neslopina žmogaus organizmo nešiklių, įskaitant P-glikoproteiną (Pgp), krūties vėžio atsparumo baltymą (angl., *Breast cancer resistance protein [BCRP]*), su atsparumu įvairiems vaistiniams preparatams susijusį baltymą (angl., *Multi-drug resistance related protein 2 [MRP2]*), tulžies druskų šalinimo siurblių (angl., *Bile salt export pump [BSEP]*), organinių anijonų polipeptidinius nešiklius (angl., *Organic anion transporting polypeptides [OATP1B1, OATP1B3]*) ir nuo natrio priklausomos taurocholato bendros pernašos polipeptidą (angl., *the sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide [NTCP]*).

Ambrisentanas yra Pgp veikiamo šalinimo iš ląstelės substratas.

In vitro tyrimai su žiurkių kepenų ląstelėmis taip pat parodė, kad ambrisentanas nesužadina Pgp, *BSEP* ar *MRP2* baltymų raiškos.

Vartojant ambrisentano sveikiems savanoriams pusiausvyros apykaitos sąlygomis, nebuvo kliniškai reikšmingo poveikio vienkartinės Pgp substrato digoksino dozės farmakokinetikai (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingoms moterims pradėti gydymo ambrisentanu negalima, išskyrus atvejus, kai yra neigiamas prieš gydymą atlikto nėštumo testo rezultatas ir moteris naudoja veiksmingą kontracepciją. Gydymo ambrisentanu metu rekomenduojama kas mėnesį atlikti nėštumo testą.

Nėštumas

Ambrisentano negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių). Tyrimai su gyvūnais parodė, kad ambrisentanas daro teratogeninį poveikį. Patirties su žmonėmis nėra.

Ambrisentanu gydomoms moterims reikia paaiškinti apie riziką vaisiui ir, jeigu jos pastoja, pradėti kitokį gydymą (žr. 4.3, 4.4 ir 5.3 skyrius).

Žindymas

Nežinoma, ar ambrisentano išsiskiria į motinos pieną. Ambrisentano išskyrimas į gyvūnų pieną nebuvo tirtas. Todėl ambrisentanu gydomoms pacientėms negalima žindyti (žr. 4.3 skyrių).

Vyrų vaisingumas

Gyvūnų patinams skiriant ilgą laiką ERA, įskaitant ambrisentaną, pasireiškia sėklidžių kanalėlių atrofija (žr. 5.3 skyrių). Nors *ARIES-E* tyrimo metu nebuvo gauta aiškių įrodymų, kad ilgalaikis ambrisentano vartojimas sukelia žalingą poveikį spermatozoidų skaičiui, ilgalaikis ambrisentano skyrimas buvo susijęs su spermatogenezės žymenų pokyčiais. Buvo stebėtas plazmos inhibino-B koncentracijos sumažėjimas ir plazmos FSH koncentracijos padidėjimas. Poveikis vyrų vaisingumui nežinomas, bet žalingo poveikio spermatogenezei atmesti negalima. Klinikinių tyrimų metu ilgai skiriant ambrisentano testosterono koncentracijos plazmoje pokyčių nestebėta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ambrisentanas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai. Prieš nusprendžiant, ar pacientas gali užsiimti veikla, kuriai atlikti būtini gebėjimas apsispręsti bei motoriniai ir pažintiniai įgūdžiai, reikia atsižvelgti į paciento klinikinę būklę ir duomenis apie nepageidaujamas reakcijas į ambrisentaną (pvz.: hipotenzija, galvos svaigimas, astenija, nuovargis) (žr. 4.8 skyrių). Prieš vairavimą arba mechanizmų valdymą pacientus reikia perspėti apie tai, kaip juos gali paveikti ambrisentanas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, kurios dažniausiai buvo stebėtos vartojant ambrisentano, yra periferinė edema (37 %) ir galvos skausmas (28 %). Didesnė dozė (10 mg) buvo susijusi su šių nepageidaujamų reakcijų padažnėjimu ir buvo pastebėtos periferinės edemos sunkėjimo tendencijos ≥ 65 metų pacientams trumpalaikių klinikinių tyrimų metu (žr. 4.4 skyrių).

Sunkios su ambrisentano vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos yra anemija (sumažėjusi hemoglobino koncentracija, sumažėjęs hematokrito rodmuo) ir toksinis poveikis kepenims.

Buvo su ERA, įskaitant ambrisentaną, vartojimu susijusio hemoglobino koncentracijos ir hematokrito rodmenų sumažėjimo atvejų (10 %). Dažniausiai toks sumažėjimas būdavo nustatomas per pirmąsias 4 gydymo savaites ir po to hemoglobino koncentracija paprastai stabilizuodavosi (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant ambrisentano buvo kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo (2 %), kepenų pažeidimo ir autoimuninio hepatito (įskaitant esamos ligos paūmėjimą) atvejų (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama (-os) reakcija (-os)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Anemija (hemoglobino koncentracijos sumažėjimas, hematokrito rodmenų sumažėjimas) ¹
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnas	Padidėjusio jautrumo reakcijos (pvz., angioneurozinė edema, išbėrimas, niežėjimas)
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Galvos skausmas (įskaitant galvos skausmą prienosinių ančių srityje, migreną) ² , svaigulys
Akių sutrikimai	Dažnas	Miglotas matymas, regėjimo sutrikimas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Dažnas	Ūžesys (<i>tinnitus</i>) ³
	Nedažnas	Staigus apkurtimas ³
Širdies sutrikimai	Labai dažnas	Palpitacijos
	Dažnas	Širdies nepakankamumas ⁴
Kraujagyslių sutrikimai	Labai dažnas	Išraudimas ⁵
	Dažnas	Hipotenzija, apalpinimas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Labai dažnas	Dusulys ⁶ , viršutinių kvėpavimo takų (pvz., nosies, prienosinių ančių) užsikimšimas ⁷ , nazofaringitas ⁷
	Dažnas	Kraujavimas iš nosies, rinitas ⁷ , sinusitas ⁷

Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pykinimas, viduriavimas, vėmimas ⁵
	Dažnas	Pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai	Dažnas	Kepenų transaminazių suaktyvėjimas
	Nedažnas	Kepenų pažeidimas (žr. 4.4 skyrių), autoimuninis hepatitas (žr. 4.4 skyrių)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Išbėrimas ⁸
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Periferinė edema, skysčių susilaikymas, krūtinės skausmas / diskomfortas ⁵ , nuovargis
	Dažnas	Astenija

¹ Žr. skyrelį „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

² Galvos skausmas dažniau pasireiškia vartojant didesnę kaip 10 mg ambrisentano dozę.

³ Atvejai stebėti tik placebo kontroliuoto ambrisentano vartojimo derinyje su tadafiliu klinikinio tyrimo metu.

⁴ Dauguma širdies nepakankamumo atvejų, apie kuriuos buvo pranešta, buvo susiję su skysčių susilaikymu.

⁵ Dažnis nustatytas placebo kontroliuoto ambrisentano vartojimo derinyje su tadafiliu klinikinio tyrimo metu. Taikant ambrisentano monoterapiją, dažnis buvo mažesnis.

⁶ Buvo pranešta apie neaiškios etiologijos dusulio pasunkėjimo atvejus netrukus po to, kai buvo pradėtas gydymas ambrisentanu.

⁷ Nosies paburkimas gydymo ambrisentanu metu priklausė nuo dozės.

⁸ Išbėrimas apima eriteminį išbėrimą, generalizuotą išbėrimą, papulinį išbėrimą ir niežtinčią išbėrimą.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hemoglobino koncentracijos sumažėjimas

Po vaistinio preparato patekimo į rinką buvo pranešta apie anemijos, dėl kurios teko perpilti kraujo ląsteles, atvejus (žr. 4.4 skyrių). Hemoglobino koncentracijos sumažėjimas (anemija) dažniau pasireiškė vartojant 10 mg ambrisentano dozę. Remiantis trijų 12 savaičių placebo kontroliuojamųjų III fazės klinikinių tyrimų duomenimis, vidutinė hemoglobino koncentracija ambrisentano grupėje sumažėjo ir tai buvo nustatyta jau 4 savaitę (sumažėjo 0,83 g/dl). Vidutiniai pradiniai rodmenų pokyčiai stabilizavosi per kitas 8 savaites. Iš viso 17 pacientų (6,5 %) gydymo ambrisentanu grupėje hemoglobino koncentracijos sumažėjo ≥ 15 % nuo pradinio rodmens ir nukrito žemiau apatinės normos ribos.

Vaikų populiacija

Ambrisentano saugumas gydant PAH sergančius vaikų populiacijos pacientus (nuo 8 iki mažiau kaip 18 metų amžiaus) buvo įvertintas su 41 pacientu, kuris 2b fazės atviro tyrimo metu 24 savaites kartą per parą vartojo 2,5 mg arba 5 mg ambrisentano dozę (mažos dozės grupė) arba kartą per parą vartojo 2,5 mg arba 5 mg ambrisentano dozę ir po to ji buvo didinama iki 5 mg, 7,5 mg ar 10 mg, atsižvelgiant į kūno svorį (didelės dozės grupė), taikant monoterapiją ar kartu vartojant kitų vaistinių preparatų nuo PAH. Vėliau saugumas 38 iš 41 tiriamųjų buvo vertinamas ilgalaikio tyrimo pratęsimo metu. Pastebėtos nepageidaujamos reakcijos, įvertintos kaip susijusios su ambrisentanu, atitiko nustatytas kontroliuotų tyrimų su suaugusiaisiais metu, dažniausiai pasireiškė galvos skausmas (15 %, 6 iš 41 tiriamojo per 2b fazės atviro tyrimo 24 savaites ir 8 %, 3 iš 38 tiriamųjų ilgalaikio tyrimo pratęsimo metu) ir nosies užsikimšimas (7 %, 3 iš 41 tiriamojo per 2b fazės atviro tyrimo 24 savaites).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Sveikiems savanoriams skiriant vienkartinės 50 ir 100 mg dozes (nuo 5 iki 10 kartų didesnes už didžiausias rekomenduojamas), pasireiškė galvos skausmas, išsraudimas, svaigulys, pykinimas ir nosies užgulimas.

Ambrisentano perdozavimas dėl jo veikimo mechanizmo gali sukelti hipotenziją (žr. 5.3 skyrių). Esant išreikštai hipotenzijai, gali prireikti aktyvaus širdies ir kraujagyslių sistemą palaikomojo gydymo. Specifinio priešnuodžio nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antihipertenziniai vaistiniai preparatai, kiti vaistiniai preparatai nuo hipertenzijos, ATC kodas – C02KX02

Veikimo mechanizmas

Ambrisentanas yra veiksmingas per burną vartojamas propiono rūgšties grupės selektyvusis endotelino A (ET_A) receptorių antagonistas (ERA). Endotelinas vaidina svarbų vaidmenį PAH patofiziologijoje.

Ambrisentanas yra ET_A antagonistas (maždaug 4 000 kartų selektyvesnis ET_A negu ET_B). Ambrisentanas blokuoja ET_A receptorių potipį, kuris daugiausia išsidėstęs kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelėse ir širdies miocituose. Tai neleidžia endotelinui sužadinti antrinių signalinių sistemų, kurių aktyvinimas sukelia vazokonstrikciją ir lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją. Tikimasi, kad ambrisentanas būdamas selektyvesnis ET_A negu ET_B receptoriams, sulaukys ET_B receptorių tarpininkaujamą kraujagysles plečiančio azoto oksido ir prostaciklino gamybą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Dvigubai koduotu būdu buvo atlikti du daugiacentriniai, placebo kontroliuojamieji, III fazės pagrindžiamieji tyrimai (*ARIES-1* ir 2). Atliekant *ARIES-1* tyrimą su 201 pacientu, 5 mg ir 10 mg ambrisentano dozių poveikis buvo palygintas su placebo. Atliekant *ARIES-2* tyrimą su 192 pacientais, 2,5 mg ir 5 mg ambrisentano dozių poveikis buvo palygintas su placebo. Abiejų tyrimų metu ambrisentanas buvo papildomai skiriamas pacientams, kuriems jau buvo taikomas pagrindinis palaikomasis gydymas, kurį galėjo sudaryti digoksino, antikoagulantų, diuretikų, deguonies ir kraujagysles plečiančių preparatų (kalcio kanalų blokatorių, AKF inhibitorių) derinys. Tiriami pacientai sirgo IPAH ar PAH, susijusia su jungiamojo audinio liga (PAH-JAL). Daugumai pacientų buvo nustatyta PSO II (38,4 %) arba III (55,0 %) funkcinė klasių simptomai. Tyrime nedalyvavo pacientai, sergantys kepenų liga (ciroze ar esant klinikai reikšmingam aminotransferazių aktyvumo padidėjimui), ir pacientai, gydomi kitais vaistiniais preparatais nuo PAH (pvz., prostanoidais). Šiuose tyrimuose nebuvo vertinami hemodinamikos parametrai.

Pagrindinė III fazės tyrimų vertinamoji baigtis buvo fizinio pajėgumo pagerėjimas 6 minučių ėjimo distancijoje (6MĖD) 12 savaitę, vertinant pokyčius nuo pradinės vertės. Abiejų tyrimų metu gydymas ambrisentanu reikšmingai pagerino 6 min. ėjimo rezultatus, vartojant kiekvieną ambrisentano dozę.

ARIES 1 ir 2 tyrimų duomenimis, placebo koreguota pacientų 6 minučių ėjimo distancija 12-tą savaitę 5 mg grupėje, palyginti su pradine, vidutiniškai pailgėjo atitinkamai 30,6 m (95 % PI: 2,9–58,3; $p = 0,008$) ir 59,4 m (95 % PI: 29,6–89,3; $p < 0,001$). *ARIES 1* tyrimo duomenimis, placebo koreguota pacientų 6 minučių ėjimo distancija 12-tą savaitę 10 mg grupėje vidutiniškai pailgėjo 51,4 m (95 % PI: 26,6–76,2; $p < 0,001$).

Buvo atlikta iš anksto patikslinta jungtinė III fazės tyrimų (*ARIES-C*) analizė. Placebu koreguota 6 minučių ėjimo distancija vidutiniškai pailgėjo 44,6 m (95 % PI: 24,3–64,9 m; $p < 0,0001$) 5 mg dozės grupėje ir 52,5 m (95 % PI: 28,8–76,2 m; $p < 0,0001$) – 10 mg dozės grupėje.

ARIES-2 tyrimo duomenimis, ambrisentanas (kombinuotos dozės grupėje) reikšmingai atitolino laiką iki klinikinio PAH pablogėjimo, palyginti su placebo ($p < 0,001$), rizikos santykis sumažėjo 80 % (95 % PI: 47 % – 92 %). Buvo vertinama pagal tokius kriterijus: mirtis, plaučių transplantacija, hospitalizacija dėl PAH, prieširdžių septostomija, papildomas kitų vaistinių preparatų PAH gydymui paskyrimas ir ankstyvas pasitraukimas iš tyrimo. Kombinuotos dozės grupėje buvo stebėtas statistiškai reikšmingas SF-36 *Health Survey* fizinės funkcijos masto padidėjimas ($3,41 \pm 6,96$), palyginti su placebo ($-0,20 \pm 8,14$, $p = 0,005$). Gydant ambrisentanu, 12 savaitę statistiškai reikšmingai pagerėjo Borg dispnėjos indeksas (BDI) (placebu koreguotas, BDI - 1,1 (95 % PI: -1,8 iki -0,4; $p = 0,019$, kombinuotos dozės grupė).

Ilgalaikio gydymo duomenys

Pacientai, dalyvavę atliekant *ARIES-1* ir 2 tyrimus, tiko ilgalaikiam atviram tęstiniam *ARIES-E* ($n = 383$) tyrimui. Bendroji vidutinė ekspozicija buvo maždaug 145 ± 80 savaičių, o didžiausia ekspozicija – maždaug 295 savaitės. Šio tyrimo pagrindinė svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo nepageidaujamų reiškinių, susijusių su ilgalaikio ambrisentano ekspozicija, dažnis ir sunkumas tiriamiesiems, įskaitant funkcinis kepenų mėginius serume. Šio tyrimo metu gauti saugumo esant ilgalaikio ambrisentano ekspozicijai duomenys dažniausiai atitiko nustatytuosius 12 savaičių placebo kontroliuojamuosiuose tyrimuose.

Nustatyta, kad ambrisentano vartojančių (visų ambrisentano dozių grupės) tiriamųjų tikimybė išgyventi pirmaisiais, antraisiais ir trečiaisiais metais buvo atitinkamai 93 %, 85 % ir 79 %.

Atviro tyrimo (AMB222) metu buvo tiriami 36 pacientai, norint nustatyti padidėjusio aminotransferazių aktyvumo serume atvejus pacientams, kuriems anksčiau buvo nutrauktas gydymas kitais ERA dėl aminotransferazių aktyvumo pokyčių. Ambrisentanu gydant vidutiniškai 53 savaites, nė vienam pacientui, dalyvavusiam tyrime, nebuvo padidėjusi serumo ALT $> 3 \times \text{VNR}$, dėl kurios reikėtų visiškai nutraukti gydymą. Per šį laikotarpį penkiasdešimt procentų pacientų padidino dozę nuo 5 mg iki 10 mg ambrisentano.

Kumuliacinis aminotransferazių pokyčių $> 3 \times \text{VNR}$ atvejų skaičius visuose II ir III fazės tyrimuose (įskaitant atitinkamus atvirus tęstinius tyrimus) buvo 17 iš 483 asmenų, kuriems vidutinė vaistinio preparato ekspozicija truko 79,5 savaites. Tai atitinka 2,3 atvejo 100 ambrisentano ekspozicijos pacientų metų. *ARIES-E* atviro ilgalaikio tęstinio tyrimo duomenimis, aminotransferazių suaktyvėjimo serume $> 3 \times \text{VNR}$ rizika ambrisentanu dvejus metus gydytiems pacientams yra 3,9 %.

Kita klinikinė informacija

II fazės tyrimo metu (AMB220) po 12 savaičių buvo pastebėtas hemodinamikos parametrų pagerėjimas pacientams, sergantiems PAH ($n = 29$). Dėl gydymo ambrisentanu padidėjo vidutinis širdies indeksas, sumažėjo vidutinis spaudimas plaučių arterijoje ir sumažėjo vidutinis plaučių kraujagyslių pasipriešinimas.

Gydant ambrisentanu, buvo pranešta apie sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimą. Placebu kontroliuojamųjų 12 savaičių trukusių klinikinių tyrimų metu sistolinis ir diastolinis kraujospūdis gydymo pabaigoje, palyginti su pradiniais, sumažėjo vidutiniškai atitinkamai 3 mm Hg ir 4,2 mm Hg. Vidutinis sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimas ilgalaikio atviro *ARIES E* tyrimo metu išsilaikė iki 4 gydymo ambrisentanu metų.

Atliekant vaistinių preparatų sąveikos tyrimą su sveikais savanoriais nustatyta, kad ambrisentanas ar sildenafilis neturi klinikai reikšmingo poveikio vienas kito farmakokinetikai ir jų derinys buvo gerai toleruojamas. *ARIES-E* ir AMB222 tyrimų metu ambrisentano kartu su sildenafiliu vartojo atitinkamai 22 pacientai (5,7 %) ir 17 pacientų (47 %). Jokių papildomų saugumo problemų šiems pacientams nenustatyta.

Vartojimo derinyje su tadalafiliumi klinikinis veiksmingumas

Daugiacentris dvigubai koduotas veikliuoju palyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamasis įvykiu pagrįstas III fazės baigčių tyrimas (AMB112565/*AMBITION*) buvo atliktas, siekiant įvertinti

pradinio gydymo ambrisentano ir tadalafilio deriniu veiksmingumą, palyginti su vieno ambrisentano ar vieno tadalafilio monoterapija, 500 anksčiau negydytų pacientų, sergančių PAH, kurie atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes atitinkamai santykiu 2 : 1 : 1. Vieno placebo nevartojo nė vienas pacientas. Pirmiausiai buvo atlikta gydymo vaistinių preparatų deriniu grupės duomenų palyginimo su jungtiniais monoterapijų grupių duomenimis analizė. Be to, buvo atliktas papildomas gydymo vaistinių preparatų deriniu grupės duomenų palyginimas su kiekvienos monoterapijos grupės duomenimis. Pacientai, kuriems pasireiškė reikšminga anemija, skysčių kaupimasis ar retos tinklainės ligos, nebuvo įtraukti, remiantis tyrėjo kriterijais. Taip pat nebuvo įtraukti pacientai, kurių pradiniai ALT ir AST rodmenys buvo $> 2 \times \text{VNR}$.

Pradedant tyrimą, 96 % pacientų anksčiau nebuvo taikytas joks specifinis PAH gydymas, o laikotarpio nuo ligos diagnozavimo iki priėmimo į tyrimą mediana buvo 22 paros. Pacientams iš pradžių buvo skirtos 5 mg ambrisentano ir 20 mg tadalafilio dozės, kurios buvo padidintos iki 40 mg tadalafilio 4-ąją savaitę ir 10 mg ambrisentano 8-ąją savaitę, išskyrus atvejus, kai to nebuvo galima padaryti dėl toleravimo problemų. Dvigubai koduoto gydymo vaistinių preparatų deriniu trukmės mediana buvo ilgesnė kaip 1,5 metų.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo laikotarpis iki atsiradimo pirmojo reiškinio, rodančio klinikinį neveiksmingumą, kuris apibūdinamas taip:

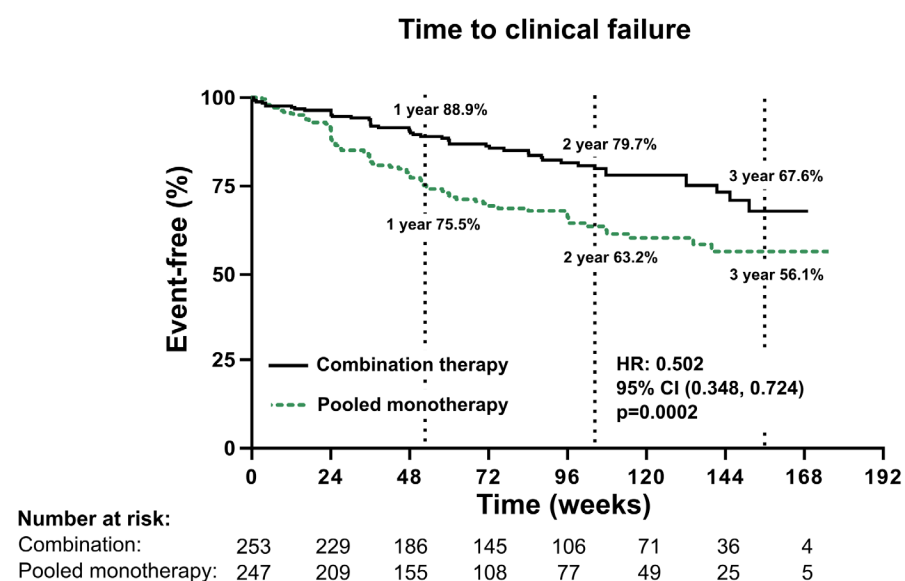
- mirtis arba
- gydymas ligoninėje dėl PAH pasunkėjimo;
- ligos progresavimas;
- nepatenkinamas ilgalaikis klinikinis atsakas.

Visų pacientų vidutinis amžius buvo 54 metai (SN 15; kitimo sritis 18–75 metų). Pradinė pacientų būklė pagal PSO buvo II FK (31 %) ir III FK (69 %). Tiriamojoje populiacijoje dažniausiai buvo nustatyta idiopatinė arba paveldima PAH etiologija (56 %), rečiau – PAH dėl jungiamojo audinio sutrikimų (37 %), PAH, susijusi su vaistiniais preparatais ir toksinais (3 %), koreguota paprasta įgimta širdies liga (2 %) ir ŽIV (2 %). Pacientų, kuriems buvo II FK ir III FK pagal PSO, vidutinė pradinė 6MĖD buvo 353 m.

Išeičių vertinamosios baigtys

Gydymas vaistinių preparatų deriniu lėmė sudėtinės klinikinės nesėkmės baigties rizikos sumažėjimą 50 % (rizikos santykis [RS] 0,502; 95 % PI: nuo 0,348 iki 0,724; $p = 0,0002$) iki galutinio įvertinimo apsilankymo, palyginti su jungtiniais monoterapijos grupės duomenimis [1 paveikslėlis ir 1 lentelė]. Gydymo efektą nulėmė gydymo ligoninėje atvejų sumažėjimas 63 % gydymo vaistinių preparatų deriniu gupėje, jis buvo pastebėtas anksti ir išliko. Įvertinus pagrindinę vertinamąją baigtį, gydymo vaistinių preparatų deriniu veiksmingumas buvo pastovus, palyginti su kiekvieno vaistinio preparato monoterapija ir visuose pogrupiuose pagal amžių, etninę kilmę, geografinį regioną, etiologiją (IPAH/pPAH (paveldima PAH) ir PAH-JAL). Poveikis buvo reikšmingas ir II FK, ir III FK pacientams.

1 paveikslėlis



Angl.:

Time to clinical failure – laikotarpis iki klinikinės nesėkmės.

Event-free – laikotarpis, per kurį nebuvo reiškinių.

Year – metai.

Combination therapy – gydymas vaistinių preparatų deriniu.

Pooled monotherapy – jungtiniai monoterapijos duomenys.

HR – RS.

CI – PI.

Time (weeks) – laikas (savaitėmis).

Number at risk – tiriamųjų, kuriems yra rizika, skaičius.

Combination – vaistinių preparatų derinys.

1 lentelė

	Ambrisentanas + tadalafilis (N = 253)	Visi monoterapijos duomenys (N = 247)	Ambrisentano monoterapija (N = 126)	Tadalafilio monoterapija (N = 121)
Laikotarpis iki pirmojo klinikinės nesėkmės reiškinių (nuspręsta)				
Klinikinė nesėkmė, atvejų skaičius (%)	46 (18)	77 (31)	43 (34)	34 (28)
Rizikos santykis (95 % PI)		0,502 (0,348, 0,724)	0,477 (0,314, 0,723)	0,528 (0,338, 0,827)
P-reikšmė, logaritminio rango kriterijus		0,0002	0,0004	0,0045
Pirmojo klinikinės nesėkmės reiškinių dedamoji (nuspręsta)				
Mirtis (visos priežastys)	9 (4 %)	8 (3 %)	2 (2 %)	6 (5 %)
Gydymas ligoninėje dėl PAH pasunkėjimo	10 (4 %)	30 (12 %)	18 (14 %)	12 (10 %)

Ligos progresavimas	10 (4 %)	16 (6 %)	12 (10 %)	4 (3 %)
Nepatenkinamas ilgalaikis klinikinis atsakas	17 (7 %)	23 (9 %)	11 (9 %)	12 (10 %)
Laikotarpis iki pirmojo guldymo į ligoninę dėl PAH pasunkėjimo atvejo (nuspręsta)				
Pirmasis gydymo ligoninėje atvejis, atvejų skaičius (%)	19 (8 %)	44 (18 %)	27 (21 %)	17 (14 %)
Rizikos santykis (95 % PI)		0,372	0,323	0,442
P-reikšmė, logaritminio rango kriterijus		0,0002	< 0,0001	0,0124

Antrinės vertinamosios baigtys

Buvo įvertintos toliau nurodytos antrinės vertinamosios baigtys.

2 lentelė

Antrinės vertinamosios baigtys (pokyti 24-ąją savaitę, palyginti su pradine reikšme)	Ambrisentan + tadalafilis	Jungtiniai monoterapijos duomenys	Skirtumas ir pasikliautinis intervalas	p reikšmė
NT-proBNP (% sumažėjimas)	-67,2	-50,4	% skirtumas -33,8; 95 % PI: -44,8, -20,7	p < 0,0001
% tiriamųjų, kuriems pasireiškė patenkinamas klinikinis atsakas 24-ąją savaitę	39	29	Šansų santykis 1,56; 95 % PI: 1,05, 2,32	p = 0,026
6MED (m, pokyčio mediana)	49,0	23,8	22,75 m; 95 % PI: 12,00, 33,50	p < 0,0001

NT-proBNP – angl. *N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide* – smegenų natriurezinio peptido N terminalinis propeptidas

Idiopatinė plaučių fibrozė

Buvo atliktas tyrimas, kuriame dalyvavo 492 pacientai (ambrisentano grupėje n = 329, placebo – n = 163), sergantys idiopatine plaučių fibroze (IPF), iš kurių 11 % pasireiškė antrinė plaučių hipertenzija (pagal PSO 3 grupę), bet jis buvo nutrauktas pirmiau laiko, nes negalėjo būti pasiekta pagrindinė vertinamoji veiksmingumo baigtis (*ARTEMIS-IPF* tyrimas). Ambrisentano grupėje buvo stebėti 90 IPF progresavimo (įskaitant gydymą ligoninėje dėl kvėpavimo sutrikimo) arba mirties reiškiniai (27 %), palyginti su 28 reiškiniais (17 %) placebo grupėje. Todėl ambrisentano negalima vartoti pacientams, kuriems pasireiškia IPF su antrine plautine hipertenzija arba be antrinės plautinės hipertenzijos (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija

AMB112529 tyrimas

24 savaites kartą per parą vartojamo ambrisentano saugumas ir toleravimas buvo vertinami atviro tyrimo be kontrolinės grupės metu su 41 vaikų populiacijos pacientu, kuris sirgo PAH ir buvo nuo 8 iki mažiau kaip 18 metų amžiaus (mediana: 13 metų). PAH etiologija buvo: idiopatinė (n = 26; 63 %), išliekanti įgimta PAH nepaisant chirurginės korekcijos (n = 11; 27 %), antrinė, susijusi su jungiamojo audinio liga (n = 1; 2 %) arba šeiminei (n = 3; 7,3 %). Iš 11 tiriamųjų, kurie sirgo įgimta širdies liga, 9 buvo skilvelių pertvaros defektas, 2 – prieširdžių pertvaros defektas ir 1 – atviras arterinis latakas. Tyrimo pradžioje pacientai buvo priskiriami II funkciniai klasei (n = 32; 78 %) arba III funkciniai klasei (n = 9; 22 %) pagal PSO klasifikaciją. Įtraukimo į tyrimą metu pacientai buvo gydomi vaistais

preparatais nuo PAH (dažniausiai buvo taikoma monoterapija FDE5i [n = 18; 44 %], kombinuotasis gydymas FDE5i ir prostanooidu [n = 8; 20 %]) arba monoterapija prostanooidu [n = 1; 2 %], ir jų PAH gydymas buvo tęsiamas tyrimo metu. Pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes: kartą per parą vartota 2,5 mg arba 5 mg ambrisentano dozė (maža dozė, n = 21) arba kartą per parą vartota 2,5 mg arba 5 mg ambrisentano dozė, kuri vėliau buvo didinama iki 5 mg, 7,5 mg arba 10 mg atsižvelgiant į kūno svorį (didelė dozė, n = 20). Iš viso 20 pacientų iš abiejų dozių grupių dozė po 2 savaitių buvo laipsniškai didinama atsižvelgiant į atsaką ir toleravimą; 37 pacientai pabaigė tyrimą; 4 pacientai iš tyrimo pasitraukė.

Vertinant ambrisentano poveikį pagrindinei veiksmingumo vertinamajai baigčiai fiziniam pajėgumui (6MĖD), su doze susijusios tendencijos nenustatyta. Vidutinis 6MĖD rodmenys pokytis nuo pradinio rodmenys 24-ąją savaitę mažos ir didelės dozės grupėse (vertinimus atliekant tyrimo pradžioje ir 24-ąją savaitę) buvo atitinkamai + 55,14 m (95 % PI: nuo 4,32 iki 105,95) 18 pacientų ir + 26,25 m (95 % PI: nuo -4,59 iki 57,09) 18 pacientų. Vidutinis 6MĖD rodmenys pokytis nuo pradinio rodmenys 24-ąją savaitę iš viso 36 pacientams (apibendrinus abiejų dozių grupių duomenis) buvo + 40,69 m (95 % PI: nuo 12,08 iki 69,31). Šie rezultatai atitiko duomenis, gautus tyrimų su suaugusiaisiais metu. 24-ąją savaitę 95 % ir 100 % pacientų būklė atitinkamai mažos ir didelės dozės grupėse išliko stabili (funkcinės klasės įvertinimas nepakito arba pagerėjo). Išgyvenamumo be reiškinų *Kaplan-Meier* įvertis vertinant PAH pablogėjimą (mirtis [nuo bet kokios priežasties], plaučių persodinimas arba hospitalizacija dėl PAH ar su PAH susijusio būklės pablogėjimo) 24-ąją savaitę buvo 86 % ir 85 % atitinkamai mažos ir didelės dozės grupėse.

Hemodinamika buvo vertinama 5 pacientams (mažos dozės grupė). Vidutinis širdies indekso padidėjimas nuo pradinio rodmenys buvo + 0,94 l/min./m², vidutinis vidutinio spaudimo plaučių arterijoje sumažėjimas buvo - 2,2 mmHg, vidutinis plaučių kraujagyslių pasipriešinimo (PKP) sumažėjimas buvo - 277 dinos s/cm⁵ (- 3,46 mmHg/l/min.).

PAH sergantiems vaikų populiacijos pacientams, kurie 24 savaites vartojo ambrisentano, NT-pro-BNP geometrinio vidurkio sumažėjimas nuo pradinio rodmenys buvo 31 % mažos dozės grupėje (2,5 mg ir 5 mg) ir 28 % didelės dozės grupėje (5 mg, 7,5 mg ir 10 mg).

AMB114588 tyrimas

Ilgalaikiai duomenys buvo gauti tiriant 38 iš 41 PAH sergančius nuo 8 iki mažiau kaip 18 metų vaikų populiacijos pacientus, kurie buvo gydyti ambrisentanu 24 savaitių atsitiktinių imčių tyrimo metu. Daugumai tiriamųjų, kurie perėjo į šią ilgalaikio gydymo pratęsimo fazę, buvo diagnozuota idiopatinė arba paveldima PAH (68 %), kaip ir pradedant AMB112529. Vidutinė gydymo ambrisentanu ekspozicijos trukmė ($\pm$ standartinis nuokrypis) buvo maždaug $4,0 \pm 2,5$ metų (kitimo sritis – nuo 3 mėnesių iki 10,0 metų). Pacientams galėjo būti skiriamas papildomas gydymas nuo PAH, kaip reikalaujama atviram tyrimo pratęsimui ir ambrisentano dozė buvo galima koreguoti po 2,5 mg. Iš viso 66 % pacientų, kurių gydymas buvo tęsiamas, ir toliau vartojo tokią pat ambrisentano dozę, kuri buvo vartojama AMB112529 tyrimo metu.

Klinikinės būklės pablogėjimas buvo apibrėžiamas kaip mirtis (dėl visų priežasčių), plaučių transplantacijos ar prieširdžių septostomijos paskyrimas arba PAH pablogėjimas, dėl kurio pacientas buvo hospitalizuotas, ambrisentano dozės keitimas, esamo tikslinio PAH gydomojo vaistinio preparato dozės papildymas ar keitimas, PSO funkcinės klasės padidėjimas; 6MĖD rodmenys sumažėjimas 20 % arba dešinėsios širdies nepakankamumo požymiai ir (ar) simptomai. Tais pačiais laiko momentais iš viso 71 % pacientų PAH nepablogėjo, o 11 dalyvių (29 %) visose 4 dozių grupėse pasireiškė klinikinis PAH pablogėjimas pagal bent 1 kriterijų, daugiau nei 1 klinikinio pablogėjimo kriterijų atitiko 5 iš 11 dalyvių (45 %). Kaplano-Mejerio išgyvenamumo įverčiai praėjus 3 ir 4 metams nuo gydymo pradžios buvo 94,74 % ir 92,11 %.

Pokyčiai nuo AMB112529 pradžios iki pratęsimo tyrimo pabaigos atskleidė, kad visų dozių grupėse 6MĖD rodmenys vidutiniškai pailgėjo $58,4 \pm 88$ metrais (17 % pagerėjimas, palyginti su pradiniu rodmeniu).

Įtraukiant į *AMB114588* tyrimą, dalyviams buvo diagnozuoti visų 4 PSO funkcinių klasių (I, II, III ir IV) sutrikimai, iš kurių daugiau nei pusė dalyvių atitiko II klasės reikalavimus ($n = 22$; 58 %), o kiti dalyviai atitiko I klasės ($n = 9$; 24 %), III klasės ($n = 6$; 16 %) arba IV klasės ($n = 1$; 3 %) reikalavimus. Pokyčiai per laikotarpį nuo *AMB112529* pradžios iki pratęsimo tyrimo pabaigos ($N = 29$) parodė, kad PSO funkcinė klasė pagerėjo (45 %) arba nepasikeitė (55 %) ir nebuvo PSO funkcinės klasės pablogėjimo, be to buvo stebėtas 6MĖD rodmens vidutinis padidėjimas 17,0 %.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Žmogaus organizme ambrisentanas absorbuojamas greitai. Išgerto ambrisentano didžiausia koncentracija plazmoje (C_{max}) paprastai susidaro praėjus maždaug 1,5 valandos po dozės išgėrimo nevalgius arba pavalgius. Vartojant gydomasias vaistinio preparato dozes, C_{max} ir plotas po koncentracijos plazmoje laiko atžvilgiu kreivė (AUC) didėja proporcingai dozei. Pusiausvyros apykaita paprastai pasiekama vartojant kartotines vaistinio preparato dozes 4 dienas.

Atliekant maisto poveikio ambrisentanui tyrimą su sveikais savanoriais, skiriant ambrisentano nevalgius ir kartu su riebiu maistu, nustatyta, kad C_{max} sumažėjo 12 %, o AUC nekito. Didžiausios koncentracijos padidėjimas nėra kliniškai reikšmingas, todėl ambrisentano galima skirti ir su maistu, ir nevalgius.

Pasiskirstymas

Daug ambrisentano jungiasi su plazmos baltymais. *In vitro* vidutiniškai 98,8 % ambrisentano susijungia su plazmos baltymais, nepriklausomai nuo koncentracijos 0,2-20 mikrogramų/ml kitimo srities ribose. Ambrisentanas pirmiausia jungiasi su albuminu (96,5 %), o mažesnę jo dalis – su alfa₁-rūgščiuoju glikoproteinu.

Ambrisentano nedaug pasiskirsto eritrocituose, vidutinis kraujo ir plazmos santykis vyrams – 0,57, o moterims – 0,61.

Biotransformacija

Ambrisentanas yra ne sulfonamidų (propiono rūgšties) ERA.

Ambrisentanas metabolizuojamas gliukuronidacijos būdu, dalyvaujant keliems UGT izofermentams (UGT1A9S, UGT2B7S ir UGT1A3S) ir susidaro ambrisentano gliukuronidas (13 %). Ambrisentanas taip pat metabolizuojamas oksidacijos būdu daugiausiai veikiant CYP3A4 ir kiek mažiau CYP3A5 bei CYP2C19 ir susidaro 4-hidroksimetilo ambrisentanas (21 %), kuris vėliau biotransformuojamas gliukuronidacijos būdu į 4-hidroksimetilo ambrisentano gliukuronidą (5 %). 4-hidroksimetilo ambrisentano jungimosi prie žmogaus endotelino receptorių afinitetas yra 65 kartus mažesnis negu ambrisentano. Todėl tokios 4-hidroksimetilo ambrisentano koncentracijos, kurios susidaro plazmoje (maždaug 4 % pirminio ambrisentano), vargu ar gali paveikti ambrisentano farmakologinį aktyvumą.

Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad 300 μmol ambrisentano koncentracijos sukėlė mažesnę kaip 50 % UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (iki 30 %) ar citochromo P450 izofermentų 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ir 3A4 (iki 25 %) slopinimą. Kliniškai reikšmingos ambrisentano koncentracijos *in vitro* neslopina žmogaus organizmo nešiklių, įskaitant Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 ir NTCP. Be to, ambrisentanas nesužadina MRP2, Pgp ar BSEP baltymų raiškos žiurkių kepenų ląstelėse. Apibendrinant, tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad kliniškai reikšmingos ambrisentano koncentracijos (C_{max} plazmoje iki 3,2 μmol) greičiausiai neveiks UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ar citochromo P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 izofermentų arba su BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 ar NTCP susijusios pernašos.

20 sveikų savanorių buvo tirtas ambrisentano (10 mg vieną kartą per parą), nusistovėjus jo pusiausvyros apykaitos koncentracijai plazmoje, poveikis vienkartinės varfarino (25 mg) dozės

farmakokinetikai ir farmakodinamikai, matuojant PL ir TNS. Ambrisentanas nedarė kliniškai reikšmingo poveikio varfarino farmakokinetikai ar farmakodinamikai. Panašiai kartu skiriamas varfarinas neveikė ambrisentano farmakokinetikos (žr. 4.5 skyrių).

Dalyvaujant 19 sveikų savanorių buvo tirtas sildenafilio poveikis, skiriant jį po 20 mg tris kartus per parą 7 dienas, vienkartinės ambrisentano dozės farmakokinetikai ir ambrisentano (10 mg vieną kartą per parą), skiriant jį 7 dienas poveikis vienkartinės sildenafilio dozės farmakokinetikai. Išskyrus tai, kad kartu skiriant ambrisentano 13 % padidėjo sildenafilio C_{max} , kitų sildenafilio, N-desmetil-sildenafilio ir ambrisentano farmakokinetikos pokyčių nepastebėta. Manoma, kad šis nedidelis sildenafilio C_{max} padidėjimas nėra reikšmingas kliniškai (žr. 4.5 skyrių).

23 sveikiems savanoriams buvo tirtas ambrisentano (10 mg vieną kartą per parą), nusistovėjus jo pusiausvyros apykaitos koncentracijai, poveikis vienkartinės tadafafilio dozės farmakokinetikai ir tadafafilio (40 mg vieną kartą per parą), nusistovėjus jo pusiausvyros apykaitos koncentracijai, poveikis vienkartinės ambrisentano dozės farmakokinetikai. Ambrisentanas nedarė kliniškai reikšmingo poveikio tadafafilio farmakokinetikai. Kartu skiriamas tadafafilis taip pat nedarė poveikio ambrisentano farmakokinetikai (žr. 4.5 skyrių).

Dalyvaujant 16 sveikų savanorių buvo tirtas kartotinių ketokonazolo (400 mg vieną kartą per parą) poveikis vienkartinės 10 mg ambrisentano dozės farmakokinetikai. Matuojant $AUC_{(0-inf)}$ ir C_{max} , ambrisentano ekspozicija padidėjo atitinkamai 35 % ir 20 %. Šie ekspozicijos pakitimai vargu ar yra reikšmingi kliniškai, todėl ambrisentano galima skirti kartu su ketokonazolu.

Atlikti kartotinių ciklosporino A dozių (100-150 mg du kartus per parą) poveikio ambrisentano (5 mg vieną kartą per parą) farmakokinetikai, esant pusiausvyros apykaitos sąlygoms, ir kartotinių ambrisentano dozių (5 mg vieną kartą per parą) poveikio ciklosporino A (100-150 mg du kartus per parą) farmakokinetikai, esant pusiausvyros apykaitos sąlygoms, tyrimai su sveikais savanoriais. Vartojant kartotines ciklosporino A dozes, ambrisentano C_{max} ir $AUC_{(0-\tau)}$ padidėjo (atitinkamai 48 % ir 121 %). Atsižvelgiant į šiuos pokyčius, kartu su ciklosporinu A suaugusiems ar vaikų populiacijos pacientams, kurių kūno svoris yra ≥ 50 kg, galima vartoti ne didesnę kaip 5 mg ambrisentano dozę vieną kartą per parą; vaikų populiacijos pacientams, kurių kūno svoris yra nuo ≥ 20 kg iki < 50 kg, galima vartoti ne didesnę kaip 2,5 mg ambrisentano dozę vieną kartą per parą (žr. 4.2 skyrių). Vis dėlto kartotinės ambrisentano dozės kliniškai reikšmingo poveikio ciklosporino A ekspozicijai nedarė ir todėl ciklosporino A dozės keisti nebūtina.

Su sveikais savanoriais buvo tiriamas vienkartinės ir kartotinių rifampicino (600 mg per parą) poveikis ambrisentano (10 mg vieną kartą per parą) farmakokinetikai nusistovėjus jo pusiausvyros apykaitos koncentracijai. Pavartojus pradines rifampicino dozes, po pirmosios ir antrosios rifampicino dozių buvo pastebėtas laikinas ambrisentano $AUC_{(0-\tau)}$ padidėjimas (atitinkamai 121 % ir 116 %), manoma, dėl rifampicino veikiamo $OATP$ slopinimo. Tačiau 8 dieną po pakartotinių rifampicino dozių nebuvo kliniškai reikšmingo poveikio ambrisentano ekspozicijai. Pacientai, kuriems yra skiriamas ambrisentanas, turi būti atidžiai stebimi pradėjus juos gydyti rifampicinu (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Dalyvaujant 15 sveikų savanorių buvo tirtas kartotinių ambrisentano (10 mg) dozių poveikis vienkartinės digoksino dozės farmakokinetikai. Skiriant kartotines ambrisentano dozes, stebėtas nedidelis digoksino AUC_{0-last} ir jo mažiausios koncentracijos prieš pavartojant kitą dozę padidėjimas bei 29 % padidėjusi digoksino C_{max} . Skiriant kartotines ambrisentano dozes, stebėta padidėjusi digoksino ekspozicija buvo laikoma kliniškai nereikšminga, todėl digoksino dozės koreguoti nereikia (žr. 4.5 skyrių).

Buvo tiriamas ambrisentano, skiriant jį po 10 mg vieną kartą per parą 12 dienų, poveikis geriamojo kontraceptiko, susidedančio iš etinilestradiolio (35 μ g) ir noretindrono (1 mg), vienkartinės dozės farmakokinetikai sveikų savanorių moterų organizme. Šiek tiek sumažėjo vidutiniai etinilestradiolio C_{max} ir $AUC_{(0-\infty)}$ dydžiai (atitinkamai 8 % ir 4 %) ir nedaug padidėjo tie patys noretindrono parametrai (atitinkamai 13 % ir 14 %). Šie etinilestradiolio ir noretindrono ekspozicijos pokyčiai buvo maži ir nepanašu, kad tai būtų reikšminga kliniškai (žr. 4.5 skyrių).

Eliminacija

Ambrisentanas ir jo metabolitai daugiausia eliminuojami su tulžimi po to, kai metabolizuojami kepenyse ir (arba) ne kepenyse. Šlapime randama maždaug 22 % išgerto ambrisentano dozės, kurios 3,3 % sudaro nepakitęs ambrisentanas. Pusinės eliminacijos iš plazmos periodo žmogaus organizme kitimo sritis yra nuo 13,6 iki 16,5 valandos.

Ypatingosios populiacijos

Suaugusiųjų populiacija (lytis, amžius)

Remiantis sveikų savanorių ir pacientų, sergančių PAH, populiacijos farmakokinetikos analize, ambrisentano farmakokinetikai neturėjo reikšmingos įtakos lytis ar amžius (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Farmakokinetikos vaikų populiacijoje duomenų turima nedaug. Farmakokinetika su vaikų populiacijos tiriamaisiais (nuo 8 iki mažiau kaip 18 metų amžiaus) buvo vertinama vieno klinikinio tyrimo metu (AMB112529).

Per burną pavartoto ambrisentano farmakokinetika PAH sergančių nuo 8 iki mažiau kaip 18 metų amžiaus tiriamųjų organizme didžiąja dalimi atitiko farmakokinetiką suaugusiųjų organizme, įvertinus kūno svorį. Modeliuota vaikų populiacijos ekspozicija nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai (AUC_{ss}) vartojant mažas dozes ir dideles dozes visose kūno svorio grupėse buvo 5-osios ir 95-osios procentilių ribose, vertinant turimus duomenis apie suaugusiųjų ekspoziciją atitinkamai vartojant mažą dozę (5 mg) arba didelę dozę (10 mg).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Inkstuose nevyksta reikšmingas ambrisentano metabolizmas arba klirensas per inkstus (ekskrecija). Populiacijos farmakokinetikos analizė nerodo, kad kreatinino klirensas statistiškai reikšmingai pakeistų išgerto ambrisentano klirensą. Išgerto vaistinio preparato klirenso sumažėjimas pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, yra nedidelis (20 – 40 %), todėl vargu ar turi kokią nors klinikinę reikšmę. Tačiau jį reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kadangi ambrisentanas daugiausia metabolizuojamas gliukuronidacijos ir oksidacijos būdu, o vėliau išskiriamas į tulžį, galima tikėtis, kad kepenų funkcijos sutrikimas padidins ambrisentano ekspoziciją (C_{max} ir AUC). Populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad išgerto vaistinio preparato klirensas sumažėja, padidėjus bilirubino koncentracijai. Tačiau bilirubino poveikis nedidelis (išgerto ambrisentano klirensas paciento, kurio padidėjusi bilirubino koncentracija yra 4,5 mg/dl, organizme būtų vidutiniškai 30 % mažesnis, palyginti su paciento, kurio bilirubino koncentracija yra 0,6 mg/dl). Ambrisentano farmakokinetika pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (su ciroze ar be cirozės), organizme netirta. Todėl ambrisentanu negalima pradėti gydyti pacientų, kuriems yra sunkus kepenų sutrikimas, ar tų pacientų, kuriems nustatomas kliniškai reikšmingas aminotransferazių aktyvumo padidėjimas ($> 3 \times VNR$) (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Dėl pagrindinio šios grupės vaistinių preparatų farmakologinio poveikio, pavartojus didelę vienkartinę ambrisentano dozę (t. y., perdozavimo atveju), gali sumažėti arterinis kraujospūdis bei gali pasireikšti hipotenzija ir kiti simptomai, susiję su vazodilatacija.

Ambrisentanas neslopina tulžies rūgščių pernešimo bei nesukelia aiškaus toksinio poveikio kepenims.

Buvo pastebėti nosies ertmės epitelio pokyčiai ir uždegimas graužikams, ilgą laiką esant mažesnei ambrisentano ekspozicijai, negu ji būna skiriant terapines dozes žmonėms. Ilgai skiriant dideles ambrisentano dozes šunims, kai ekspozicija buvo 20 kartų didesnė, negu pacientams, buvo pastebėta nedidelių uždegimo požymių.

Žiurkėms, kurioms buvo duodamos tokios ambrisentano dozės, kai ekspozicijos lygis buvo 3 kartus didesnis, negu klinikoje skiriamo ambrisentano *AUC*, buvo pastebėta nosies kaulų – etmoidalinės kriauklės nosies ertmėje – hiperplazija. Pelėms ir šunims nosies kaulų hiperplazijos nebuvo pastebėta. Žiurkių nosies kriauklės hiperplazija laikoma nosies uždegimo pasekme, remiantis patirtimi tiriant kitus junginius.

Tiriant dideles ambrisentano koncentracijas žinduolių ląstelėse *in vitro*, nustatyta, kad jis yra klastogeniškas. Ambrisentanas nebuvo mutageniškas ir genotoksiškas bakterijoms bei dviejuose *in vivo* atliktuose tyrimuose su graužikais.

Atliekant 2 metų trukmės geriamojo vaistinio preparato tyrimus, negauta jokių kancerogeninio poveikio įrodymų. Šiek tiek padaugėjo krūties liaukos fibroadenomų (gerybinis navikas) žiurkių patinams tik vartojant didžiausias dozes. Sisteminė ekspozicija ambrisentanu žiurkių patinams vartojant šią dozę (remiantis pusiausvyros apykaitos plotu po kreive) buvo 6 kartus didesnė nei pasiekta skiriant klinikinę 10 mg per parą dozę.

Atliekant toksiškumo ir vaisingumo tyrimus su žiurkių ir pelių patiniais, skiriant geriamąsias kartotines dozes, nesilaikant saugumo ribų, buvo pastebėta sėklidžių kanalėlių atrofija, kartais lydima aspermijos. Sėklidžių pokyčiai galutinai neišnykdavo, nutraukus vaistinio preparato vartojimą vertinimo laikotarpio metu. Atliekant iki 39 savaičių trukmės tyrimus su šunimis, kai vaistinio preparato ekspozicija buvo 35 kartus didesnė nei žmonėms, remiantis *AUC*, nebuvo nustatyta jokių pokyčių sėklidėse. Ambrisentanas neveikė žiurkių patinų spermatozoidų judrumo vartojant visas tirtas dozes (iki 300 mg/kg per parą). Buvo nustatytas nedidelis (< 10 %) normalios morfologijos spermatozoidų procentinio kiekio sumažėjimas vartojant 300 mg/kg, bet ne 100 mg/kg paros dozę (klinikinė ekspozicija > 9 kartus didesnė nei vartojant 10 mg paros dozę). Ambrisentano poveikis vyrų vaisingumui nežinomas.

Ambrisentanas teratogeniškas žiurkėms ir triušiams. Visos tiriamos dozės sukėlė apatinio žandikaulio, liežuvio ir (ar) gomurio sklaidos trūkumus. Be to, tyrimas su žiurkėmis parodė tarpskilvelinės pertvaros defektų, kraujagyslinio kamieno defektų, skydliaukės ir užkrūčio liaukos pažeidimų, apatinės pleistakaulio dalies kaulėjimo sutrikimų ir bambos arterijos buvimo kairėje šlapimo pūslės pusėje, o ne dešinėje atvejų padažnėjimą. Įtariama, kad teratogeninis poveikis būdingas ERA klasei.

Skiriant ambrisentano žiurkių patelėms vėlyvo vaikingumo ir žindymo laikotarpiu tokiomis dozėmis, kad *AUC* ekspozicija buvo 3 kartus didesnė, negu žmonėms skiriant maksimalią dozę, stebėti nepageidaujami reiškiniai, kurie pasireiškė pakitusiu tiriamųjų patelių elgesiu, sumažėjusiu jauniklių išgyvenamumu ir sutrikusiu palikuonių vaisingumu (skrodimo metu buvo pastebėtos mažos sėklidės).

Žiurkių jaunikliams girdant ambrisentano vieną kartą per parą nuo 7 iki 26, 36 arba 62 paros po atsivedimo (tai atitinka nuo naujagimių iki vėlyvosios paauglystės), buvo pastebėtas galvos smegenų masės sumažėjimas (nuo -3 % iki -8 %) be morfologinių arba neurologinio elgesio pokyčių, nepaisant pasireiškusių garsaus kvėpavimo, apnėjos ir hipoksijos. Toks poveikis pasireiškė, kai *AUC* buvo maždaug nuo 1,8 karto iki 7 kartų didesnė už ekspoziciją 10 mg dozę vartojančių vaikų populiacijos pacientų organizme. Kito tyrimo metu ambrisentano skiriant 5 savaičių žiurkėms (maždaug atitinka 8 metų žmones), smegenų tūrio sumažėjimas stebėtas tik skiriant labai dideles dozes ir tik patinams. Turimi ikiklinikiniai duomenys neleidžia įvertinti klinikinės šio reiškinio reikšmės jaunesniems kaip 8 metų vaikams.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas
Mikrokristalinė celiuliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Magnio stearatas

Plėvelė

Volibris 2,5 mg plėvele dengtos tabletės

Polivinilo alkoholis
Talkas
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis
Lecitinas (sojų) (E322)

Volibris 5 mg ir 10 mg plėvele dengtos tabletės

Polivinilo alkoholis
Talkas
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis
Lecitinas (sojų) (E322)
Alura raudonojo AC aliuminio dažalas (E129)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

Volibris 2,5 mg plėvele dengtos tabletės

2 metai

Volibris 5 mg ir 10 mg plėvele dengtos tabletės

5 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Volibris 2,5 mg plėvele dengtos tabletės

Nepermatomi, balti didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai, uždaryti vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu su polietileno paviršiaus karščiu formuota sandarumo tarpine. Buteliuke yra 30 plėvele dengtų tablečių.

Volibris 5 mg ir 10 mg plėvele dengtos tabletės

PVC/PVDC/aliuminio folijos lizdinės plokštelės.
Dalomųjų lizdinių plokštelių pakuotėse yra 10 x 1 arba 30 x 1 plėvele dengtų tablečių.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Volibris 2,5 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/08/451/005

Volibris 5 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/08/451/001

EU/1/08/451/002

Volibris 10 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/08/451/003

EU/1/08/451/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2008 m. balandžio 21 d.

Paskutinio perregistravimo data 2013 m. sausio 14 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Prieš Volibris vartojimą, kiekvienoje valstybėje narėje registruotojas turi suderinti su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis mokomosios programos turinį ir pobūdį, įskaitant pranešimus žiniasklaidoje, platinimo būdus ir visus kitus programos aspektus.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje prekiaujama Volibris, visi pacientai, kuriems tikimasi skirti vartoti Volibris, būtų aprūpinti toliau išvardyta mokomąja medžiaga:

- Paciento atmintinės kortelė.

Paciento atmintinės kortelėje turi būti toliau išvardyti elementai:

- kad Volibris sukelia teratogeninį poveikį gyvūnams;
- kad Volibris negalima vartoti nėščioms moterims;

- kad pastoti galinčios moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą;
- Volibris vartojančios moterys turi kas mėnesį atlikti nėštumo testą;
- būtina reguliariai tirti kepenų funkciją, nes Volibris gali sukelti kepenų pažeidimą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Volibris 2,5 mg plėvele dengtos tabletės
ambrisentanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 2,5 mg ambrisentano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės, lecitino (sojų) (E322). Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/451/005

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

volibris 2,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Volibris 2,5 mg plėvele dengtos tabletės
ambrisentanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 2,5 mg ambrisentano

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės, lecitino (sojų) (E322). Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/451/005

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Volibris 5 mg plėvele dengtos tabletės
ambrisentanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg ambrisentano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės, lecitino (sojų) (E322) ir alura raudonojo AC aliuminio dažalo (E129). Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

plėvele dengta tabletė

10 x 1 plėvele dengtų tablečių

30 x 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/08/451/001 (10 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/08/451/002 (30 plėvele dengtų tablečių)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

volibris 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Volibris 5 mg tabletės
ambrisentanas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
GSK (Ireland) Ltd

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Volibris 10 mg plėvele dengtos tabletės
ambrisentanas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg ambrisentano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės, lecitino (sojų) (E322) ir alura raudonojo AC aliuminio dažalo (E129). Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

plėvele dengta tabletė

10 x 1 plėvele dengtų tablečių
30 x 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/451/003 (10 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/08/451/004 (30 plėvele dengtų tablečių)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

volibris 10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Volibris 10 mg tabletės
ambrisentanas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
GSK (Ireland) Ltd

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Volibris 2,5 mg plėvele dengtos tabletės

Volibris 5 mg plėvele dengtos tabletės

Volibris 10 mg plėvele dengtos tabletės

ambrisentan

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Volibris ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Volibris
3. Kaip vartoti Volibris
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Volibris
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Volibris ir kam jis vartojamas

Volibris sudėtyje yra veikliosios medžiagos ambrisentano. Jis priklauso antihipertenziniams vaistams (vartojami padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti) vadinamų vaistų grupei.

Šis vaistas vartojamas suaugusiems pacientams, paaugliams ir vyresniems kaip 8 metų vaikams, sergantiems plautine arterine hipertenzija (PAH), gydyti. PAH atveju būna padidėjęs kraujospūdis kraujagyslėse (plaučių arterijose), kuriomis kraujas teka iš širdies į plaučius. Žmonėms, sergantiems PAH, šios arterijos susiaurėja, todėl širdžiai darosi sunkiau jomis varinėti kraują. Dėl to atsiranda nuovargis, galvos svaigimas ir dusulys.

Volibris praplečia plaučių arterijas, todėl širdžiai darosi lengviau jomis varinėti kraują. Tai sumažina kraujo spaudimą ir palengvina simptomus.

Volibris taip pat galima vartoti derinyje su kitais vaistais, kuriais gydoma PAH.

2. Kas žinotina prieš vartojant Volibris

Volibris vartoti negalima

- jeigu yra **alergija** ambrisentanui, sojai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- **jeigu esate nėščia, planuojate pastoti arba galite pastoti**, nes nenaudojate veiksmingų priemonių apsisaugoti nuo nėštumo (kontracepcijos). Žr. informaciją skyrelyje „Nėštumas“;
- jeigu **žindote**. Žr. informaciją skyrelyje „Žindymo laikotarpis“;
- jeigu sergate **kepenų liga**. Pasitarkite su gydytoju, kuris nuspręs, ar šis vaistas tinka Jums;
- jeigu dėl neaiškių priežasčių **randėja plaučiai** (*idiopatinė plaučių fibrozė*).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti šį vaistą:

- jeigu Jums yra sutrikusi kepenų veikla;

- jeigu Jums yra anemija (sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis);
- jeigu Jums yra rankų, kulkšnių arba pėdų patinimas dėl skysčių susikaupimo (*periferinė edema*);
- jeigu Jums yra plaučių liga, kuria sergant užsikemša plaučių venos (*plaučių venų okliuzinė liga*).

→ **Jūsų gydytojas nuspręs**, ar Volibris tinka Jums.

Jums prireiks reguliariai tirti kraują

Gydytojas tirs Jūsų kraują prieš pradedant gydymą Volibris ir reguliariai gydymo metu, kad nustatytų:

- ar Jums yra anemija;
- ar Jūsų kepenų veikla yra tinkama.

→ Svarbu, kad Jums reguliariai būtų tiriamas kraujas visą gydymo Volibris laiką.

Jūsų kepenų veiklos sutrikimo požymiai gali būti tokie:

- apetito nebuvimas;
- šleikštulio pojūtis (*pykinimas*);
- vėmimas;
- aukšta temperatūra (*karščiavimas*);
- skrandžio skausmas (*pilvo skausmas*);
- odos ir akių baltymų pageltimas (*gelta*);
- tamsios spalvos šlapimas;
- odos niežėjimas.

Jeigu pastebėjote anksčiau išvardytų požymių

→ **nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Vaikams

Šio vaisto negalima skirti jaunesniems kaip 8 metų vaikams, nes vaisto saugumas ir veiksmingumas šios amžiaus grupės pacientams nežinomi.

Kiti vaistai ir Volibris

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai **pasakykite gydytojui arba vaistininkui.**

Jeigu Jūs pradėsite vartoti **ciklosporino A** (vaistas vartojamas po transplantacijos arba žvynelinei gydyti), Jūsų gydytojas gali pakoreguoti Volibris dozę.

Jeigu vartojate **rifampicino** (antibiotikas, kuriuo gydomos sunkios infekcinės ligos), Jūsų gydytojas gali pageidauti Jus stebėti pradėjus gydymą Volibris.

Jeigu vartojate kitų vaistų PAH gydyti (pvz.: iloprosto, epoprostenolio, sildenafilio), Jūsų gydytojui gali tekti Jus stebėti.

→ **Pasakykite gydytojui arba vaistininkui**, jeigu vartojate bet kurio iš nurodytų vaistų.

Nėštumas

Volibris gali pakenkti negimusiam kūdikiui, pradėtam prieš gydymą, gydymo metu ar netrukus po gydymo pabaigos.

→ **Jei yra galimybė pastoti, naudokite veiksmingas priemones apsisaugoti nuo nėštumo** (kontracepciją), kol vartojate Volibris. Pasitarkite su gydytoju apie tai.

→ **Nevartokite Volibris, jei esate nėščia ar planuojate pastoti.**

→ **Jei pastojote ar manote, kad galite būti pastojusi** tuo metu, kai vartojote Volibris, **nedelsdama kreipkitės į savo gydytoją.**

Jei Jums yra galimybė pastoti, gydytojas paprašys Jūsų atlikti nėštumo testą prieš pradėdant vartoti Volibris ir reguliariai tirtis, kol vartosite šio vaisto.

Žindymo laikotarpis

Nežinoma, ar veiklioji Volibris medžiaga išsiskiria į motinos pieną.

→ **Nežindykite, kai vartojate Volibris.** Pasitarkite su gydytoju apie tai.

Vaisingumas

Jei esate vyras ir vartojate Volibris, gali būti, kad šis vaistas sumažins Jūsų spermatozoidų kiekį. Jei kiltų kokių nors klausimų arba abejonių dėl to, klauskite gydytojo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Volibris gali sukelti šalutinį poveikį, pavyzdžiui: mažinti kraujospūdį, sukelti galvos svaigimą, nuovargį (žr. 4 skyrių), kurie gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus. Jūsų sveikatos būklės simptomai gali trukdyti Jums vairuoti arba valdyti mechanizmus.

→ **Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, jei jaučiatės blogai.**

Volibris sudėtyje yra laktozės

Volibris tabletėse yra mažas kiekis angliavandenių (cukraus), vadinamo laktoze. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių,

→ **kreipkitės į gydytoją** prieš pradėdami vartoti šio vaisto.

Volibris sudėtyje yra iš sojų išskirto lecitino

Jeigu esate alergiškas (alergiška) sojai, Jums šio vaisto vartoti negalima (žr. 2 skyriuje skyrelį „Volibris vartoti negalima“).

Volibris 5 mg ir 10 mg tabletėse yra dažiklio, vadinamo alura raudonojo AC aliuminio dažalu (E129)

Jis gali sukelti alerginių reakcijų (žr. 4 skyrių).

Volibris sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Volibris

Visada vartokite šį vaistą tiksliai taip, kaip nurodė Jūsų gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek vartoti Volibris

Suaugusiesiems

Įprastinė Volibris dozė yra viena 5 mg tabletė vieną kartą per parą. Gydytojas gali nuspręsti padidinti dozę iki 10 mg vieną kartą per parą.

Jeigu vartojate ciklosporino A, negalite gerti daugiau kaip vienos Volibris 5 mg tabletės per parą.

Paaugliams ir vaikams nuo 8 iki mažiau kaip 18 metų amžiaus

Įprastinė pradinė Volibris dozė	
Kūno svoris 35 kg ar didesnis	Viena 5 mg tabletė, vieną kartą per parą
Kūno svoris ne mažesnis kaip 20 kg ir mažesnis kaip 35 kg	Viena 2,5 mg tabletė, vieną kartą per parą

Gydytojas gali nuspręsti Jūsų dozę padidinti. Svarbu, kad vaikas reguliariai lankytųsi pas gydytoją, nes jam tampant vyresniu ir didėjant kūno svoriui reikia koreguoti dozę.

Jei kartu vartojama ciklosporino A, vaikams ir paaugliams galima vartoti ne didesnę kaip 2,5 mg Volibris dozę vieną kartą per parą (jei kūno svoris yra mažesnis kaip 50 kg) arba ne didesnę kaip 5 mg Volibris dozę vieną kartą per parą (jei kūno svoris yra 50 kg ar didesnis).

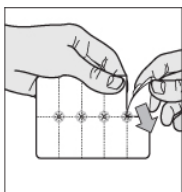
Kaip vartoti Volibris

Geriausia išgerti tabletę kasdien tuo pačiu laiku. Prarykite tabletę visą (tabletės negalima padalyti, traiškyti ar kramtyti) ir užsigerkite stikline vandens. Volibris galima gerti ir valgant, ir nevalgius.

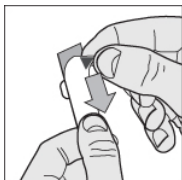
Kaip išimti tabletę iš lizdinės pakuotės (tik 5 mg ir 10 mg tabletėms)

Tabletės yra specialiai įpakautos taip, kad jų neišimtų vaikai.

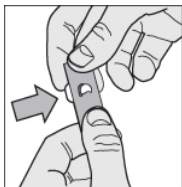
1. Atskirkite vieną tabletę, nuplėsdami per įpjovos linijas, kad atskirtumėte vieną „kišenėlę“ nuo juostelės.



2. Nuplėškite išorinį sluoksnį, pradedant nuo spalvoto kampo, pakelkite ir nuplėškite nuo kišenėlės.



3. Išstumkite tabletę: atsargiai išstumkite vieną tabletės kraštą per folijos sluoksnį.



Volibris 2,5 mg tabletės tiekiamos buteliukuose (ne lizdinėse plokštelėse).

Pavartojus per didelę Volibris dozę

Jeigu atsitiktinai išgėrėte per daug tablečių, yra didesnė tikimybė, kad pasireikš šalutinis poveikis, pavyzdžiui: galvos skausmas, išraudimas, galvos svaigimas, pykinimas arba kraujospūdžio sumažėjimas, dėl kurio gali pasireikšti apsvaigimas.

→ Jeigu išgėrėte daug tablečių nei buvo paskirta, **patarimo kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.**

Pamiršus pavartoti Volibris

Pamiršus išgerti Volibris dozę įprastiniu laiku, reikia paprasčiausiai išgerti tabletę iš karto, kai tik prisimenama, o toliau vartoti vaisto įprastine tvarka.

Negalima vartoti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu nustojote vartoti Volibris

Volibris gydymas reikalingas tam, kad galėtumėte kontroliuoti PAH.

→ **Nenustokite vartoti Volibris, nepasitarę su gydytoju.**

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Pasakykite savo gydytojui, jei pasireišk bet kuris toliau paminėtas poveikis.

Alerginės reakcijos

Tai yra dažnas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 10** žmonių. Galite pastebėti:

- išbėrimą arba niežulį ir patinimą (dažniausiai veido, lūpų, liežuvio ar gerklės), dėl kurių gali pasunkėti kvėpavimas ar rijimas.

Patinimas (edema), ypač kulkšnių ir pėdų

Tai yra labai dažnas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti **dažniau kaip 1 iš 10** žmonių.

Širdies nepakankamumas

Jis pasireiškia tada, kai širdis nepajėgia išstumti pakankamai kraujo. Tai yra dažnas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 10** žmonių. Galimi simptomai yra:

- dusulys;
- didelis nuovargis;
- kulkšnių ir pėdų patinimas.

Sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (mažakraujystė)

Tai yra labai dažnas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti **dažniau kaip 1 iš 10** žmonių. Kartais prireikia kraujo perpylimo. Galimi simptomai yra:

- nuovargis ir silpnumas;
- nepakankamas oro įkvėpimas;
- bendra bloga savijauta.

Mažas kraujospūdis (hipotenzija)

Tai yra dažnas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti **mažiau kaip viename iš 10** žmonių. Galimi simptomai yra:

- Svaigulys.

→ **Iš karto praneškite gydytojui**, jei Jums (ar Jūsų vaikui) pasireiškė toks poveikis, ypač jeigu jis pasireiškė staiga, išgėrus Volibris.

Svarbu reguliariai atlikti kraujo tyrimus, kad būtų galima stebėti, ar nepasireiškia anemija ir ar gerai veikia Jūsų kepenys. **Būtinai perskaitykite informaciją, esančią 2 skyriuje** skyreliuose „Jums prireiks reguliariai tirti kraują“ ir „Jūsų kepenų veiklos sutrikimo požymiai tokie“.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti **dažniau kaip 1 iš 10** žmonių)

- galvos skausmas;
- svaigulys;
- palpitacijos (dažno ar nereguliaraus širdies plakimo jautimas);
- dusulio pasunkėjimas netrukus po to, kai pradedamas vartoti Volibris;
- skystos išskyros iš nosies arba nosies užsikimšimas, prienosinių ančių paburkimas ar skausmas;
- blogavimas (pykinimas);
- viduriavimas;
- nuovargio jautimas.

Vartojant derinyje su tadafiliu (kitu vaistu, kuriuo gydoma PAH)

Be to poveikio, kuris buvo aprašytas pirmiau:

- išraudimas (paraudusi oda);
- šleikštulys (*vėmimas*);
- krūtinės skausmas ar diskomfortas.

Dažnas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių)

- miglotas matymas arba kiti regėjimo sutrikimai;
- apalpinimas;
- nenormalūs kepenų funkciją rodančių kraujo tyrimų rezultatai;
- skystos išskyros iš nosies; vidurių užkietėjimas;
- skrandžio skausmas (*pilvo skausmas*);
- krūtinės skausmas arba diskomfortas;
- išraudimas (paraudusi oda);
- šleikštulys (*vėmimas*);
- silpnumas;
- kraujavimas iš nosies;
- išbėrimas.

Vartojant derinyje su tadafiliu

Be to poveikio, kuris buvo aprašytas pirmiau (išskyrus nenormalius kepenų funkciją rodančius kraujo tyrimo rodmenis):

- skambėjimas ausyse (*tinnitus*).

Nedažnas (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 100 žmonių)

- kepenų pažeidimas;
- kepenų uždegimas, sukeltas pačio organizmo imuninės (gynybinės) sistemos (*autoimuninis hepatitas*).

Vartojant derinyje su tadafiliu

- staigus apkurimas.

Šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams

Tikėtina, kad šalutinis poveikis bus panašus į išvardytą suaugusiesiems.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Volibris

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant pakuotės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Volibris sudėtis

Veiklioji medžiaga yra ambrisentanas.

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 2,5 mg, 5 mg arba 10 mg ambrisentano.

2,5 mg tabletės

Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas, polivinilo alkoholis, talkas, titano dioksidas (E171), makrogolis ir lecitinas (sojų) (E322).

5 mg ir 10 mg tabletės

Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas, polivinilo alkoholis, talkas, titano dioksidas (E171), makrogolis, lecitinas (sojų) (E322) ir alura raudonojo AC aliuminio dažalas (E129).

Volibris išvaizda ir kiekis pakuotėje

Volibris 2,5 mg plėvele dengta tabletė (tabletė) yra balta, 7 mm apvali, nuožulniais kraštais, plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „GS“, o kitoje pusėje – „K11“.

Volibris 5 mg plėvele dengta tabletė (tabletė) yra šviesiai rausva, 6,6 mm kvadratinė, nuožulniais kraštais tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „GS“, o kitoje pusėje – „K2C“.

Volibris 10 mg plėvele dengta tabletė (tabletė) yra tamsiai rožinė, 9,8 mm x 4,9 mm ovali, nuožulniais kraštais tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „GS“, o kitoje pusėje – „KE3“.

Volibris tiekiamas 2,5 mg plėvele dengtomis tabletėmis buteliukais. Kiekviename buteliuke yra 30 tablečių.

Volibris tiekiamas 5 mg ir 10 mg plėvele dengtomis tabletėmis dalomųjų lizdinių plokštelių pakuotėse po 10 x 1 ar 30 x 1 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 385 800787089

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.