

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Volibris 2,5 mg apvalkotās tabletes

Volibris 5 mg apvalkotās tabletes

Volibris 10 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Volibris 2,5 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 2,5 mg ambrisentāna (*ambrisentanum*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību:

Katra tablete satur aptuveni 92,6 mg laktozes (monohidrāta veidā) un aptuveni 0,25 mg lecitīna (sojas) (E322).

Volibris 5 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 5 mg ambrisentāna (*ambrisentanum*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību:

Katra tablete satur aptuveni 90,3 mg laktozes (monohidrāta veidā), aptuveni 0,25 mg lecitīna (sojas) (E322) un aptuveni 0,11 mg alūra sarkanās AC alumīnija lakas (E129).

Volibris 10 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 10 mg ambrisentāna (*ambrisentanum*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur aptuveni 85,5 mg laktozes (monohidrāta veidā), aptuveni 0,25 mg lecitīna (sojas) (E322) un aptuveni 0,45 mg alūra sarkanās AC alumīnija lakas (E129).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Volibris 2,5 mg apvalkotās tabletes

Balta, 7 mm, apaļa, izliekta apvalkotā tablete ar iespaidumu "GS" vienā pusē un "K11" otrā pusē.

Volibris 5 mg apvalkotās tabletes

Gaiši sārta, 6,6 mm, kvadrātveida, izliekta apvalkotā tablete ar iespaidumu "GS" vienā pusē un "K2C" otrā pusē.

Volibris 10 mg apvalkotās tabletes

Koši sārta, 9,8 x 4,9 mm, ovāla, izliekta apvalkotā tablete ar iespaidumu "GS" vienā pusē un "KE3" otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Volibris indicēts pulmonālas arteriālās hipertensijas (PAH) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuru slimība atbilst II vai III funkcionālajai klasei (*functional class* – FC) pēc PVO klasifikācijas, tai skaitā lietošanai kombinētā terapijā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Efektivitāte ir pierādīta idiopātiskas PAH (IPAH) un ar saistaudu slimību saistītas PAH gadījumā.

Volibris indicēts PAH ārstēšanai pusaudžiem un bērniem (vecumā no 8 līdz <18 gadiem), kuru slimība atbilst II vai III funkcionālajai klasei (*functional class* – FC) pēc PVO klasifikācijas, tai skaitā lietošanai kombinētā terapijā. Efektivitāte ir pierādīta IPAH, pārmantotas, koriģētas iedzimtas un ar saistaudu slimību saistītas PAH gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze PAH ārstēšanā.

Devas

Pieaugušie

Ambrisentāna monoterapija

Volibris jālieto iekšķīgi, sākotnēji pa 5 mg reizi dienā; atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas un panesamības devu var palielināt līdz 10 mg dienā.

Ambrisentāns kombinācijā ar tadalafile

Lietojot kombinācijā ar tadalafile, Volibris deva jātitrē līdz 10 mg vienu reizi dienā.

Pētījumā AMBITION pacienti pirmās 8 nedēļas lietoja pa 5 mg ambrisentāna dienā, pēc tam devu palielinot līdz 10 mg atkarībā no panesamības (skatīt 5.1. apakšpunktu). Lietojot kombinācijā ar tadalafile, pacientiem sākotnēji ordinēja 5 mg ambrisentāna un 20 mg tadalafile. Atkarībā no panesamības tadalafile devu pēc 4 nedēļām palielināja līdz 40 mg, bet ambrisentāna devu pēc 8 nedēļām palielināja līdz 10 mg. Šādu devu sasniedza vairāk nekā 90% pacientu. Atkarībā no panesamības devas var arī samazināt.

Ierobežots datu daudzums liecina, ka pēkšņa ambrisentāna lietošanas pārtraukšana nav saistīta ar atsietena veida PAH pastiprināšanos.

Ambrisentāns kombinācijā ar ciklosporīnu A

Pieaugušajiem, lietojot vienlaikus ar ciklosporīnu A, ambrisentāna deva nedrīkst būt lielāka par 5 mg vienu reizi dienā, un pacients ir rūpīgi jānovēro (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriki pacienti vecumā no 8 līdz <18 gadiem

Ambrisentāns monoterapijā vai kombinācijā ar citām zālēm pret PAH

Volibris ir jālieto iekšķīgi, atbilstoši šeit norādītajam devu režīmam:

Ķermeņa masa (kg)	Sākotnēja deva vienu reizi dienā (mg)	Turpmākā reizi dienā lietojamās devas titrēšana (mg) ^a
≥50	5	10
≥35 līdz <50	5	7.5
≥20 līdz <35	2,5	5

a = atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas un panesamības (skatīt 5.1. apakšpunktu)

Ambrisentāns kombinācijā ar ciklosporīnu A

Lietojot vienlaikus ar ciklosporīnu A, pediatrikiem pacientiem ar ķermeņa masu ≥50 kg ambrisentāna deva nedrīkst būt lielāka par 5 mg vienu reizi dienā, bet pacientiem ar ķermeņa masu

≥20 līdz <50 kg deva nedrīkst būt lielāka par 2,5 mg vienu reizi dienā. Pacients ir rūpīgi jānovēro (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecākiem pacientiem

Pacientiem pēc 65 gadu vecuma devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pieredze par ambrisentāna lietošanu cilvēkiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) ir ierobežota; šai pacientu apakšgrupai terapija jāuzsāk uzmanīgi un jāievēro īpaša piesardzība, ja deva tiek palielināta līdz 10 mg ambrisentāna.

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem

Ambrisentāna lietošana cilvēkiem ar aknu darbības traucējumiem (ar aknu cirozi vai bez tās) nav pētīta. Tā kā ambrisentāna galvenie metabolisma ceļi ir glikuronizācija un oksidācija, kam seko izvadīšana ar žulti, paredzams, ka aknu darbības traucējumu gadījumā varētu palielināties ambrisentāna iedarbība (C_{max} un AUC). Tādēļ ambrisentāna lietošanu nedrīkst uzsākt pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem vai klīniski nozīmīgi paaugstinātu aknu aminotransferāžu līmeni (vairāk nekā 3 reizes virs augšējās normas robežas (>3xANR); skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Ambrisentāna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 8 gadiem, nav pierādīta. Klīniskie dati nav pieejami (skatīt 5.3. apakšpunktu par pieejamiem datiem jauniem dzīvniekiem).

Lietošanas veids

Volibris ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tableti ieteicams norīt veselu, un to var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Tableti nav ieteicams dalīt, sasmalcināt vai košļāt.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, soju vai kādu no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Reproduktīvā vecuma sievietes, kuras nelieto drošu kontracepcijas līdzekli (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Smagi aknu darbības traucējumi (ar cirozi vai bez tās) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Sākotnējās aknu aminotransferāžu (aspartāta aminotransferāzes (ASAT) un/vai alanīna aminotransferāzes (ALAT)) vērtības >3xANR (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Idiopātiska pulmonāla fibroze (IPF) ar sekundāru pulmonālu hipertensiju vai bez tās (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ambrisentāns nav pētīts pietiekamam skaitam pacientu, lai noteiktu ieguvuma/riska attiecību PVO I funkcionālās klases PAH gadījumā.

Ambrisentāna efektivitāte monoterapijā pacientiem ar PVO IV funkcionālās klases PAH nav noteikta. Ja klīniskais stāvoklis pasliktinās, jāapsver terapija, kas ieteicama smagas slimības gadījumā (piemēram, epoprostenols).

Aknu darbība

Ar PAH ir saistīti aknu darbības traucējumi. Lietojot ambrisentānu, novēroti ar autoimūno hepatītu saistīti gadījumi, ieskaitot iespējamu jau esoša autoimūna hepatīta paasinājumu, aknu bojājumu un aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos, kas potenciāli saistīti ar terapiju (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Tādēļ pirms ambrisentāna lietošanas uzsākšanas jānosaka aknu aminotransferāžu (ALAT un ASAT) līmenis, un ārstēšanu nedrīkst uzsākt pacientiem, kuriem sākotnējā ALAT un/vai ASAT vērtība ir $>3 \times \text{ANR}$ (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacienti jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas aknu bojājuma pazīmes, un ieteicams reizi mēnesī kontrolēt ALAT un ASAT līmeni. Ja pacientam rodas ilgstoša, neizskaidrojama, klīniski nozīmīga ALAT un/vai ASAT līmeņa paaugstināšanās, vai ja ALAT un/vai ASAT līmeņa paaugstināšanos pavada aknu bojājuma pazīmes vai simptomi (piemēram, dzelte), ambrisentāna terapija ir jāpārtrauc.

Pacientiem bez aknu bojājuma klīniskiem simptomiem vai dzeltes ambrisentāna terapijas atsākšanu var apsvērt pēc aknu enzīmu līmeņa normalizēšanās. Ieteicama hepatologa konsultācija.

Hemoglobīna koncentrācija

Ar endotelīna receptoru antagonistu (ERA), tai skaitā ambrisentāna, lietošanu ir bijusi saistīta hemoglobīna koncentrācijas un hematokrīta samazināšanās. Vairumā gadījumu šo samazināšanos konstatēja pirmo 4 terapijas nedēļu laikā, un pēc tam hemoglobīna līmenis parasti stabilizējās. Vidējais hemoglobīna koncentrācijas samazinājums, salīdzinot ar sākumstāvokli, (robežās no 0,9 līdz 1,2 g/dl) ilgstošā, atklātā 3. fāzes pivotālo klīnisko pētījumu pagarinājumā saglabājās četrus ambrisentāna terapijas gadus. Pēcregistrācijas periodā ziņots par anēmijas gadījumiem, kad bija nepieciešama asins šūnu pārliešana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ambrisentāna terapijas uzsākšana nav ieteicama pacientiem ar klīniski nozīmīgu anēmiju. Ambrisentāna terapijas laikā ieteicams noteikt hemoglobīna un/vai hematokrīta līmeni, piemēram, pēc 1 mēneša, 3 mēnešiem un pēc tam periodiski atbilstoši klīniskajai praksei. Ja tiek novērota klīniski nozīmīga hemoglobīna vai hematokrīta līmeņa pazemināšanās un citi cēloņi ir izslēgti, jāapsver devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana. Ja ambrisentānu lietoja kombinācijā ar tadalafile, anēmijas sastopamība bija lielāka (blakusparādības biežums 15%) nekā tad, ja ambrisentānu un tadalafile lietoja monoterapijas veidā (attiecīgi 7% un 11%).

Šķidruma aizture

Lietojot ERA, tai skaitā ambrisentānu, ir novērota perifēriska tūska. Klīniskajos pētījumos vairumā gadījumu perifēriskā tūska, lietojot ambrisentānu, bija viegla vai vidēji smaga, lai gan ≥ 65 gadus veciem pacientiem tā var rasties biežāk un būt smagāka. Īslaicīgos klīniskajos pētījumos, lietojot 10 mg ambrisentāna, par perifērisku tūsku ziņots biežāk (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Saņemti pēcregistrācijas ziņojumi par šķidruma aizturi dažas nedēļas pēc ambrisentāna terapijas sākuma, un dažos gadījumos bija nepieciešama ievilkšanās, lietojot diurētiskus līdzekļus, vai hospitalizācija šķidruma aiztures mazināšanai vai sakarā ar dekompensētu sirds mazspēju. Ja pacientiem jau ir konstatēts pārmērīgs šķidruma daudzums organismā, tas klīniski piemērotā veidā jānovērš pirms ambrisentāna terapijas uzsākšanas.

Ja ambrisentāna terapijas laikā attīstās klīniski nozīmīga šķidruma aizture ar ķermeņa masas palielināšanos vai bez tās, jāveic turpmāka izmeklēšana, lai noteiktu cēloni, piemēram, ambrisentāns vai sirds mazspēja, un jānovērtē iespējamā specifiskas ārstēšanas vai ambrisentāna terapijas pārtraukšanas nepieciešamība. Ja ambrisentānu lietoja kombinācijā ar tadalafile, perifēriskas tūskas sastopamība bija lielāka (blakusparādības biežums 45%) nekā tad, ja ambrisentānu un tadalafile lietoja monoterapijas veidā (attiecīgi 38% un 28%). Visbiežāk perifēriska tūska radās pirmajā mēnesī pēc ārstēšanas uzsākšanas.

Reproduktīvā vecuma sievietes

Volibris terapiju nedrīkst uzsākt reproduktīvā vecuma sievietēm, izņemot gadījumus, kad pirms terapijas veiktā grūtniecības testa rezultāts ir negatīvs un tiek lietots drošs kontracepcijas līdzeklis. Ja ir šaubas par to, kādu padomu sniegt pacientei par kontracepciju, jāapsver ginekologa konsultācijas nepieciešamība. Ārstēšanas laikā ar ambrisentānu reizi mēnesī ieteicams veikt grūtniecības testu (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Okluzīva plaušu vēnu slimība

Lietojot asinsvadus paplašinošas zāles, piemēram, ERA, pacientiem ar okluzīvu plaušu vēnu slimību, ziņots par plaušu tūskas gadījumiem. Līdz ar to, ja pacientiem ar PAH ambrisentāna terapijas laikā rodas akūta plaušu tūska, jāapsver okluzīvas plaušu vēnu slimības iespējamība.

Lietošana vienlaikus ar citām zālēm

Sākot ārstēšanu ar rifampicīnu pacientiem, kuri saņem ambrisentānu, jāveic stingra uzraudzība (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Palīgvielas

Volibris 2,5 mg, 5 mg un 10 mg apvalkotās tabletes

Laktoze

Šīs zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Lecitīns (sojas)

Šīs zāles satur no sojas iegūtu lecītinu. Ja pacientam ir paaugstināta jutība pret soju, ambrisentānu nedrīkst lietot (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Volibris 5 mg un 10 mg apvalkotās tabletes

Alūra sarkanā AC alumīnija laka

Volibris 5 mg un 10 mg tabletes satur azokrāsvielu alūra sarkano AC alumīnija laku (E129), kas var izraisīt alerģisku reakciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ambrisentāns neinhibē un neinducē I vai II fāzes zāles metabolizējošos enzīmus klīniski nozīmīgā koncentrācijā *in vitro* un *in vivo* veiktos neklīniskajos pētījumos, kas liecina par ambrisentāna mazo spēju ietekmēt šādā veidā metabolizēto zāļu profilu.

Ambrisentāna spēja inducēt CYP3A4 aktivitāti tika pētīta veseliem brīvprātīgajiem, un rezultāti liecina, ka ambrisentānam nepiemīt inducējoša ietekme uz CYP3A4 izoenzīmu.

Ciklosporīns A

Vienlaicīga ambrisentāna un ciklosporīna A lietošana līdzsvara koncentrācijā divas reizes pastiprināja ambrisentāna iedarbību veseliem brīvprātīgajiem. Tas, iespējams, skaidrojams ar to, ka ciklosporīns A inhibē transporta sistēmas un metabolizējošos enzīmus, kas iesaistīti ambrisentāna farmakokinētikā. Tādēļ, lietojot vienlaikus ar ciklosporīnu A, ambrisentāna deva pieaugušiem pacientiem un pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 50 kg nedrīkst būt lielāka par 5 mg vienu reizi dienā, bet pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 20 līdz < 50 kg deva nedrīkst būt lielāka par 2,5 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Atkārtotas ambrisentāna devas neietekmēja ciklosporīna A iedarbību, un ciklosporīna A deva nav jāpielāgo.

Rifampicīns

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā ar rifampicīnu (organiskā anjonu transporta polipeptīda [OATP] inhibitora – spēcīga CYP3A un 2C19 induktora, kā arī P-gp un uridīn-difosfo-glikuronoziltransferāžu [UGT] induktora) pēc sākotnējo devu lietošanas veseliem brīvprātīgajiem īslaicīgi (aptuveni divas reizes) palielinājās ambrisentāna iedarbība. Taču 8. dienā rifampicīna lietošana līdzsvara koncentrācijā neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz ambrisentāna iedarbību. Sākot ārstēšanu ar rifampicīnu, pacienti, kuri lieto ambrisentānu, rūpīgi jānovēro (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Fosfodiesterāzes inhibitori

Ambrisentāna lietošana vienlaikus ar fosfodiesterāzes inhibitoru sildenafilu vai tadalafilu (abi ir CYP3A4 substrāti) veseliem brīvprātīgajiem nozīmīgi neietekmēja fosfodiesterāzes inhibitora vai ambrisentāna farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Cita veida PAH mērķterapija

Ambrisentāna lietošanas efektivitāte un drošums, lietojot vienlaikus ar citiem līdzekļiem PAH ārstēšanai (piemēram, prostanoīdiem un šķīstošās guaniātlciklāzes stimulatoriem), pacientiem ar PAH kontrolētos klīniskajos pētījumos nav specifiski pētīts (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pamatojoties uz zināmajiem datiem par biotransformāciju, specifiska ambrisentāna mijiedarbība ar šķīstošās guanilātciklāzes stimulatoriem vai prostanoīdiem nav gaidāma (skatīt 5.2. apakšpunktu). Taču specifiski pētījumi par šo zāļu mijiedarbību ar citām zālēm nav veikti. Tādēļ vienlaicīgas lietošanas gadījumā ieteicams ievērot piesardzību.

Perorālie pretapaugļošanās līdzekļi

Klīniskajā pētījumā ar veseliem brīvprātīgajiem 10 mg ambrisentāna lietošana vienu reizi dienā līdzsvara koncentrācijā būtiski neietekmēja kombinētā perorālās kontracepcijas līdzekļa komponentu etinilestradiola un noretindrona atsevišķas devas farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pamatojoties uz šo farmakokinētikas pētījumu, netiek sagaidīts, ka ambrisentāns varētu būtiski ietekmēt estrogēnu vai progestagēnu saturošu kontracepcijas līdzekļu iedarbību.

Varfarīns

Ambrisentāns pētījumā ar veseliem brīvprātīgajiem neietekmēja varfarīna līdzsvara stāvokļa farmakokinētiku un tā antikoagulanta iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Varfarīnam arī nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz ambrisentāna farmakokinētiku. Turklāt, lietojot pacientiem, ambrisentānam nebija vispārējas ietekmes uz varfarīna tipa antikoagulantu nedēļas devu, protrombīna laiku (PT) un starptautisko normalizēto attiecību (INR).

Ketokonazols

Ketokonazola (spēcīga CYP3A4 inhibitora) lietošana līdzsvara koncentrācijā neizraisīja klīniski nozīmīgu ambrisentāna iedarbības pastiprināšanos (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ambrisentāna ietekme uz ksenobiotiskām transportvielām

In vitro ambrisentānam klīniski nozīmīgā koncentrācijā nepiemīt inhibējoša ietekme uz cilvēka transportvielām, to vidū P-glikoproteīnu (Pgp), krūts vēža rezistences proteīnu (BCRP - *breast cancer resistance protein*), vairāku zāļu rezistences proteīnu-2 (MRP2 - *multi-drug resistance related protein 2*), žults sāļu eksporta sūkni (BSEP), organisko anjonu transporta polipeptīdiem (OATP1B1 un OATP1B3) un no nātrija atkarīgo tauroholāta kotransporta polipeptīdu (NTCP - *sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide*).

Ambrisentāns ir Pgp mediētas izplūdes substrāts.

In vitro pētījumos ar žurku hepatocītiem arī konstatēts, ka ambrisentāns neinducēja Pgp, BSEP vai MRP2 proteīnu ekspresiju.

Piesātināšanas stadijā ambrisentāna lietošana veseliem brīvprātīgajiem neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz Pgp substrāta digoksīna vienas devas farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes

Ambrisentāna terapiju nedrīkst sākt reproduktīvā vecuma sievietēm, izņemot gadījumus, kad pirms terapijas veiktā grūtniecības testa rezultāts ir negatīvs un tiek lietots drošs kontracepcijas līdzeklis. Ārstēšanas laikā ar ambrisentānu ieteicams reizi mēnesī veikt grūtniecības testu.

Grūtniecība

Ambrisentāns ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka ambrisentāns ir teratogēnisks. Pieredzes ar cilvēkiem nav.

Sievietēm, kuras saņem ambrisentānu, jāsniedz informācija par kaitējuma risku auglim un, ja iestājas grūtniecība, jāuzsāk alternatīva terapija (skatīt 4.3., 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai ambrisentāns cilvēkiem izdalās mātes pienā. Ambrisentāna izdalīšanās ar mātes pienu dzīvniekiem nav pētīta. Tādēļ pacientēm, kuras lieto ambrisentānu, ir aizliegts barot bērnu ar krūti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vīriešu fertilitāte

Ar hronisku ERA, tai skaitā ambrisentāna, lietošanu ir saistīta sēklinieku kanāliņu atrofija dzīvnieku tēviņiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Kaut arī ARIES-E pētījumā netika iegūti skaidri pierādījumi par ambrisentāna ilgstošas iedarbības kaitīgu ietekmi uz spermatozoīdu skaitu, ilgstoša ambrisentāna lietošana bija saistīta ar spermatoģenēzes marķieru izmaiņām. Tika novērota inhibīva B koncentrācijas samazināšanās plazmā un FSH koncentrācijas palielināšanās plazmā. Ietekme uz vīriešu fertilitāti nav zināma, bet spermatoģenēzes pasliktināšanos izslēgt nav iespējams. Hroniska ambrisentāna lietošana klīniskajos pētījumos nebija saistīta ar testosterona līmeņa pārmaiņām plazmā.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ambrisentāns maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Apsverot pacienta spēju veikt darbu, kas prasa spriešanas, motoriskas vai kognitīvas iemaņas, jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis un ambrisentāna iespējamās blakusparādības (piemēram, hipotensija, reibonis, astēnija, nogurums) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas pacientam jāzina, kā ambrisentāns varētu viņu ietekmēt.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Perifēra tūska (37%) un galvassāpes (28%) bija biežākās ambrisentāna lietošanas gadījumā novērotās blakusparādības. Īslaicīgos klīniskajos pētījumos lielākā deva (10 mg) biežāk izraisīja šīs

blakusparādības, un perifērā tūska parasti smagāka bija 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Smagas ar ambrisentāna lietošanu saistītas nevēlamas blakusparādības ietvēra anēmiju (pazemināta hemoglobīna koncentrācija, pazemināts hematokrīta līmenis) un toksisku ietekmi uz aknām.

Hemoglobīna un hematokrīta līmeņa pazemināšanās (10%) saistīta ar ERA, tai skaitā ambrisentāna lietošanu. Lielāko daļu līmeņa pazemināšanās gadījumu novēroja terapijas pirmajās 4 nedēļās, un hemoglobīna līmenis pēc tam parasti stabilizējās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietojot ambrisentānu, novērota aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās (2%), aknu bojājums un autoimūns hepatīts (ieskaitot pamatslimības paasinājumu) (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Izmantotas šādas biežuma definīcijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $<1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $<1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $<1/1000$); ļoti reti ($<1/10\ 000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). No devas atkarīgām blakusparādībām norādītais biežums attiecas uz lielāko ambrisentāna devu. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamā(-s) blakusparādība(-s)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Anēmija (pazemināts hemoglobīna līmenis, pazemināts hematokrīta līmenis) ¹
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži	Paaugstinātas jutības reakcijas (piemēram, angioedēma, izsitumi, nieze)
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes (arī sinusa galvassāpes, migrēna) ² , reibonis
Acu bojājumi	Bieži	Redzes miglošanās, redzes pasliktināšanās
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Troksnis ausīs ³
	Retāk	Pēkšņs dzirdes zudums ³
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži	Sirdsklauves
	Bieži	Sirds mazspēja ⁴
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Pietvīkums ⁵
	Bieži	Hipotensija, ģībonis
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži	Elpas trūkums ⁶ , augšējo elpceļu (piemēram, deguna, deguna blakusdobumu) gļotādas tūska ⁷ , nazofaringīts ⁷
	Bieži	Deguna asiņošana, rinīts ⁷ , sinusīts ⁷

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša, caureja, vemšana ⁵
	Bieži	Sāpes vēderā, aizcietējums
Aknu vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Palielināta aknu transamināžu koncentrācija
	Retāk	Aknu bojājums (skatīt 4.4. apakšpunktu), autoimūns hepatīts (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi ⁸
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Perifēriska tūska, šķidruma aizture, sāpes/diskomforts krūškurvī ⁵ , nogurums
	Bieži	Astēnija

¹ Skatīt sadaļu “*Atsevišķu blakusparādību apraksts*”

² Galvassāpju sastopamība bija lielāka, lietojot 10 mg ambrisentāna.

³ Gadījumus novēroja tikai ar placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos par ambrisentānu kombinācijā ar tadalafilu.

⁴ Vairums ziņoto sirds mazspējas gadījumu bija saistīti ar šķidruma aizturi

⁵ Biežumu novēroja ar placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos par ambrisentānu kombinācijā ar tadalafilu. Mazāka sastopamība tika novērota, lietojot ambrisentānu monoterapijā.

⁶ Neilgi pēc ambrisentāna terapijas sākšanas ziņots par neskaidras etioloģijas elpas trūkuma pastiprināšanās gadījumiem.

⁷ Deguna aizlikuma sastopamība ārstēšanas laikā ar ambrisentānu bija atkarīga no devas.

⁸ Izsitumi ietver eksantematozus izsitumus, ģeneralizētus izsitumus, papulozus izsitumus un niezošus izsitumus.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Pazemināts hemoglobīna līmenis

Pēcreģistrācijas periodā ziņots par anēmijas gadījumiem, kad bijusi nepieciešama asins ķermenīšu pārliešana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pazemināts hemoglobīna līmenis (anēmija) biežāk novērots, lietojot 10 mg ambrisentāna. 12 nedēļas ilgos placebo kontrolētos 3. fāzes klīniskos pētījumos vidējā hemoglobīna koncentrācija samazinājās ambrisentāna grupu pacientiem, un tas tika konstatēts jau 4. nedēļā (samazināšanās par 0,83 g/dl); vidējās pārmaiņas no sākotnējā stāvokļa stabilizējās nākamo 8 nedēļu laikā. Ambrisentāna terapijas grupās kopumā 17 pacientiem (6,5%) hemoglobīna līmenis pazeminājās par $\geq 15\%$ no sākotnējā stāvokļa un bija zem apakšējās normas robežas.

Pediatriskā populācija

Ambrisentāna drošumu pediatriem pacientiem ar PAH vecumā no 8 līdz <18 gadiem vērtēja 41 pacientam, kas 24 nedēļas ilgā 2.b fāzes nemaskētā pētījumā tika ārstēti ar 2,5 mg vai 5 mg (mazu devu grupa) ambrisentāna vienu reizi dienā vai 2,5 mg vai 5 mg ambrisentāna, ko titrēja līdz 5 mg, 7,5 mg vai 10 mg atbilstoši ķermeņa masai (lielu devu grupa) monoterapijā vai kombinācijā ar citām zālēm pret PAH. Drošuma vērtēšana tika turpināta ilgtermiņa pagarinājuma pētījumā ar 38 no 41 pētāmas personas. Novērotās nevēlamās reakcijas, kuras atzina par saistītām ar ambrisentānu, atbilda tām, kuras bija novērotas kontrolētos pētījumos ar pieaugušajiem, un visbiežākās no tām bija galvassāpes (15%, 6/41 pētāmas personas 24 nedēļas ilgā 2.b fāzes nemaskētā pētījuma laikā un 8%, 3/38 pētāmām personām ilgtermiņa pagarinājuma pētījumā), kā arī deguna aizlikums (7%, 3/41 pētāmas personas 24 nedēļas ilgā 2.b fāzes nemaskētā pētījuma laikā).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Veseliem brīvprātīgajiem atsevišķas 50 un 100 mg devas (kas 5 līdz 10 reizes pārsniedz maksimālo ieteicamo devu), bija saistītas ar galvassāpēm, pietvīkumu, reiboni, sliktu dūšu un aizliktu degunu.

Darbības mehānisma dēļ ambrisentāna pārdozēšana potenciāli var izraisīt hipotensiju (skatīt 5.3. apakšpunktu). Izteiktas hipotensijas gadījumā var būt nepieciešama aktīva sirds un asinsvadu sistēmu uzturoša terapija. Specifisks antidots nav pieejams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antihipertensīvi līdzekļi, citi antihipertensīvi līdzekļi, ATĶ kods: C02KX02

Darbības mehānisms

Ambrisentāns ir perorāli aktīvs propionskābes grupas, pret endotelīna A (ET_A) receptoru selektīvs ERA. Endotelīnam ir nozīmīga loma PAH patofizioloģijā.

Ambrisentāns ir ET_A antagonists (aptuveni 4000 reižu selektīvāks pret ET_A nekā pret ET_B). Ambrisentāns bloķē ET_A receptora apakštipu, kas atrodas galvenokārt uz asinsvadu gludās muskulatūras šūnām un sirds miocītiem. Tas novērš endotēlija mediētu otrās signālsistēmas aktivizāciju, kā rezultātā notiek asinsvadu sašaurināšanās un gludās muskulatūras šūnu proliferācija. Paredzams, ka ambrisentāna selektivitāte vairāk pret ET_A nekā ET_B receptoru saglabās ET_B receptora mediētu vazodilatatoru slāpekļa oksīda un prostaciklīna sintēzi.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Tika veikti divi randomizēti, dubultmaskēti, daudzcentru, placebo kontrolēti 3. fāzes pivotāli pētījumi (ARIES-1 un 2). ARIES-1 pētījumā bija iekļauts 201 pacients, un tajā tika salīdzināti 5 mg un 10 mg ambrisentāna ar placebo. ARIES-2 pētījumā bija iekļauti 192 pacienti, un tajā tika salīdzināti 2,5 mg un 5 mg ambrisentāna ar placebo. Abos pētījumos ambrisentāns tika pievienots pacientu balstterapijai/pamata zālēm, kurā varēja ietilpt digoksīna, antikoagulantu, diurētisko līdzekļu, skābekļa un vazodilatatoru (kalcija kanālu blokatoru, AKE inhibitoru) kombinācija. Iesaistītajiem pacientiem bija IPAH vai ar saistaudu slimību saistīta PAH (PAH-SS). Vairumam pacientu bija PVO II (38,4%) vai III (55,0%) funkcionālajai klasei atbilstoši simptomi. Pacienti ar esošu aknu slimību (cirozi vai klīniski nozīmīgi paaugstinātu aminotransferāžu līmeni) un pacienti, kuri lietoja citu mērķētu terapiju PAH ārstēšanai (piemēram, prostanoīdus), tika izslēgti. Hemodinamiskos raksturlielumus šajos pētījumos nevērtēja.

Trešās fāzes pētījumiem definētais primārais mērķa kritērijs bija slodzes izturības uzlabošanās, ko vērtēja pēc 6 minūtēs noietā attāluma (6MWD) izmaiņām 12. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo. Abos pētījumos, veicot ārstēšanu ar ambrisentānu, konstatēja nozīmīgu 6MWD uzlabošanos katrai ambrisentāna devai.

Placebo pielāgota vidējā 6MWD uzlabošanās 12. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, ARIES-1 un 2 pētījumos bija attiecīgi 30,6 m (95% TI: 2,9 - 58,3; p = 0,008) un 59,4 m (95% TI: 29,6 - 89,3;

p < 0,001) 5 mg grupai. Placebo pielāgotā vidējā 6MWD uzlabošanās 12. nedēļā 10 mg grupas pacientiem ARIES-1 pētījumā bija 51,4 m (95% TI: 26,6 - 76,2; p < 0,001).

Tika veikta iepriekš noteikta kombinēta 3. fāzes pētījumu (ARIES-C) analīze. Placebo pielāgotā 6MWD vidējā uzlabošanās bija 44,6 m (95% TI: 24,3 - 64,9; p < 0,001) 5 mg devai un 52,5 m (95% TI: 28,8 - 76,2; p < 0,001) 10 mg devai.

ARIES-2 pētījumā ambrisentāns (kombinētas devas grupā) nozīmīgi aizkavēja laiku līdz PAH klīniskam pasliktinājumam, salīdzinot ar placebo (p < 0,001), riska attiecība liecināja par 80% lielu samazinājumu (95% TI: 47% - 92%). Vērtētie raksturlielumi bija šādi: nāve, plaušu transplantācija, hospitalizācija PAH dēļ, priekšskambaru septostomija, citu PAH terapijas līdzekļu pievienošana un agrīnas izstāšanās kritēriji. Kombinētas devas grupai novēroja statistiski nozīmīgu SF-36 veselības anketas fiziskās funkcionēšanas skalas vērtējuma palielināšanos ($3,41 \pm 6,96$), salīdzinot ar placebo ($-0,20 \pm 8,14$, p = 0,005). Ārstēšana ar ambrisentānu radīja statistiski nozīmīgu Borga dispnojas indeksa (BDI) uzlabošanos 12. nedēļā (placebo pielāgots BDI -1,1 (95% TI: -1,8 līdz -0,4; p = 0,019; kombinētas devas grupa)).

Ilgtermiņa dati

ARIES-1 un 2 iesaistītie pacienti bija piemēroti iesaistīšanai ilgstošā, atklātā pētījuma pagarinājumā ARIES-E (n = 383). Vidējā kombinētā iedarbība bija aptuveni 145 ± 80 nedēļas, un maksimālā iedarbība bija aptuveni 295 nedēļas. Galvenie primārie šī pētījuma galaiznākumi bija ar ilgstošu ambrisentāna iedarbību saistīto blakusparādību biežums un smaguma pakāpe, tai skaitā seruma LFT. Ar lietošanas drošumu saistītas atrades, kas novērotas ilgstošas ambrisentāna terapijas laikā šajā pētījumā, kopumā atbilda tām, kas novērotas 12 nedēļu ilgajos placebo kontrolētajos pētījumos.

Novērotā izdzīvotība pacientiem, kuri saņēma ambrisentānu (kombinētās ambrisentāna devas grupa), pēc 1, 2 un 3 gadiem bija attiecīgi 93%, 85% un 79%.

Atklātā pētījumā (AMB222) ambrisentāns tika pētīts 36 pacientiem, lai novērtētu palielinātas seruma aminotransferāžu koncentrācijas sastopamību pacientiem, kuri iepriekš pārtraukuši citu ERA terapiju aminotransferāžu noviržu dēļ. Vidēji 53 nedēļas ilga ārstēšanas perioda laikā ar ambrisentānu nevienam no iesaistītajiem pacientiem nebija apstiprināts ALAT līmenis serumā > 3x ANR, kā dēļ pilnībā būtu jāpārtrauc terapija. Piecdesmit procentiem pacientu šajā laikā deva tika palielināta no 5 mg līdz 10 mg.

Seruma transamināžu novirzes >3xANR kumulatīvā sastopamība visos 2. un 3. fāzes pētījumos (arī atbilstošos atklātos pagarinājumos) bija 17 no 483 pacientiem vidēji 79,5 nedēļu ilgas iedarbības laikā. Tas ir 2,3 gadījumi uz 100 pacientgadiem ambrisentāna iedarbības. ARIES-E atklātā ilgtermiņa pagarinājuma pētījumā seruma aminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās >3 x ANR divu gadu risks ar ambrisentānu ārstētiem pacientiem bija 3,9%.

Cita klīniska informācija

Otrās fāzes pētījumā (AMB220) pēc 12 nedēļām pacientiem ar PAH novēroja hemodinamisko raksturlielumu uzlabošanos (n = 29). Veicot ārstēšanu ar ambrisentānu, palielinājās vidējais kardiālais indekss, samazinājās vidējais spiediens pulmonālajā artērijā un vidējā plaušu asinsvadu pretestība.

Veicot ārstēšanu ar ambrisentānu, ziņots par sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos. Placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos, kas ilga 12 nedēļas, sistoliskais un diastoliskais asinsspiediens pētījuma beigās vidēji pazeminājās par attiecīgi 3 mmHg un 4,2 mmHg, salīdzinot ar sākumstāvokli. Vidējais sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazeminājums ilgtermiņa atklātā ARIES-E pētījumā saglabājās četrus ambrisentāna terapijas gadus.

Zāļu mijiedarbības pētījumā veseliem brīvprātīgajiem nekonstatēja klīniski nozīmīgu ietekmi uz ambrisentāna vai sildenafilā farmakokinētiku, un kombinācijas panesamība bija laba. Pacientu skaits, kuri vienlaicīgi saņēma ambrisentānu un sildenafilu ARIES-E un AMB222 pētījumos, bija attiecīgi 22 (5,7%) un 17 pacienti (47%). Attiecībā uz šiem pacientiem nekonstatēja nekādus ar zāļu drošumu saistītus papildu aspektus.

Klīniskā efektivitāte, lietojot kombinācijā ar tadalafilu

Veikts daudzcentru, dubultmaskēts, ar aktīvu vielu salīdzinošs, gadījumus vērtējošs 3. fāzes galarezultātu pētījums (AMB112565/AMBITION), lai sākotnējas ambrisentāna un tadalafila kombinācijas efektivitāti salīdzinātu ar ambrisentāna vai tadalafila monoterapijas efektivitāti 500 iepriekš neārstētiem pacientiem ar PAH, kuri bija randomizēti attiecībā 2: 1: 1. Neviens pacients nesaņēma tikai placebo. Primārā analīze bija kombinētās terapijas grupu salīdzinājums ar apvienotiem monoterapijas grupu datiem. Kombinētās terapijas grupu papildus salīdzināja arī ar katru no monoterapijas grupām. Pamatojoties uz pētnieka kritērijiem, netika iekļauti pacienti ar izteiktu anēmiju, šķidrums aizturi vai retām tīklenes slimībām. Netika iekļauti arī pacienti, kuriem sākotnēji konstatētā ALAT un AsAT vērtība > 2x pārsniedza ANR.

Sākotnēji 96% pacientu iepriekš nebija saņēmuši nekādu specifisku terapiju PAH ārstēšanai, un laika mediāna no diagnozes noteikšanas līdz iekļaušanai pētījumā bija 22 dienas. Sākotnēji pacienti lietoja ambrisentānu 5 mg devā un tadalafilu 20 mg devā, bet 4. nedēļā tadalafila devu palielināja līdz 40 mg un 8. nedēļā ambrisentāna devu palielināja līdz 10 mg, ja vien nebija ar panesību saistītu problēmu. Dubultmaskētas kombinētās terapijas ilguma mediāna bija vairāk nekā 1,5 gadi.

Primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz pirmajam klīniskas neveiksmes gadījumam, ko definēja kā:

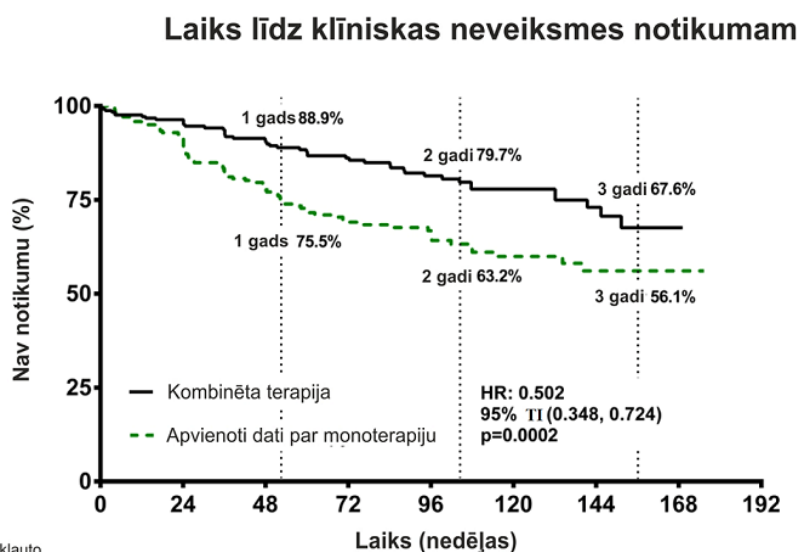
- nāves iestāšanos vai
- hospitalizāciju PAH paasinājuma dēļ,
- slimības progresēšanu;
- neapmierinošu klīnisko atbildes reakciju ilgtermiņā.

Visu pacientu vidējais vecums bija 54 gadi (SN 15; diapazons 18–75 gadi). Pacienti pētījuma sākumā atbilda II (31%) vai III (69%) PVO FC. Biežākā etioloģija pētījuma populācijā bija idiopātiska vai pārmantojama PAH (56%), kam sekoja saistaudu bojājumu izraisīta PAH (37%), ar zālēm un toksīniem saistīta PAH (3%), koriģēta vienkārša iedzimta sirds slimība (2%) un HIV (2%). Pacientiem ar II vai III PVO FC vidējā 6MWD vērtība pētījuma sākumā bija 353 m.

Galarezultāta mērķa kritēriji

Ārstēšanā izmantojot kombinēto terapiju, risks attiecībā uz kombinēto klīniskās neveiksmes mērķa kritēriju līdz pēdējai novērtējuma vizītei samazinājās par 50% (risika attiecība [*hazard ratio*, HR] 0,502; 95% TI: no 0,348 līdz 0,724; $p = 0,0002$), salīdzinot ar apvienoto monoterapijas grupu [1. attēls un 1. tabula]. Ārstēšanas efektu noteica par 63% mazāks hospitalizācijas gadījumu skaits kombinētās terapijas grupā, un šis efekts bija agrīns un noturīgs. Kombinētās terapijas efektivitāte, vērtējot primāro mērķa kritēriju, saglabājās arī tad, ja to salīdzināja ar katru no monoterapijas grupām, kā arī dažādās pacientu apakšgrupās atkarībā no vecuma, etniskās izcelsmes, ģeogrāfiskā reģiona un etioloģijas (iPAH /hPAH un PAH-CTD). Ietekme bija nozīmīga gan FC II, gan FC III pacientiem.

1. attēls



Riskam pakļauto pacientu skaits

	0	24	48	72	96	120	144	168	192
Kombinācija	253	229	186	145	106	71	36	4	
Apvienoti dati par monoterapiju	247	209	155	108	77	49	25	5	

1. tabula

	Ambrisentāns + tadalafils (N = 253)	Monoterapija, apvienoti dati (N = 247)	Ambrisentāna monoterapija (N = 126)	Tadalafila monoterapija (N = 121)
Laiks līdz pirmajam klīniskas neveiksmes notikumam (apstiprināts (<i>adjudicated</i>))				
Klīniska neveiksme, skaits (%)	46 (18)	77 (31)	43 (34)	34 (28)
Riska attiecība (95% TI)		0,502 (0,348; 0,724)	0,477 (0,314; 0,723)	0,528 (0,338; 0,827)
P vērtība, <i>Log-rank</i> tests		0,0002	0,0004	0,0045
Komponents kā pirmais klīniskas neveiksmes notikums (apstiprināts (<i>adjudicated</i>))				
Nāve (jebkāds cēlonis)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2%)	6 (5%)
Hospitalizācija PAH paasinājuma dēļ	10 (4%)	30 (12%)	18 (14%)	12 (10%)
Slimības progresēšana	10 (4%)	16 (6%)	12 (10%)	4 (3%)
Neapmierinoša klīniskā atbildes reakcija ilgtermiņā	17 (7%)	23 (9%)	11 (9%)	12 (10%)
Laiks līdz pirmajai hospitalizācijai PAH paasinājuma dēļ (apstiprināts (<i>adjudicated</i>))				
Pirmā hospitalizācija, skaits (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Riska attiecība (95% TI)		0,372	0,323	0,442
P vērtība, <i>Log-rank</i> tests		0,0002	<0,0001	0,0124

Sekundārie mērķa kritēriji

Tika vērtēti sekundārie mērķa kritēriji:

2. tabula

Sekundārie mērķa kritēriji (izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 24. nedēļai)	Ambrisentāns + tadafils	Monoterapija, apvienoti dati	Starpība un ticamības intervāls	p vērtība
NT-proBNP (% samazinājums)	-67,2	-50,4	% starpība -33,8; 95% TI: -44,8; -20,7	p < 0,0001
Pētāmās personas, kam 24. nedēļā bija apmierinoša klīniskā atbildes reakcija (%)	39	29	Izredžu attiecība 1,56; 95% TI: 1,05; 2,32	p = 0,026
6MWD (m, izmaiņu mediāna)	49,0	23,8	22,75 m; 95% TI: 12,00; 33,50	p < 0,0001

Idiopātiska pulmonāla fibroze

Tika veikts pētījums, kurā piedalījās 492 pacienti (ambrisentāna grupā N = 329, placebo grupā N = 163) ar idiopātisku pulmonālu fibrozi (IPF), 11% šo pacientu bija sekundāra pulmonāla hipertensija (3. grupa pēc PVO klasifikācijas) (ARTEMIS-IPF pētījums). Bet šo pētījumu pārtrauca priekšlaikus, kad noskaidrojās, kas nav iespējams sasniegt primāro efektivitātes mērķa kritērijus. Ambrisentāna grupā novēroja deviņpadsmit (27%) IPF progresēšanas (tai skaitā hospitalizācijas gadījumus elpošanas traucējumu dēļ) vai nāves gadījumus, salīdzinot ar 28 gadījumiem (17%) placebo grupā. Tādēļ ambrisentāns ir kontraindicēts IPF slimniekiem ar sekundāru pulmonālu hipertensiju vai bez tās (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Pētījums AMB112529

Reizi dienā 24 nedēļas lietota ambrisentāna drošumu un panesamību vērtēja nemaskētā, nekontrolētā pētījumā 41 pediatrikam pacientam ar PAH vecumā no 8 līdz <18 gadiem (mediāna: 13 gadi). PAH etioloģija bija idiopātiska (n = 26; 63%), persistējoša iedzimta PAH, kas bija saglabājusies pēc ķirurģiskas korekcijas (n = 11; 27%), sekundāra saistaudu slimībai (n = 1; 2%) vai pārmantota (n = 3; 7,3%). 9 no 11 pacientiem ar iedzimu sirdskaiti bija kambaru starpsienas defekti, 2 bija priekškambaru starpsienas defekti un 1 bija atvērts arteriālais vads. Pacientu stāvoklis pētījuma terapijas sākumā atbilda II funkcionālajai klasei (n = 32; 78%) vai III funkcionālajai klasei (n = 9; 22%) pēc PVO klasifikācijas. Iestājoties pētījumā, pacienti tika ārstēti ar zālēm pret PAH (visbiežāk FDE5 inhibitoriem monoterapijā [n = 18; 44%], FDE5 inhibitoriem kombinācijā ar prostanoīdu [n = 8; 20%]) vai prostanoīdu monoterapijā [n = 1; 2%], un viņi turpināja lietot savas zāles pret PAH arī pētījuma laikā. Pacienti tika iedalīti divās devu grupās: 2,5 mg vai 5 mg ambrisentāna (maza deva, n = 21) vienu reizi dienā un 2,5 mg vai 5 mg, ko titrēja līdz 5 mg, 7,5 mg vai 10 mg, atkarībā no ķermeņa masas (liela deva, n = 20). Kopā pēc 2 nedēļām deva tika titrēta 20 pacientiem abās grupās, balstoties uz klīnisko atbildes reakciju un panesamību; 37 pacienti pabeidza pētījumu; 4 pacienti no pētījuma izstājās.

Ambrisentāna devas ietekme uz galveno efektivitātes raksturlielumu - slodzes izturību (6MWD) - netika novērota. Pacientiem mazu un lielu devu grupās, kuriem 6MWD bija noteikts pētījuma sākumā

un 24. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju, tas 24. nedēļā vidēji bija izmainījies attiecīgi par + 55,14 m (95% TI: 4,32 līdz 105,95) 18 pacientiem un + 26,25 m (95% TI: -4,59 līdz 57,09) 18 pacientiem. 6MWD vidējās pārmaiņas 24. nedēļā 36 pacientiem (apvienotas abas devas) bija + 40,69 m (95% TI: 12,08 līdz 69,31). Šie rezultāti atbilda pieaugušajiem novērotajiem. 24. nedēļā 95% un 100% pacientu attiecīgi mazu un lielu devu grupās slimības gaita vēl aizvien bija stabila (funkcionālā klase bez izmaiņām vai uzlabota). Kaplana-Meijera novērtējums dzīvildzei bez PAH pastiprināšanās (nāve [jebkāda cēloņa], plaušu transplantācija vai hospitalizācija PAH pastiprināšanās rezultātā vai ar PAH saistītas stāvokļa pasliktināšanās dēļ) pēc 24 nedēļām bija 86% un 85% attiecīgi mazu un lielu devu grupās.

Hemodinamika tika mērīta 5 pacientiem (mazu devu grupā). Sirds indeksa vidējais palielinājums, salīdzinot ar sākotnējo vērtību, bija + 0,94 l/min/m², vidējais spiediens plaušu artērijās samazinājās vidēji par - 2.2 mmHg, un plaušu asinsvadu pretestība samazinājās vidēji par - 277 dyn s/cm⁵ (- 3,46 mmHg/l/min).

Pediatriem pacientiem ar PAH, kuri saņēma ambrisentānu 24 nedēļas, NT-pro-BNP ģeometriskais vidējais samazinājums salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju bija 31% mazu devu grupā (2,5 mg un 5 mg) un 28% lielu devu grupā (5 mg, 7,5 mg un 10 mg).

Pētījums AMB114588

Ilgtermiņā tika iegūti dati par 38 pediatriem pacientiem (no 41) vecumā no 8 līdz < 18 gadiem, kuri 24 nedēļas ilga randomizēta pētījuma laikā tika ārstēti ar ambrisentānu. Vairumam (68%) pētāmo personu, kuras bija pārceltas uz šo ilgstošo pagarinājuma pētījumu, saskaņā ar pētījuma AMB112529 sākumā iegūtajiem datiem, bija idiopātiska vai iedzimta PAH. Ambrisentāna terapijas vidējais ilgums (\pm standartnovirze) bija aptuveni $4,0 \pm 2,5$ gadi (diapazons: 3 mēneši līdz 10,0 gadi). Nemaskētā pagarinājuma laikā pacienti varēja pēc nepieciešamības saņemt papildu zāles PAH, un ambrisentāna devu varēja pielāgot ar 2,5 mg soli. Kopumā 66% pacientu, kuri piedalījās pagarinājuma pētījumā, turpināja lietot to pašu ambrisentāna devu, ko lietoja pētījumā AMB112529.

Klīniskā stāvokļa pasliktināšanās tika definēta kā jebkura iemesla izraisīta nāve, iekļaušana plaušu transplantāta vai priekškambara septostomijas potenciālo saņēmēju sarakstā, PAH pastiprināšanās, kuras dēļ nepieciešama stacionēšana, nepieciešamība pēc ambrisentāna devas maiņas, terapijas shēmas papildināšana ar citām zālēm pret PAH vai šo zāļu devas maiņa, PVO definētās funkcionālās klases maiņa uz smagākam stāvoklim atbilstošu, 6 minūtēs noietā attāluma samazināšanās par 20% vai sirds labā kambara mazspējas pazīmes un/vai simptomi. Tajos pašos laika punktos kopumā 71 % pacientu PAH nebija pastiprinājusies, bet 11 dalībniekiem (29%) no visu četru devu grupām, pamatojoties uz vismaz vienu kritēriju, bija notikusi PAH klīniska pasliktināšanās, un vairāk nekā vienam slimības klīniskā stāvokļa pasliktināšanās kritērijam atbilda pieci no 11 dalībniekiem (45%). Saskaņā ar Kaplana-Meijera metodi aprēķinātā dzīvildze pēc trīs un četrus gadus ilgas ārstēšanas bija attiecīgi 94,74% un 92,11%.

No pētījuma AMB112529 sākuma līdz pagarinājuma pētījuma beigām notikušās pārmaiņas liecināja, ka visu devu grupu dalībnieku sešās minūtēs noietais attālums (6MWD) bija palielinājies vidēji par $58,4 \pm 88$ metriem (17% uzlabojums salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli).

Pētījuma AMB114588 sākumā visas četras PVO funkcionālās klases (I, II, III un IV)) pārstāvēja dalībnieki, no kuriem vairāk nekā puse ($n = 22$, 58%) atbilda II klasei, un pārējie dalībnieki atbilda I klasei ($n = 9$, 24%), III klasei ($n = 6$, 16%) vai IV klasei ($n = 1$, 3%). Izmaiņas no pētījuma AMB112529 sākuma līdz pagarinājuma pētījuma beigām ($n = 29$) liecināja, ka atbilstība kādai no funkcionālajām klasēm uzlabojās 45% dalībnieku, 55% dalībnieku nebija izmaiņu, un neviena dalībnieka atbilstība nebija pasliktinājusies, turklāt 6MWD bija palielinājies vidēji par 17%.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Cilvēkiem ambrisentāns uzsūcas strauji. Pēc perorālas lietošanas ambrisentāna maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) parasti tiek sasniegta aptuveni 1,5 stundas pēc devas lietošanas gan tukšā dūšā, gan pēc ēšanas. C_{max} un laukums zem plazmas koncentrācijas-laika līknes (AUC) terapeitisko devu diapazonā palielinās proporcionāli devai. Līdzsvara stāvoklis parasti tiek sasniegts pēc 4 dienas ilgas atkārtotas lietošanas.

Uztura ietekmes pētījums, lietojot ambrisentānu veselīgiem brīvprātīgajiem tukšā dūšā un kopā ar augsta tauku satura maltīti, liecināja, ka C_{max} samazinās par 12%, bet AUC nemainās. Šī maksimālās koncentrācijas samazināšanās nav klīniski nozīmīga, un tādēļ ambrisentānu var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizes.

Izkliede

Ambrisentāns izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām. *In vitro* ambrisentāna saistīšanās apjoms ar plazmas olbaltumvielām bija vidēji 98,8% un neatkarīgs no koncentrācijas 0,2 – 20 mikrogrami/ml robežās. Ambrisentāns primāri saistās ar albumīnu (96,5%) un mazākā mērā ar alfa₁ skābo glikoproteīnu.

Ambrisentāna izkliede sarkanajās asinīs šūnās ir neliela, vidējā attiecība starp asinīm un plazmu attiecīgi vīriešiem un sievietēm ir 0,57 un 0,61.

Biotransformācija

Ambrisentāns ir ne-sulfonamīda (propionskābes) ERA.

Ambrisentāna glikuronizāciju veic vairāki UGT izoenzīmi (UGT1A9S, UGT2B7S un UGT1A3S), veidojot ambrisentāna glikuronīdu (13%). Ambrisentāns tiek pakļauts arī oksidatīvam metabolismam, ko veic galvenokārt CYP3A4 un mazākā mērā CYP3A5 un CYP2C19, veidojot 4-hidroksimetilambrisentānu (21%), kas tiek tālāk glikuronizēts par 4-hidroksimetilambrisentāna glikuronīdu (5%). 4-hidroksimetilambrisentāna saistīšanās afinitāte ar cilvēka endotēlija receptoru ir 65 reizes mazāka nekā ambrisentānam. Tādēļ nav paredzams, ka plazmā konstatētajā koncentrācijā (aptuveni 4%, salīdzinot ar ambrisentāna pamatsavienojumu) 4-hidroksimetilambrisentāns veicinātu ambrisentāna farmakoloģisko aktivitāti.

In vitro dati liecina, ka ambrisentāns 300 μM koncentrācijā mazāk nekā par 50% inhibēja UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (līdz 30%) vai citohroma P450 enzīmus 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 un 3A4 (līdz 25%). *In vitro* ambrisentānam klīniski nozīmīgā koncentrācijā nav inhibējošas iedarbības uz cilvēka transportvielām, to vidū Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 un NTCP. Ambrisentāns arī neinducē MRP2, Pgp vai BSEP proteīnu ekspresiju žurku hepatocītos. Vērtējot kopā, *in vitro* dati liecina, ka ambrisentāns klīniski nozīmīgā koncentrācijā (C_{max} plazmā līdz 3,2 μM) nevarētu ietekmēt UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 vai citohroma P450 enzīmus 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, vai transportu ar BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 vai NTCP starpniecību.

20 veselīgiem brīvprātīgajiem tika vērtēta ambrisentāna (10 mg reizi dienā) līdzsvara koncentrācijas ietekme uz vienreizējas varfarīna devas (25 mg) farmakokinētiku un farmakodinamiku, nosakot pēc PT un INR. Ambrisentānam nepiemīt klīniski nozīmīga ietekme uz varfarīna farmakokinētiku vai farmakodinamiku. Līdzīgi lietošana vienlaicīgi ar varfarīnu neietekmēja arī ambrisentāna farmakokinētiku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

7 dienas ilgas sildenafilā (20 mg trīs reizes dienā) lietošanas ietekmi uz ambrisentāna vienreizējas devas farmakokinētiku un 7 dienas ilgas ambrisentāna lietošanas (10 mg reizi dienā) ietekmi uz vienreizējas sildenafilā devas farmakokinētiku pētīja 19 veselīgiem brīvprātīgajiem. Izņemot sildenafilā

C_{max} palielināšanos par 13% pēc lietošanas vienlaikus ar ambrisentānu, citas sildenafilu, N-dezmetilsildenafilu un ambrisentāna farmakokinētisko raksturlielumu pārmaiņas nenovēroja. Nelielo sildenafilu C_{max} koncentrācijas palielināšanos neuzskata par klīniski nozīmīgu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ietekme, ko rada ambrisentāna lietošana līdzsvara apstākļos (10 mg vienu reizi dienā) uz atsevišķas tadafila devas farmakokinētiku, un ietekme, ko rada tadafila lietošana līdzsvara apstākļos (40 mg vienu reizi dienā) uz atsevišķas ambrisentāna devas farmakokinētiku, tika pētīta 23 veseliem brīvprātīgajiem. Ambrisentāns neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz tadafila farmakokinētiku. Līdzīgi arī tadafila vienlaicīgi lietošana neietekmēja ambrisentāna farmakokinētiku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Atkārtotu ketokonazola devu (400 mg reizi dienā) lietošanas ietekmi uz vienreizējas ambrisentāna 10 mg devas farmakokinētiku pētīja 16 veseliem brīvprātīgajiem. Ambrisentāna ietekme, nosakot pēc $AUC_{(0-inf)}$ un C_{max} , palielinājās attiecīgi par 35% un 20%. Šī iedarbības atšķirība nav klīniski nozīmīga, un tādēļ ambrisentānu var lietot vienlaikus ar ketokonazolu.

Atkārtotu ciklosporīna A devu (100–150 mg divas reizes dienā) ietekme uz ambrisentāna (5 mg vienu reizi dienā) farmakokinētiku līdzsvara apstākļos, kā arī atkārtotu ambrisentāna devu (5 mg vienu reizi dienā) ietekme uz ciklosporīna A (100–150 mg divas reizes dienā) farmakokinētiku līdzsvara apstākļos tika pētīta veseliem brīvprātīgajiem. Atkārtotu ciklosporīna A devu klātbūtnē ambrisentāna C_{max} un $AUC_{(0-\tau)}$ palielinājās (attiecīgi par 48% un 121%). Ņemot vērā šīs izmaiņas, ja zāles lieto vienlaikus ar ciklosporīnu A, ambrisentāna deva pieaugušiem pacientiem un pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 50 kg nedrīkst būt lielāka par 5 mg vienu reizi dienā, bet pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 20 līdz < 50 kg ambrisentāna deva nedrīkst būt lielāka par 2,5 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Taču atkārtotas ambrisentāna devas klīniski nozīmīgā veidā neietekmēja ciklosporīna A iedarbību, un ciklosporīna A devas pielāgošana nav nepieciešama.

Akūtas un atkārtotas rifampicīna lietošanas (pa 600 mg vienreiz dienā) ietekmi uz ambrisentāna farmakokinētiku līdzsvara apstākļos (lietojot pa 10 mg vienreiz dienā) pētīja veseliem brīvprātīgajiem. Pēc sākotnējo rifampicīna devu lietošanas novēroja īslaicīgu ambrisentāna $AUC_{(0-\infty)}$ palielināšanos (121% un 116% attiecīgi pēc pirmās un otrās rifampicīna devas), iespējams, rifampicīna mediētas OATP inhibīcijas dēļ. Tomēr pēc vairāku rifampicīnu devu lietošanas klīniski nozīmīgu ietekmi uz ambrisentāna iedarbību 8. dienā nenovēroja. Sākot ārstēšanu ar rifampicīnu, pacienti, kuri lieto ambrisentānu, rūpīgi jānovēro (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Atkārtotu ambrisentāna devu (10 mg) lietošanas ietekme uz vienreizējas digoksīna devas farmakokinētiku tika pētīta 15 veseliem brīvprātīgajiem. Vairākas ambrisentāna devas izraisīja nelielu digoksīna $AUC_{0-pēdējā}$ un minimālās koncentrācijas palielināšanos, un digoksīna C_{max} koncentrācijas palielināšanos par 29%. Digoksīna iedarbības pastiprināšanās, ko novēroja, lietojot vairākas ambrisentāna devas, netika uzskatīta par klīniski nozīmīgu, un digoksīna devas pielāgošana nebija nepieciešama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Divpadsmit dienas ilgas ambrisentāna lietošanas (10 mg vienu reizi dienā) ietekme uz perorālā kontracepcijas līdzekļa, kurā ietilpst etinilestradiols (35 μ g) un noretindrons (1 mg), atsevišķas devas farmakokinētiku tika pētīta veselām brīvprātīgajām. C_{max} un $AUC_{(0-\infty)}$ bija nedaudz samazināti etinilestradiolam (attiecīgi 8% un 4%) un nedaudz palielināti noretindronam (attiecīgi 13% un 14%). Šīs etinilestradiola un noretindrona koncentrāciju izmaiņas bija nelielas, un nav ticams, ka tās varētu būt klīniski nozīmīgas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Eliminācija

Ambrisentāns un tā metabolīti tiek izvadīti galvenokārt ar žulti pēc metabolizēšanās aknās un/vai ārpus tām. Aptuveni 22% lietotās devas tiek konstatēti urīnā pēc perorālas lietošanas, 3,3% ir neizmainīts ambrisentāns. Plazmas eliminācijas pusperiods cilvēkiem ir robežās no 13,6 līdz 16,5 stundām.

Īpašas pacientu grupas

Pieaugušo populācija (dzimums, vecums)

Balstoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem ar PAH, dzimums vai vecums ambrisentāna farmakokinētiku būtiski neietekmēja (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Ir pieejami ierobežoti dati par farmakokinētiku pediātriskajā populācijā. Farmakokinētika pediātriskiem pacientiem vecumā no 8 līdz <18 gadiem tika pētīta vienā klīniskā pētījumā (AMB112529).

Ambrisentāna farmakokinētika pēc iekšķīgas lietošanas 8 līdz <18 gadus veciem pacientiem ar PAH kopumā līdzinājās farmakokinētikai pieaugušajiem, ņemot vērā ķermeņa masu. Modelelēta iedarbība pediātriskiem pacientiem līdzsvara koncentrācijā (AUC_{ss}), lietojot mazas un lielas devas, visās ķermeņa masas grupās atbilda pieaugušo vēsturiskas iedarbības 5. un 95. procentīlei, lietojot attiecīgi mazu devu (5 mg) un lielu (10 mg) devu.

Nieru darbības traucējumi

Ambrisentāns netiek pakļauts nozīmīgam metabolismam nierēs vai nieru klīrensam (izvadīšanai caur nierēm). Populācijas farmakokinētikas analīzē konstatēts, ka kreatinīna klīrenss ir statistiski nozīmīga kovariante, kas ietekmē ambrisentāna perorālo klīrensu. Perorālā klīrensa samazināšanās apjoms pacientiem ar mēreniem nieru darbības traucējumiem ir vidējs (20–40%), un tādēļ tam nav klīniskas nozīmes. Tomēr attiecībā uz pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Ambrisentāna metabolisma galvenie ceļi ir glikuronizācija un oksidācija ar sekojošu elimināciju ar žulti, un tādēļ paredzams, ka aknu darbības traucējumi varētu palielināt ambrisentāna iedarbību (C_{max} un AUC). Populācijas farmakokinētikas analīzē konstatēts, ka perorālais klīrenss samazinās kā bilirubīna līmeņa palielināšanās funkcija. Tomēr bilirubīna ietekmes apjoms ir mērens (salīdzinot ar parastu pacientu, kam bilirubīna līmenis ir 0,6 mg/dl, pacientam ar paaugstinātu bilirubīna līmeni 4,5 mg/dl būtu par aptuveni 30% mazāks ambrisentāna perorālais klīrenss). Ambrisentāna farmakokinētika pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (ar cirozi vai bez tās) nav pētīta. Tādēļ ambrisentāna lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem vai klīniski nozīmīgi paaugstinātu aknu transamināžu līmeni (> 3xANR) nedrīkst uzsākt (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Grupas primārās farmakoloģiskās ietekmes dēļ liela vienreizēja ambrisentāna deva (t.i., pārdozēšana) var pazemināt arteriālo asinsspiedienu un izraisīt hipotensiju un ar vazodilatāciju saistītus simptomus.

Nav pierādīts, ka ambrisentāns būtu žultsskābju transporta inhibitors vai radītu pārliecinošu toksisku ietekmi uz aknām.

Grauzējiem novērots deguna dobuma epitēlija iekaisums un pārmaiņas pēc ilgstošas lietošanas, sasniedzot ekspozīciju, kas ir zemāka par cilvēkiem sasniegto terapeitisko līmeni. Suņiem novēroja nelielas iekaisuma reakcijas pēc ilgstošas ambrisentāna lielu devu lietošanas, sasniedzot ekspozīciju, kas vairāk nekā 20 reizes pārsniedz pacientiem novēroto.

Ar ambrisentānu ārstēto žurku deguna dobumos pie ekspozīcijas, kas 3 reizes pārsniedz klīnisko AUC, novērota deguna kaula etmoidālo gliemežnīcu hiperplāzija. Ar ambrisentānu ārstētām pelēm vai suņiem deguna kaula hiperplāzija nav novērota. Balstoties uz pieredzi, kas iegūta ar citiem savienojumiem, žurkām deguna gliemežnīcu kaula hiperplāzija tiek uzskatīta par reakciju pret deguna iekaisumu.

Pārbaudot augstās koncentrācijās zīdītāju šūnās *in vitro*, ambrisentāns bija klastogēnisks. Ar baktērijām vai divos *in vivo* veiktos pētījumos ar grauzējiem, nekonstatēja mutagēniskas vai genotoksiskas ambrisentāna ietekmes pierādījumus.

Divus gadus ilgos perorālos pētījumos ar žurkām un pelēm nebija nekādu kancerogēnas iedarbības pierādījumu. Tikai lietojot lielāko devu, žurku tēviņiem nedaudz biežāk bija krūts dziedera fibroadenoma – labdabīgs audzējs. Ambrisentāna sistēmiskā iedarbība (balstoties uz līdzsvara stāvokļa AUC) žurku tēviņiem, lietojot šo devu, bija 6 reizes lielāka nekā sistēmiskā iedarbība, kas tiek sasniegta, lietojot klīnisko devu 10 mg dienā.

Perorālu atkārtotu devu toksicitātes un auglības pētījumos žurku un peļu tēviņiem bez drošuma robežas novēroja sēklinieku kanāliņu atrofiju, kas dažkārt bija saistīta ar aspermiju. Vērtētajos zāļu nelietošanas periodos sēklinieku pārmaiņas pilnībā neizzuda. Tomēr līdz 39 nedēļas ilgos pētījumos ar suņiem pie ekspozīcijas, kas 35 reizes pārsniedz cilvēkam novēroto, nosakot pēc AUC, sēklinieku pārmaiņas nekonstatēja. Žurku tēviņiem ambrisentāns nevienā no pārbaudītajām devām (līdz 300 mg/ kg dienā) neietekmēja spermatozoīdu kustīgumu. Tika novērots neliels (<10%) morfoloģiski normālo spermatozoīdu īpatsvara samazinājums, ievadot devu 300 mg/kg dienā, bet tas netika novērots pie devas 100 mg/kg dienā (klīniskā iedarbība > 9 reizes pārsniedz iedarbību, ko izraisa deva 10 mg/kg/dienā). Ambrisentāna ietekme uz vīriešu auglību nav zināma.

Pierādīts, ka ambrisentāns ir teratogēnisks žurkām un trušiem. Lietojot jebkuru pārbaudīto devu, konstatētas apakšžokļa, mēles un/vai aukslēju anomālijas. Turklāt pētījumā ar žurkām biežāk konstatēti kambaru starpsienas defekti, ķermeņa asinsvadu defekti, vairogdziedzera un aizkrūts dziedera patoloģijas, pamatnes sfenoīdā kaula pārkaulošanās un nabas artērija, kas atrodas urīnpūšļa kreisajā, bet ne labajā pusē. Teratogenitāte ir iespējama ERA grupas ietekme.

Ambrisentāna lietošana žurku mātītēm no vēlīna grūsnības laika līdz laktācijas periodam ar 3 reizes lielāku AUC nekā maksimālā cilvēkam ieteicamā deva izraisīja nelabvēlīgu ietekmi uz mātītes uzvedību, samazinātu mazuļu dzīvildzi un pēcnācēju vairošanās spējas pavājināšanos (ar maziem sēkliniekiem autopsijā).

Lietojot ambrisentānu perorāli vienu reizi dienā postnatālajā periodā no 7. līdz 26., 36. vai 62. dienai (atbilst apmēram zīdaiņa līdz vēlīna pusaudžu vecumam cilvēkiem) jaunām žurkām, samazinājās smadzeņu masa (no -3% līdz -8%) bez morfoloģiskām vai neiroloģiskām uzvedības izmaiņām, pēc tam kad novēroja elpošanas trokšņus, apnoju un hipoksiju. Šāda iedarbība radās, sasniedzot AUC līmeni, kad iedarbība aptuveni 1,8 – 7 reizes pārsniedza pediatriko devu iedarbību cilvēkiem, lietojot 10 mg devu. Citā pētījumā 5 nedēļas vecām žurkām (atbilst apmēram 8 gadu vecumam cilvēkiem) smadzeņu masas samazināšanos konstatēja, tikai lietojot ļoti lielas devas un tikai tēviņiem. Pieejamie neklīniskie dati neļauj izprast šīs atrades klīnisko nozīmi bērniem, kuri jaunāki par 8 gadiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Magnija stearāts

Apvalks

Volibris 2,5 mg apvalkotās tabletes

Polivinilspirts

Talks

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols

Lecitīns (sojas) (E322)

Volibris 5 mg un 10 mg apvalkotās tabletes

Polivinilspirts

Talks

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols

Lecitīns (sojas) (E322)

Alūra sarkanā AC alumīnija laka (E129)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Volibris 2,5 mg apvalkotās tabletes

2 gadi

Volibris 5 mg un 10 mg apvalkotās tabletes

5 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Volibris 2,5 mg apvalkotās tabletes

Necaurspīdīgas, balta, augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudeles, noslēgtas ar bērniem neatveramām polipropilēna aizdarēm un ar indukcijas siltumu pievalcētu starpliku.

Pudelēs ir 30 apvalkotās tabletes.

Volibris 5 mg un 10 mg apvalkotās tabletes

PVH/PVDH/alumīnija folijas blisteris.

Iepakojumi ar vienu devu kontūrligzdā pa 10 × 1 vai 30 × 1 apvalkotām tabletēm.

Vīsi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Volibris 2,5 mg apvalkotās tabletes

EU/1/08/451/005

Volibris 5 mg apvalkotās tabletes

EU/1/08/451/001

EU/1/08/451/002

Volibris 10 mg apvalkotās tabletes

EU/1/08/451/003

EU/1/08/451/004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2008. gada 21. aprīlis

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 14. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk,
Citywest Business Campus
Dublín 24,
Īrija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms Volibris lietošanas katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam ar atbildīgo valsts iestādi jāvienojas par izglītojošās programmas saturu un formātu (tai skaitā saziņas līdzekļiem, izplatīšanas kārtību un citiem programmas aspektiem).

Katrā dalībvalstī, kurā Volibris tiek izplatīts, reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai visi pacienti, kuri lieto Volibris, ir saņēmuši šādus izglītojošos materiālus:

- Pacienta atgādinājuma kartīti

Pacienta atgādinājuma kartītei ir jāsaturs šādi pamatelementi:

- Volibris ir teratogēnisks dzīvniekiem;
- Volibris nedrīkst lietot, ja sievietei ir grūtniecība;
- Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jālieto droši kontracepcijas līdzekļi;

- Nepieciešamība veikt grūtniecības testu reizi mēnesī;
- Nepieciešamība regulāri kontrolēt aknu darbību, jo Volibris var radīt aknu bojājumus.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PUDELES KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Volibris 2,5 mg apvalkotās tabletes
ambrisentanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 2,5 mg ambrisentāna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi, leciīnu (sojas) (E322). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/451/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

volibris 2,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Volibris 2,5 mg apvalkotās tabletes
ambrisentanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 2,5 mg ambrisentāna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi, lecitīnu (sojas) (E322). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/451/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Volibris 5 mg apvalkotās tabletes
ambrisentanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 5 mg ambrisentāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi, lecīfīnu (sojas) (E322) un alūra sarkano AC alumīnija laku (E129). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

apvalkotā tablete

10 x 1 apvalkotā tablete

30 x 1 apvalkotā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/451/001 10 apvalkotās tabletes
EU/1/08/451/002 30 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

volibris 5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteri

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Volibris 5 mg tabletes
ambrisentanum

2. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
GSK (Ireland) Ltd

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Volibris 10 mg apvalkotās tabletes
ambrisentanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 10 mg ambrisentāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi, lecīfīnu (sojas) (E322) un alūra sarkano AC alumīnija laku (E129). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

apvalkotā tablete

10 x 1 apvalkotā tablete

30 x 1 apvalkotā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/451/003 10 apvalkotās tabletes
EU/1/08/451/004 30 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

volibris 10 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteri

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Volibris 10 mg tabletes
ambrisentanum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
GSK (Ireland) Ltd

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Volibris 2,5 mg apvalkotās tabletes

Volibris 5 mg apvalkotās tabletes

Volibris 10 mg apvalkotās tabletes

ambrisentanum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Volibris un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Volibris lietošanas
3. Kā lietot Volibris
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Volibris
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Volibris un kādam nolūkam to lieto

Volibris satur aktīvo vielu ambrisentanu. Tas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par citiem antihipertensīviem līdzekļiem (lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai).

To lieto pulmonālas arteriālas hipertensijas (PAH) ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 8 gadu vecuma. PAH ir paaugstināts asinsspiediens asinsvados (plaušu artērijās), kas transportē asinis no sirds uz plaušām. Cilvēkiem ar PAH šīs artērijas sašaurinās, tādēļ sirdij ir jāstrādā smagāk, lai caur tām izsūknētu asinis. Tā rezultātā cilvēki jūtas noguruši, viņiem reibst galva un trūkst elpas.

Volibris paplašina plaušu artērijas, atvieglojot sirdij asiņu sūkņēšanu caur tām. Tas izraisa asinsspiediena pazemināšanos un mazina simptomus.

Volibris var lietot arī kombinācijā ar citām zālēm, ko izmanto PAH ārstēšanai.

2. Kas Jums jāzina pirms Volibris lietošanas

Nelietojiet Volibris šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** pret ambrisentanu, soju vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- **ja Jums ir grūtniecība**, Jūs **plānojat grūtniecību** vai Jums **var iestāties grūtniecība**, jo Jūs nelietojat drošu pretapaugļošanās līdzekli (kontracepciju). Lūdzu, izlasiet sadaļā "Grūtniecība" norādīto informāciju;
- ja Jūs **barojat bērnu ar krūti**. Lūdzu, izlasiet sadaļā "Barošana ar krūti" norādīto informāciju;
- ja Jums ir **aknu slimība**. Konsultējieties ar ārstu, kurš noteiks, vai šīs zāles ir Jums piemērotas;
- ja Jums ir nezināmas izcelsmes **sarētojumi plaušās** (idiopātiska plaušu fibroze).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir traucēta aknu darbība;
- ja Jums ir anēmija (samazināts sarkano asins šūnu skaits);
- ja Jums ir plaukstu, potīšu vai pēdu pietūkums šķidrums uzkrāšanās dēļ (*perifēra tūska*);
- ja Jums ir plaušu slimība, kad ir aizsprostotas plaušu vēnas (*plaušu vēnu oklūzijas slimība*).

→ **Ārsts noteiks**, vai Volibris ir Jums piemērots.

Jums būs regulāri jāveic asins analīzes

Pirms Jūs sākat lietot Volibris un regulāri tā lietošanas laikā ārsts ņems Jūsu asins paraugus, lai pārbaudītu:

- vai Jums nav anēmija;
- vai Jūsu aknas darbojas pilnvērtīgi.

→ Ir svarīgi, lai Jūs veiktu šīs regulārās asins pārbaudes visu Volibris lietošanas laiku.

Pazīmes, kas var liecināt par Jūsu aknu nepilnvērtīgu darbību, ir šādas:

- ēstgribas zudums;
- slikta dūša;
- vemšana;
- paaugstināta ķermeņa temperatūra (drudzis);
- sāpes vēderā;
- ādas vai acu baltumu dzeltena nokrāsa (dzelte);
- tumšas krāsas urīns;
- ādas nieze.

Ja Jūs novērojat kādas no šīm pazīmēm:

→ **nekavējoties pastāstiet to ārstam.**

Bērni

Nedodiet šīs zāles bērniem, kuri jaunāki par 8 gadiem, jo lietošanas drošums un efektivitāte šajā vecuma grupā nav zināma.

Citas zāles un Volibris

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Ja Jūs sākat lietot ciklosporīnu A (zāles, ko lieto pēc transplantācijas vai psoriāzes ārstēšanai), ārstam var būt nepieciešams pielāgot Jūsu Volibris devu.

Ja lietojat rifampicīnu (antibiotiku smagu infekciju ārstēšanai), ārsts Jūs uzraudzīs, kad pirmo reizi sāksiet lietot Volibris.

Ja lietojat citas zāles PAH ārstēšanai (piemēram, iloprostu, epoprostenolu, sildenafilu), ārstam varētu būt Jūs jāuzrauga.

→ **Pastāstiet ārstam vai farmaceitam**, ja lietojat kādas no šīm zālēm.

Grūtniecība

Volibris var kaitēt bērnam, kas ieņemts pirms ārstēšanas, tās laikā vai neilgi pēc tam.

→ **Ja iespējams, ka Jums var iestāties grūtniecība, lietojiet drošu pretapaugļošanās līdzekli** (kontracepciju) Volibris lietošanas laikā. Konsultējieties ar ārstu par šo jautājumu.

→ **Nelietojiet Volibris, ja Jūs esat grūtniece vai Jūs plānojat grūtniecību.**

→ **Ja Volibris lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība vai Jūs domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, nekavējoties vērsieties pie ārsta.**

Ja Jūs esat sieviete, kam var iestāties grūtniecība, ārsts lūgs Jums veikt grūtniecības testu pirms Volibris lietošanas uzsākšanas un regulāri šo zāļu lietošanas laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Volibris aktīvā viela var izdalīties mātes pienā.

→ **Nebarojiet bērnu ar krūti Volibris lietošanas laikā.** Konsultējieties ar ārstu par šo jautājumu.

Fertilitāte

Ja esat vīrietis, kas lieto Volibris, iespējams, Volibris var samazināt Jūsu spermatozooīdu skaitu. Konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas kādi jautājumi vai neskaidrības.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Volibris var izraisīt blakusparādības, piemēram, pazeminātu asinsspiedienu, reiboni, nogurumu (skatīt 4. punktu), kas var traucēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Arī Jūsu slimības simptomi var ietekmēt Jūsu autovadīšanas vai mehānismu apkalpošanas spējas.

→ **Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus, ja nejūtaties labi.**

Volibris satur laktozi

Volibris tabletes nelielā daudzumā satur cukuru, ko sauc par laktozi. Ja ārsts Jums teicis, ka nepanesat kādus cukurus:

→ **sazinieties ar ārstu** pirms šo zāļu lietošanas.

Volibris satur no sojas iegūtu lecitīnu

Ja Jums ir alerģija pret soju, nelietojiet šīs zāles (skatīt 2. punktu „Nelietojiet Volibris šādos gadījumos”).

Volibris 5 mg un 10 mg tabletes satur krāsvielu, ko sauc par alūra sarkano AC alumīnija laku (E129)

Tā var izraisīt alerģiskas reakcijas (skatīt 4. punktu).

Volibris satur nātriju

Volibris tabletes satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) kartā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Volibris

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz Volibris ir jālieto

Pieaugušie

Parastā Volibris deva ir viena 5 mg tablete reizi dienā. Ārsts var izlemt palielināt Jūsu devu līdz 10 mg reizi dienā.

Ja Jūs lietojat ciklosporīnu A, nelietojiet Volibris vairāk kā vienu 5 mg tableti vienu reizi dienā.

Pusaudži un bērni vecumā no 8 līdz <18 gadiem

Volibris parastā sākuma deva	
Ķermeņa masa no 35 kg	Viena 5 mg tablete vienu reizi dienā
Ķermeņa masa no 20 kg līdz <35 kg	Viena 2,5 mg tablete vienu reizi dienā

Ārsts var pieņemt lēmumu palielināt Jūsu devu. Ir svarīgi, lai bērni ierastos plānotajās vizītēs pie ārsta, jo, iespējams, viņu deva būs jāpalielina, palielinoties vecumam vai ķermeņa masai.

Lietojot kombinācijā ar ciklosporīnu A, Volibris deva pusaudžiem un bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg, būs ne lielāka par 2,5 mg vienu reizi dienā vai arī 5 mg vienu reizi dienā, ja viņu ķermeņa masa ir vismaz 50 kg.

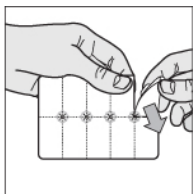
Kā lietot Volibris

Vislabāk tabletes lietot katru dienu vienā un tajā pašā laikā. Norijiet tableti veselu, uzdzerot glāzi ūdens, nedaliet, nesasmalciniet un nesakodiet tableti. Jūs varat lietot Volibris kopā ar ēdienu vai atsevišķi.

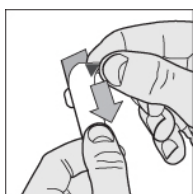
Tabletes izņemšana no blistera (tikai 5 mg un 10 mg tabletes)

Šīs tabletes ir iepakotas īpašā iepakojumā, lai tās nevarētu izņemt bērni.

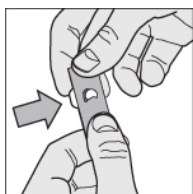
1. Atdaliet vienu tableti: plēsiet pa norādītajām līnijām, lai no plāksnītes atdalītu vienu „kabatu”.



2. Atplēsiet ārējo slāni: paceliet ārējo slāni iekrāsotajā stūrī un velciet pār „kabatu”.



3. Izspiediet tableti: viegli izspiediet vienu tabletes galu caur folijas slāni.



Volibris 2,5 mg tabletes pieejamas pudelēs, nevis blisteros.

Ja esat lietojis Volibris vairāk nekā noteikts

Ja esat ieņēmis pārāk daudz tablešu, Jums ir lielāka iespēja rasties blakusparādībām, piemēram, galvassāpēm, pietūkumam, reibonim, sliktai dūšai (nelabumam) vai pazeminātam asinsspiedienam, kas var izraisīt pirmsģīboņa sajūtu:

→ lūdziet padomu ārstam vai farmaceitam, ja esat lietojis vairāk tablešu nekā parakstīts.

Ja esat aizmirsis lietot Volibris

Ja esat aizmirsis lietot Volibris devu, lietojiet tableti, tiklīdz par to atceraties, un pēc tam turpiniet tablešu lietošanu kā iepriekš.

→ **Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.**

Ja pārtraucat lietot Volibris

Volibris ir ārstēšanas līdzeklis, ko Jums būs jāturpina lietot, lai kontrolētu PAH.

→ **Nepārtrauciet Volibris lietošanu, izņemot gadījumus, kad Jūs par to vienojaties ar ārstu.**

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Būtiskas blakusparādības

Iztāstiet ārstam, ja Jums ir radusies kāda no tām:

Alerģiskas reakcijas

Tā ir bieži sastopama blakusparādība, kas var skart **ne vairāk kā 1 no 10** cilvēkiem. Jums iespējami izsitumi vai nieze un pietūkums (parasti sejas, lūpu, mēles vai rīkles), kas var apgrūtināt elpošanu vai rīšanu.

Pietūkums (tūska), īpaši potīšu un pēdu pietūkums

Tā ir ļoti bieži sastopama blakusparādība, kas var skart **vairāk nekā 1 no 10** cilvēkiem.

Sirds mazspēja

Tā rodas, ja sirds nesūknē pietiekami daudz asiņu. Tā ir bieži sastopama blakusparādība, kas var skart **ne vairāk kā 1 no 10** cilvēkiem. Simptomi ir:

- elpas trūkums;
- stiprs nogurums;
- potīšu un kāju pietūkums.

Anēmija (samazināts sarkano asinsķermenīšu skaits)

Tā ir ļoti bieži sastopama blakusparādība, kas var skart **vairāk nekā 1 no 10** cilvēkiem. Reizēm tās dēļ ir nepieciešama asins pārlišana. Simptomi ir:

- nogurums un vājums;
- elpas trūkums;
- vispārēja slikta pašsajūta.

Zems asinsspiediens (hipotensija)

Tā ir bieži sastopama blakusparādība, kas var skart **ne vairāk kā 1 no 10** cilvēkiem. Simptomi ir:

- sajūta kā pirms ģīboņa.

→ **Nekavējoties iztāstiet ārstam**, ja Jums (vai Jūsu bērnam) rodas šīs blakusparādības vai tās rodas pēkšņi pēc Volibris lietošanas.

Ir svarīgi regulāri veikt asins analīzes, lai pārbaudītu, vai nav radusies anēmija un vai Jūsu aknas darbojas pilnvērtīgi. **Noteikti izlasiet arī informāciju 2. punktā** „Jums būs regulāri jāveic asins analīzes” un „Pazīmes, kas var liecināt par Jūsu aknu nepilnvērtīgu darbību”.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var skart **vairāk nekā 1 no 10** cilvēkiem)

- galvassāpes;
- reibonis;
- sirdsklauves (paātrināta vai neregulāra sirdsdarbība);
- elpas trūkuma pastiprināšanās drīz pēc Volibris lietošanas sākuma;
- iesnas vai aizlikts deguns, tūska vai sāpes deguna blakusdobumos;
- slikta dūša;
- caureja;
- noguruma sajūta.

Kombinācijā ar tadalafile (citas zāles PAH ārstēšanai)

Papildus iepriekš minētajam:

- pietvīkums (ādas apsārtums);
- vemšana;
- sāpes/nepatīkama sajūta krūškurvī.

Bieži (var skart **ne vairāk kā 1 no 10** cilvēkiem)

- redzes miglošanās vai citas redzes pārmaiņas;
- ģībonis;
- aknu funkciju rādītāju izmaiņas asins analīzēs;
- iesnas;
- aizcietējums;
- sāpes vēderā;
- sāpes vai nepatīkama sajūta krūškurvī;
- pietvīkums (ādas apsārtums);
- vemšana;
- vājuma sajūta;
- deguna asiņošana;
- izsitumi.

Kombinācijā ar tadalafile

Papildus iepriekš minētajam (izņemot aknu funkciju rādītāju izmaiņas asinsanalīzēs):

- dzīnkstēšana ausīs.

Retāk (var skart **ne vairāk kā 1 no 100** cilvēkiem)

- aknu bojājums;
- aknu iekaisums, kura cēlonis ir organisma aizsardzība pašam pret sevi (*autoimūns hepatīts*).

Kombinācijā ar tadalafile

- pēkšņs dzirdes zudums.

Blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Sagaidāms, ka tās būs līdzīgas iepriekš minētām pieaugušajiem novērotajām blakusparādībām.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Volibris

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma pēc „EXP”.

Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Volibris satur

Aktīvā viela ir ambrisentāns.

Katra apvalkotā tablete satur 2,5 mg, 5 mg vai 10 mg ambrisentāna.

2,5 mg tabletes

Citas sastāvdaļas ir: laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, magnija stearāts, polivinilspirts, talks, titāna dioksīds (E171), makrogols un lecitīns (sojas) (E322).

5 mg un 10 mg tabletes

Citas sastāvdaļas ir: laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, magnija stearāts, polivinilspirts, talks, titāna dioksīds (E171), makrogols, lecitīns (sojas) (E322) un alūra sarkanā AC alumīnija laka (E129).

Volibris ārējais izskats un iepakojums

Volibris 2,5 mg apvalkotā tablete (tablete) ir balta, 7 mm, apaļa, izliekta tablete ar iespaidumu "GS" vienā pusē un "K11" otrā pusē.

Volibris 5 mg apvalkotā tablete (tablete) ir gaiši sārta, 6,6, mm kvadrātveida, izliekta tablete ar iespaidumu "GS" vienā pusē un "K2C" otrā pusē.

Volibris 10 mg apvalkotā tablete (tablete) ir koši sārta, 9,8 mm × 4,9 mm, ovāla, izliekta tablete ar iespaidumu "GS" vienā pusē un "KE3" otrā pusē.

Volibris ir pieejams kā 2,5 mg apvalkotās tabletes pudelēs. Katrā pudelē ir 30 tabletes.

Volibris ir pieejams kā 5 mg un 10 mg apvalkotās tabletes blisteros ar vienu devu kontūrligzdā pa 10 × 1 vai 30 × 1 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus

Dublin 24
Īrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.