

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Volibris 2,5 mg comprimate filmate  
Volibris 5 mg comprimate filmate  
Volibris 10 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

### Volibris 2,5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține ambrisentan 2,5 mg.

#### Excipient(ti) cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține aproximativ 92,6 mg lactoză (sub formă de monohidrat) și aproximativ 0,25 mg lecitină (soia) (E322).

### Volibris 5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține ambrisentan 5 mg.

#### Excipient(ti) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține aproximativ 90,3 mg lactoză (sub formă de monohidrat), aproximativ 0,25 mg lecitină (soia) (E322) și aproximativ 0,11 mg lac de aluminiu roșu allura AC (E129).

### Volibris 10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține ambrisentan 10 mg.

#### Excipient(ti) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține aproximativ 85,5 mg lactoză (sub formă de monohidrat), aproximativ 0,25 mg lecitină (soia) (E322) și aproximativ 0,45 mg lac de aluminiu roșu allura AC (E129).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

### Volibris 2,5 mg comprimate filmate

Comprimat filmat alb, rotund, convex, cu diametrul de 7 mm, gravat pe o față cu “GS” și pe cealaltă față cu “K11”.

### Volibris 5 mg comprimate filmate

Comprimat filmat roz-pal, pătrat, convex, cu latura de 6,6 mm, gravat pe o față cu “GS” și pe cealaltă față cu “K2C”.

### Volibris 10 mg comprimate filmate

Comprimat filmat roz-aprins, oval, convex, cu dimensiuni de 9,8 mm x 4,9 mm, gravat pe o față cu “GS” și pe cealaltă față cu “KE3”.

## 4. DATE CLINICE

## 4.1 Indicații terapeutice

Volibris este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) clasele funcționale II și III conform clasificării OMS la pacienții adulți, incluzând utilizarea în tratamentul asociat (vezi pct. 5.1). Eficacitatea a fost demonstrată în HTAP idiopatică și în HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv.

Volibris este indicat pentru tratamentul HTAP clasele funcționale II și III conform clasificării OMS la adolescenți și copii (vârsta de 8 până la sub 18 ani), incluzând utilizarea în tratamentul în asociere. Eficacitatea a fost demonstrată în HTAP idiopatică, HTAP familială, HTAP în cadrul afecțiunilor congenitale corectate, precum și în HTAP asociată bolilor de țesut conjunctiv (vezi pct. 5.1).

## 4.2 Doze și mod de administrare

Terapia trebuie inițiată de către un medic cu experiență în tratamentul HTAP.

### Doze

#### Adulți

##### *Administrarea ambrisentan în monoterapie*

Volibris se administrează pe cale orală, în doză de 5 mg o dată pe zi pentru inițierea tratamentului, doza putând fi crescută la 10 mg o dată pe zi, în funcție de răspunsul clinic și tolerabilitate.

##### *Administrarea ambrisentan în asociere cu tadalafil*

În cazul utilizării în asociere cu tadalafil, Volibris trebuie administrat în doză de 10 mg o dată pe zi.

În studiul AMBITION, pacienților li s-a administrat ambrisentan în doză de 5 mg o dată pe zi în primele 8 săptămâni înainte de a se crește doza la 10 mg, în funcție de tolerabilitate (vezi pct. 5.1). În cazul utilizării în asociere cu tadalafil, pacienților li s-a administrat inițial o doză de 5 mg ambrisentan și 20 mg tadalafil. În funcție de tolerabilitate, doza de tadalafil a fost crescută la 40 mg după 4 săptămâni, iar doza de ambrisentan a fost crescută la 10 mg după 8 săptămâni. Aceste modificări ale dozei au fost efectuate la mai mult de 90% din pacienți. Dozele pot fi scăzute, de asemenea, în funcție de tolerabilitate.

Date limitate sugerează că întreruperea bruscă a tratamentului cu ambrisentan nu este asociată cu agravarea HTAP prin mecanism de rebound.

##### *Administrarea ambrisentan în asociere cu ciclosporină A*

Când este administrată concomitent cu ciclosporină A la adulți, doza de ambrisentan trebuie să fie limitată la 5 mg în priză unică zilnică, iar pacientul trebuie monitorizat cu atenție (vezi pct. 4.5 și 5.2).

#### Copii și adolescenți cu vârsta de 8 până la sub 18 ani

##### *Ambrisentan în monoterapie sau în asociere cu alte terapii pentru HTAP*

Volibris se va administra pe cale orală conform schemei de administrare specificate mai jos.

Greutate corporală (kg)	Doza inițială administrată în priză unică zilnică (mg)	Ajustarea dozei ulterioare administrate în priză unică zilnică (mg) <sup>a</sup>
≥50	5	10
≥35 până la <50	5	7,5
≥20 până la <35	2,5	5

a =în funcție de răspunsul clinic și tolerabilitate (vezi pct. 5.1)

##### *Ambrisentan în asociere cu ciclosporină A*

Când este administrată în asociere cu ciclosporină A la copii și adolescenți, doza de ambrisentan în cazul pacienților cu greutatea ≥50 kg trebuie să fie limitată la 5 mg în priză unică zilnică sau, în cazul

pacienților cu greutatea cuprinsă între  $\geq 20$  kg și  $< 50$  kg, la 2,5 mg în priză unică zilnică. Pacientul trebuie monitorizat cu atenție (vezi pct. 4.5 și 5.2).

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Pacienți vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta peste 65 de ani (vezi pct. 5.2).

##### *Pacienți cu insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2). Experiența privind administrarea ambrisentan la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei  $< 30$  ml/min) este limitată; în cadrul acestui subgrup, terapia trebuie inițiată cu prudență și trebuie manifestată o atenție deosebită dacă doza este crescută la 10 mg ambrisentan.

##### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Ambrisentan nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică (cu sau fără ciroză). Deoarece principalele căi de metabolizare a ambrisentanului sunt glucuroconjugarea și oxidarea, cu eliminarea ulterioară pe cale biliară, ar putea fi de așteptat ca insuficiența hepatică să crească expunerea ( $C_{\max}$  și ASC) la ambrisentan. Prin urmare, administrarea ambrisentan nu trebuie inițiată în cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă, sau cu transaminaze hepatice crescute semnificativ din punct de vedere clinic (mai mult de 3 ori Limita Superioară a Normalului ( $> 3 \times \text{LSN}$ ); vezi pct. 4.3 și 4.4).

##### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ambrisentan la copii cu vârsta sub 8 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date clinice (vezi pct. 5.3 privind datele disponibile la animalele tinere).

#### Mod de administrare

Volibris se administrează pe cale orală. Se recomandă înghițirea comprimatului întreg, cu sau fără alimente. Comprimatele nu trebuie tăiate, zdrobite sau mestecate.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, la soia sau oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sarcina (vezi pct. 4.6).

Femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Alăptarea (vezi pct. 4.6).

Insuficiență hepatică severă (cu sau fără ciroză) (vezi pct. 4.2).

Valorile inițiale ale transaminazelor hepatice (aspartat-aminotransferaza (AST) și/sau alanin-aminotransferaza (ALT))  $> 3 \times \text{LSN}$  (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Fibroză pulmonară idiopatică (FPI), cu sau fără hipertensiune pulmonară secundară (vezi pct. 5.1).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Raportul beneficiu/risc al ambrisentan nu a fost studiat la un număr suficient de pacienți cu HTAP clasa funcțională I - conform clasificării OMS.

Eficacitatea ambrisentan ca monoterapie nu a fost stabilită în cazul pacienților cu HTAP clasa funcțională IV - conform clasificării OMS. Dacă starea clinică se deteriorează, trebuie luat în considerare tratamentul recomandat în stadiile severe ale afecțiunii (de ex. epoprostenol).

## Funcția hepatică

HTAP a fost asociată cu anomalii ale funcțiilor hepatice. În cazul ambrisentan au fost observate cazuri sugestive pentru hepatită autoimună, incluzând posibila exacerbare a hepatitei autoimune pre-existente, afectare hepatică și creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice, posibil legată de tratament (vezi pct. 4.8 și 5.1). Prin urmare, transaminazele hepatice (ALT și AST) trebuie evaluate anterior inițierii tratamentului cu ambrisentan și tratamentul nu trebuie inițiat în cazul pacienților cu valori inițiale ale ALT și/sau AST > 3 x LSN (vezi pct. 4.3).

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne de afectare hepatică și se recomandă monitorizarea lunară a valorilor ALT și AST. Dacă pacienții prezintă o creștere susținută, inexplicabilă, semnificativă clinic, a valorilor ALT și/sau AST, sau dacă creșterea valorilor ALT și/sau AST este însoțită de semne sau simptome de afectare hepatică (de exemplu icter), tratamentul cu ambrisentan trebuie întrerupt.

În cazul pacienților care nu prezintă icter sau simptome clinice de afectare hepatică, poate fi luată în considerare reluarea tratamentului cu ambrisentan, numai după ce anomalii enzimelor hepatice s-au remis. Se recomandă efectuarea unui consult gastro-enterologic.

## Concentrația hemoglobinei

Administrarea de antagoniști ai receptorilor de endotelină (ARE), inclusiv ambrisentan, a fost asociată cu reduceri ale concentrației hemoglobinei și hematocritului. Majoritatea acestor reduceri au fost observate pe parcursul primelor 4 săptămâni de tratament, și în general, hemoglobina s-a normalizat ulterior. Scăderea medie a concentrațiilor hemoglobinei față de valorile inițiale (limite cuprinse între 0,9 până la 1,2 g/dl) a persistat timp de până la 4 ani de tratament cu ambrisentan, în cadrul studiilor clinice, pivot, de fază III, de lungă durată, cu extensie deschisă. În perioada după punerea pe piață au fost raportate cazuri de anemie care au necesitat transfuzie de sânge (vezi pct. 4.8).

Nu se recomandă inițierea tratamentului cu ambrisentan la pacienții cu anemie semnificativă clinic. Se recomandă măsurarea concentrațiilor hemoglobinei și/sau hematocritului pe parcursul tratamentului cu ambrisentan, de exemplu la 1 lună, la 3 luni și periodic în continuare, în concordanță cu practica clinică. Dacă se observă o reducere semnificativă clinic a hemoglobinei sau a hematocritului, și se exclud alte cauze ale apariției acestora, trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului. Incidența anemiei a fost crescută atunci când ambrisentan a fost administrat în asociere cu tadalafil (frecvența de apariție a acestei reacții adverse fiind de 15%), comparativ cu incidența anemiei în cazul în care ambrisentan și tadalafil au fost administrate ca monoterapie (7% și, respectiv, 11%).

## Retenție lichidiană

După administrarea ARE, inclusiv ambrisentan, a fost observată apariția edemului periferic. În studiile clinice cu ambrisentan, cele mai multe cazuri de edem periferic au fost de severitate medie spre moderată, deși pot să apară cu o frecvență și severitate mai mare la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  de ani. Edemul periferic a fost raportat cu o frecvență mai mare în cazul administrării dozei de 10 mg ambrisentan în studiile clinice pe termen scurt (vezi pct. 4.8).

Cazurile de retenție lichidiană raportate după punerea pe piață au apărut în primele săptămâni după începerea tratamentului cu ambrisentan și, în unele cazuri, au necesitat administrarea unui diuretic sau a spitalizării pentru tratamentul retenției lichidiene sau a insuficienței cardiace decompensate. Dacă pacienții au retenție lichidiană pre-existentă, aceasta trebuie abordată și tratată clinic corespunzător înainte de a începe tratamentul cu ambrisentan.

Dacă apare retenție lichidiană semnificativă clinic, asociată sau nu cu creștere în greutate, trebuie avută în vedere efectuarea unei noi evaluări pentru a determina cauza, și anume fie administrarea de ambrisentan, fie o insuficiență cardiacă preexistentă, și posibila necesitate de a administra un tratament specific sau de a întrerupe tratamentul cu ambrisentan. Incidența edemelor periferice a fost crescută atunci când ambrisentan a fost administrat în asociere cu tadalafil (frecvența de apariție a acestei

reacții adverse fiind de 45%), comparativ cu incidența edemelor periferice în cazul administrării ambrisentan și tadalafil ca monoterapie (38% și, respectiv, 28%). Incidența maximă a edemelor periferice a apărut în timpul primei luni de la inițierea tratamentului.

#### Femei aflate la vârsta fertilă

Tratamentul cu Volibris nu trebuie inițiat la femeile de vârstă fertilă, decât în cazurile în care rezultatul testului de sarcină efectuat înainte de inițierea tratamentului este negativ și dacă sunt folosite metode contraceptive eficiente. Dacă există orice dubiu asupra metodei contraceptive ce trebuie urmată de către o anumită pacientă, trebuie luată în considerare efectuarea unui consult ginecologic. În timpul tratamentului cu ambrisentan se recomandă efectuarea lunară a testelor de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.6).

#### Boală pulmonară veno-ocluzivă

La pacienții cu boală pulmonară veno-ocluzivă cărora li s-au administrat medicamente vasodilatatoare, ca de exemplu ARE, au fost raportate cazuri de edem pulmonar. Prin urmare, dacă pacienții cu HTAP dezvoltă edem pulmonar acut când li se administrează ambrisentan, trebuie luată în considerare posibilitatea apariției bolii pulmonare veno-ocluzive.

#### Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Pacienții care primesc tratament cu ambrisentan trebuie monitorizați atent când încep tratamentul cu rifampicină (vezi pct. 4.5 și 5.2).

#### Excipienți

##### *Volibris 2,5 mg, 5 mg și 10 mg comprimate filmate*

##### *Lactoză*

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

##### *Lecitină (soia)*

Acest medicament conține lecitină derivată din soia. Ambrisentan nu trebuie utilizat dacă un pacient este hipersensibil la soia (vezi pct. 4.3).

##### *Sodiu*

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic “nu conține sodiu”.

##### *Volibris 5 mg și 10 mg comprimate filmate*

##### *Lac de aluminiu roșu allura AC*

Acest medicament colorantul azoic lac de aluminiu roșu allura AC (E129), care poate determina reacții alergice.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

În cadrul studiilor non-clinice efectuate *in vitro* și *in vivo*, ambrisentanul nu inhibă și nici nu induce enzimele implicate în fazele I sau II ale metabolizării medicamentului, la concentrații relevante clinic, sugerând prin aceasta un potențial scăzut de afectare a profilului medicamentelor care sunt metabolizate pe aceste căi.

Potențialul ambrisentanului de a induce activitatea CYP3A4 a fost studiat la voluntari sănătoși; rezultatele sugerează absența efectului inductor al ambrisentanului asupra izoenzimei CYP3A4.

#### Ciclosporină A

Administrarea ambrisentan la starea de echilibru concomitent cu ciclosporină A, a determinat o creștere de 2 ori a expunerii la ambrisentan la voluntari sănătoși. Aceasta se poate datora inhibării de către ciclosporina A a transportorilor și a enzimelor metabolice implicate în farmacocinetica ambrisentan. De aceea, când este administrată concomitent cu ciclosporina A la pacienți adulți sau la copii și adolescenți cu greutatea corporală  $\geq 50$  kg, doza de ambrisentan trebuie să fie limitată la 5 mg în priză unică zilnică, iar în cazul copiilor și adolescenților cu greutatea cuprinsă între  $\geq 20$  kg și  $< 50$  kg, aceasta trebuie limitată la 2,5 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2). Doze multiple de ambrisentan nu au niciun efect asupra expunerii la ciclosporină A, și nu este justificată nicio ajustare a dozei de ciclosporină A.

### Rifampicină

Administrarea concomitentă de rifampicină (un inhibitor a polipeptidei transportoare a anionilor organici [OATP - *Organic Anion Transporting Polypeptide*], un inductor puternic al CYP3A și 2C19 și inductor al gpP și uridin-difosfo-glucuronoziltransferazelor [UGT]) a fost asociată cu o creștere tranzitorie (de aproximativ 2 ori) a expunerii la ambrisentan în urma administrării dozelor inițiale la voluntari sănătoși. Cu toate acestea, până în ziua 8, administrarea la starea de echilibru a rifampicinei nu a avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la ambrisentan. Pacienții cărora li se administrează tratament cu ambrisentan trebuie monitorizați atent când inițiază tratamentul cu rifampicină (vezi pct. 4.4 și 5.2).

### Inhibitori de fosfodiesterază

Administrarea concomitentă de ambrisentan și un inhibitor de fosfodiesterază, fie sildenafil sau tadalafil (amândouă substrat pentru CYP3A4) la voluntari sănătoși, nu a afectat semnificativ farmacocinetica inhibitorilor de fosfodiesterază sau a ambrisentanului (vezi pct. 5.2).

### Alte tratamente pentru HTAP

Eficacitatea și siguranța ambrisentan, administrat concomitent cu alte tratamente pentru HTAP (de ex. prostanoidi și stimulatori ai guanilat ciclazei solubile), nu a fost studiată în mod specific în studii clinice controlate efectuate la pacienți cu HTAP (vezi pct. 5.1). Pe baza datelor cunoscute de metabolizare, nu sunt anticipate interacțiuni specifice între ambrisentan și stimulatorii guanilat ciclazei solubile sau prostanoidii (vezi pct. 5.2). Cu toate acestea, nu au fost efectuate studii specifice privind interacțiunile cu aceste medicamente. Prin urmare, se recomandă precauție în cazul administrării concomitente.

### Contraceptive orale

Într-un studiu clinic la voluntari sănătoși, administrarea ambrisentan 10 mg o dată pe zi, până la starea de saturație, nu a afectat semnificativ farmacocinetica de doză unică a etinilestradiol și noretindronă, componentele unui contraceptiv oral combinat (vezi pct. 5.2). Pe baza acestui studiu farmacocinetic, nu este de așteptat ca ambrisentan să modifice semnificativ expunerea la contraceptive pe bază de estrogen sau progesteron.

### Warfarină

Ambrisentanul nu a prezentat efecte asupra farmacocineticii la starea de echilibru și asupra activității anticoagulante a warfarinei în cadrul unui studiu efectuat la voluntari sănătoși (vezi pct. 5.2). De asemenea, nici warfarina nu a prezentat efecte semnificative clinic asupra farmacocineticii ambrisentanului. În plus, la pacienți, ambrisentan nu a prezentat nici un efect global asupra dozei săptămânale de anticoagulant de tip warfarinic, asupra timpului de protrombină (PT) și a raportului normalizat internațional (INR).

### Ketoconazol

Administrarea la starea de echilibru de ketoconazol (un inhibitor puternic al CYP3A4) nu a determinat o creștere semnificativă clinic a expunerii la ambrisentan (vezi pct. 5.2).

#### Efectul ambrisentan asupra transportorilor xenobiotici

*In vitro*, ambrisentanul nu are efect inhibitor asupra transportorilor de origine umană la concentrații relevante din punct de vedere clinic, incluzând glicoproteina P (gpP), proteina rezistenței în cancerul de sân (BCRP – *Breast Cancer Resistance Protein*), forma 2 a proteinei de rezistență medicamentoasă multiplă (MRP2 - *Multidrug Resistance related Protein 2*), pompa de eflux a sărurilor biliare (BSEP - *Bile Salt Export Pump*), polipeptidele transportoare ale anionilor organici (OATP1B1 și OATP1B3) și polipeptida co-transportoare a taurocolatului dependentă de sodiu (NTCP - *Sodium-dependent Taurocholate Co-transporting Polypeptide*).

Ambrisentan este un substrat pentru efluxul mediat de gpP.

De asemenea, studiile efectuate *in vitro* pe hepatocite de șobolani au arătat că ambrisentanul nu a indus expresia proteinelor gpP, BSEP sau MRP2.

Administrarea de ambrisentan până la atingerea stării de echilibru la voluntari sănătoși nu a avut efecte relevante clinic asupra farmacocineticii digoxinei administrată în doză unică, un substrat pentru gpP (vezi pct. 5.2).

#### Copii și adolescenți

Studiile privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femei aflate la vârsta fertilă

Tratamentul cu ambrisentan nu trebuie inițiat la femeile aflate la vârsta fertilă, decât în cazurile în care rezultatul testului de sarcină efectuat înainte de inițierea tratamentului este negativ și dacă sunt folosite metode contraceptive eficiente. În timpul tratamentului cu ambrisentan se recomandă efectuarea lunară a testelor de sarcină.

#### Sarcina

Ambrisentan este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Studiile la animale au evidențiat că ambrisentan este teratogen. Nu există experiență la om.

Femeile care primesc tratament cu ambrisentan trebuie informate asupra riscului de afectare a fătului și trebuie inițiate tratamente alternative în cazul în care apare sarcina (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.3).

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ambrisentanul se excretă în laptele matern. Excreția ambrisentanului în lapte nu a fost studiată la animale. Prin urmare, alăptarea este contraindicată la pacientele care primesc tratament cu ambrisentan (vezi pct. 4.3).

#### Fertilitatea masculină

Administrarea cronică de ARE, inclusiv ambrisentan, a fost asociată cu dezvoltarea atrofiei tubulare testiculare la animale (vezi pct. 5.3). Cu toate că în studiul ARIES-E nu a fost observată nicio dovadă clară a efectului dăunător al expunerii pe termen lung la ambrisentan asupra numărului de spermatozoizi, administrarea cronică de ambrisentan a fost asociată cu modificări ale markerilor spermatogenezei. Au fost observate scăderea concentrației plasmatice de inhibină B, precum și creșterea concentrației plasmatice de FSH. La om, nu se cunoaște efectul asupra fertilității masculine,



dar nu poate fi exclusă o afectare a spermatogenezei. În studiile clinice, administrarea cronică de ambrisentan nu a fost asociată cu modificări ale testosteronului plasmatic.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ambrisentan are influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Trebuie avute în vedere starea clinică a pacientului și profilul reacțiilor adverse al ambrisentan (cum sunt hipotensiune arterială, amețeală, astenie, oboseală) atunci când se ia în considerare capacitatea pacientului de a realiza activități care necesită judecată și abilități motorii sau cognitive (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie să fie avertizați despre cum ar putea să fie afectați de ambrisentan înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Edemele periferice (37%) și cefaleea (28%) au fost cele mai frecvente reacții adverse observate în urma administrării ambrisentan. Doza mai mare (10 mg) a fost asociată cu o incidență mai mare a acestor reacții adverse, iar edemele periferice au avut tendința de a fi mai severe la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  ani în studiile clinice pe termen scurt (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse grave asociate cu utilizarea ambrisentan includ anemia (valori scăzute ale hemoglobinei, valori scăzute ale hematocritului) și toxicitatea hepatică.

Administrarea ARE, inclusiv ambrisentan, a fost asociată cu reduceri ale valorilor hemoglobinei și hematocritului. Majoritatea acestor reduceri au fost observate pe parcursul primelor 4 săptămâni de tratament, și în general, valorile hemoglobinei s-au normalizat ulterior (vezi pct. 4.4).

La administrarea de ambrisentan au fost observate creșteri ale valorilor serice ale enzimelor hepatice (2%), afectare hepatică și hepatită autoimună (inclusiv exacerbarea bolii preexistente) (vezi pct. 4.4 și 5.5).

##### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Frecvențele reacțiilor adverse sunt definite ca: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cazul reacțiilor adverse dependente de doză, categoria de frecvență reflectă doza mai mare de ambrisentan. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasa de aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacția adversă
Tulburări hematologice și limfatică	Foarte frecvente	Anemie (hemoglobinemie scăzută, hematocrit scăzut) <sup>1</sup>
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Reacții de hipersensibilitate (de exemplu angioedem, erupție cutanată tranzitorie, prurit)
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee (inclusiv dureri sinusale, migrenă) <sup>2</sup> , amețeală
Tulburări oculare	Frecvente	Vedere încețoșată, afectare a vederii
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Tinitus <sup>3</sup>
	Mai puțin frecvente	Pierdere bruscă a auzului <sup>3</sup>
Tulburări cardiace	Foarte frecvente	Palpitații
	Frecvente	Insuficiență cardiacă <sup>4</sup>
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Hiperemie facială tranzitorie <sup>5</sup>
	Frecvente	Hipotensiune arterială, sincopă

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Dispnee <sup>6</sup> , congestie a căilor respiratorii superioare (de exemplu congestie nazală, congestie la nivelul sinusurilor) <sup>7</sup> , rinofaringită <sup>7</sup>
	Frecvente	Epistaxis, rinită <sup>7</sup> , sinuzită <sup>7</sup>
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață, diaree, vărsături <sup>5</sup>
	Frecvente	Dureri abdominale, constipație
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Valori serice crescute ale transaminazelor hepatice
	Mai puțin frecvente	Afecțiuni hepatice (vezi pct. 4.4), hepatită autoimună (vezi pct. 4.4)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie <sup>8</sup>
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Edeme periferice, retenție lichidiană, durere toracică/disconfort toracic <sup>5</sup> , oboseală
	Frecvente	Astenie

<sup>1</sup> Vezi secțiunea “*Descrierea reacțiilor adverse selectate*”

<sup>2</sup> Frecvența cefaleei a fost mai mare în cazul administrării de ambrisentan 10 mg.

<sup>3</sup> Cazurile au fost observate numai în cadrul unui studiu clinic controlat cu placebo, în care ambrisentan a fost administrat în asociere cu tadalafil.

<sup>4</sup> Cele mai multe cazuri raportate de insuficiență cardiacă au fost asociate cu retenție hidrică în organism.

<sup>5</sup> Frecvențele au fost observate într-un studiu clinic controlat cu placebo, în care ambrisentan a fost administrat în asociere cu tadalafil. La administrarea ambrisentan în monoterapie a fost observată o incidență mai scăzută.

<sup>6</sup> La scurt timp după începerea tratamentului cu ambrisentan au fost raportate cazuri de agravare a dispneei cu etiologie neclară.

<sup>7</sup> Incidența congestiei nazale a fost dependentă de doză pe parcursul tratamentului cu ambrisentan.

<sup>8</sup> Erupția cutanată tranzitorie include erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată generalizată, erupție papulară și erupție pruriginoasă.

## Descrierea reacțiilor adverse selectate

### Scăderea valorilor hemoglobinei

În perioada ulterioară punerii pe piață, au fost raportate cazuri de anemie care au necesitat transfuzii de sânge (vezi pct. 4.4). Frecvența scăderii hemoglobinei (anemia) a fost mai mare în cazul administrării de ambrisentan 10 mg. Pe parcursul studiilor clinice de fază 3 controlate placebo, cu durata de 12 săptămâni, concentrațiile medii ale hemoglobinei au scăzut în cadrul grupurilor de pacienți care au primit tratament cu ambrisentan, iar aceste reduceri au putut fi depistate încă din săptămâna 4 (-0,83 g/dl); modificările apărute față de valorile înregistrate inițial, au părut a se stabiliza, în medie, în următoarele 8 săptămâni. În total, 17 pacienți (6,5%) din cadrul grupurilor care au primit tratament cu ambrisentan au prezentat reduceri ale hemoglobinei cu  $\geq 15\%$  față de valorile inițiale și acestea au fost mai mici decât limita inferioară a valorilor normale.

### Copii și adolescenți

Siguranța utilizării ambrisentan la copii și adolescenți cu HTAP și vârsta de 8 până la sub 18 ani a fost evaluată la 41 de pacienți care au fost tratați cu ambrisentan în doză de 2,5 mg sau 5 mg (grupul cu doză redusă) administrată zilnic în priză unică sau cu ambrisentan în doză unică de 2,5 mg sau 5 mg zilnic, crescută la 5 mg, 7,5 mg sau 10 mg în funcție de greutatea corporală (grupul cu doză crescută), în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente pentru HTAP, pe o perioadă de 24 de săptămâni, în cadrul unui studiu de fază 2b deschis. Siguranța a fost evaluată suplimentar într-un studiu de extensie pe termen lung, efectuat la 38 dintre cei 41 de subiecți. Reacțiile adverse observate și considerate a fi corelate cu administrarea ambrisentan au fost consecvente cu cele observate în studiile controlate efectuate la pacienți adulți, cele mai frecvente reacții înregistrate fiind cefaleea (15%, la 6/41 subiecți pe parcursul celor 24 de săptămâni ale studiului clinic de fază 2b deschis și 8%, la 3/38 subiecți pe parcursul studiului de extensie pe termen lung) și congestia nazală (7%, la 3/41 subiecți pe parcursul celor 24 de săptămâni ale studiului clinic de fază 2b deschis).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

La voluntarii sănătoși, dozele unice de 50 și 100 mg (de 5 până la 10 ori doza maximă recomandată) au fost asociate cu cefalee, eritem facial tranzitoriu, amețeli, greață și congestie nazală.

Datorită mecanismului său de acțiune, un supradozaj cu ambrisentan ar putea determina hipotensiune arterială (vezi pct. 5.3). În caz de hipotensiune arterială marcată, pot fi necesare măsuri active de susținere cardiovasculară. Nu este disponibil niciun antidot.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Antihipertensive, alte antihipertensive, codul ATC: C02KX02

#### Mecanism de acțiune

Ambrisentan este un antagonist al receptorilor de endotelină (ARE), activ pe cale orală, care face parte din clasa acizilor propanoici, selectiv pentru receptorul endotelinei A (ET<sub>A</sub>). Endotelina joacă un rol foarte important în fiziopatologia HTAP.

Ambrisentan este un antagonist ET<sub>A</sub> (de aproximativ 4000 de ori mai selectiv pentru ET<sub>A</sub> decât pentru ET<sub>B</sub>). Ambrisentanul blochează subtipul de receptor ET<sub>A</sub>, localizat predominant pe suprafața celulelor musculare netede de la nivel vascular și a miocitelor cardiace. Aceasta previne activarea mediată de către endotelină a sistemului de mesageri secundari care determină vasoconstricție și proliferarea celulelor musculare netede. Selectivitatea acțiunii ambrisentanului asupra receptorului ET<sub>A</sub> comparativ cu ET<sub>B</sub> este de așteptat să păstreze producția de substanțe vasodilatatoare cum sunt oxidul nitric și prostaciclina, mediată de receptorul ET<sub>B</sub>.

#### Eficacitate clinică și siguranță

Au fost efectuate două studii pivot, randomizate, dublu-orb, multicentrice, controlate cu placebo, de fază 3 (ARIES-1 și ARIES-2). ARIES-1 a inclus 201 pacienți și a comparat ambrisentan administrat în doze de 5 mg și 10 mg cu placebo. ARIES-2 a inclus 192 pacienți și a comparat ambrisentan administrat în doze de 2,5 mg și 5 mg cu placebo. În ambele studii, ambrisentan a fost adăugat la medicamentele pre-existente suportive/de fond, care ar fi putut conține o combinație de digoxină,

anticoagulante, diuretice, oxigen și vasodilatatoare (blocante ale canalelor de calciu, inhibitori ai ECA). Pacienții incluși aveau HTAP idiopatică sau HTAP asociată cu boli de țesut conjunctiv (HTAP-BTC). Majoritatea pacienților aveau simptome aparținând clasei funcționale II (38,4%) sau clasei funcționale III (55,0%) - conform clasificării OMS. Au fost excluși pacienții cu boală hepatică pre-existentă (ciroză sau transaminaze crescute semnificativ clinic) și pacienții care utilizau alte tratamente țintă pentru HTAP (cum sunt prostanoidale). În aceste studii nu au fost evaluați parametrii hemodinamici.

Criteriul final principal de evaluare definit pentru studiile de fază 3 a fost ameliorarea capacității de efort, evaluată prin modificarea față de valorile inițiale a distanței parcurse în mers în 6 minute (DPM6), după 12 săptămâni de tratament. În ambele studii, tratamentul cu ambrisentan a determinat o ameliorare semnificativă a DPM6, pentru fiecare doză de ambrisentan.

În studiile ARIES-1, respectiv ARIES-2, îmbunătățirea DPM6 ajustată în funcție de placebo în săptămâna 12, comparativ cu valorile inițiale, a fost în medie de 30,6 m (ÎI 95%: 2,9 până la 58,3;  $p = 0,008$ ) și 59,4 m (ÎI 95%: 29,6 până la 89,3;  $p < 0,001$ ), în cadrul grupului tratat cu doza de 5 mg. În studiul ARIES-1, îmbunătățirea DPM6 ajustată în funcție de placebo în săptămâna 12, a fost în medie de 51,4 m (ÎI 95%: 26,6 până la 76,2;  $p < 0,001$ ) în cadrul grupului care a primit doza de 10 mg.

A fost efectuată o analiză combinată pre-specificată a studiilor de fază 3 (ARIES-C). Îmbunătățirea DPM6 ajustată în funcție de placebo, a fost în medie de 44,6 m (ÎI 95%: 24,3 până la 64,9;  $p < 0,001$ ) în cadrul grupului care a primit doza de 5 mg și de 52,5 m (ÎI 95%: 28,8 până la 76,2;  $p < 0,001$ ) în cadrul grupului care a primit doza de 10 mg.

În studiul ARIES-2 (grupul care a primit doze combinate), ambrisentan a întârziat semnificativ agravarea clinică a HTAP comparativ cu placebo ( $p < 0,001$ ), indicele de risc demonstrând o reducere de 80% (ÎI 95%: 47% până la 92%). Criteriile de evaluare au inclus: decesul, transplantul pulmonar, spitalizarea pentru HTAP, septostomie atrială, adăugarea altor medicamente pentru tratamentul HTAP și criteriile de retragere prematură. La grupul care a primit doză combinată a fost observată o creștere semnificativă statistic ( $3,41 \pm 6,96$ ) pe scala de funcționare fizică a Testului de Sănătate SF-36 comparativ cu placebo ( $-0,20 \pm 8,14$ ,  $p = 0,005$ ). Tratamentul cu ambrisentan a determinat o îmbunătățire semnificativă statistic a dispneei evaluată prin Indexul Borg al Dispneei (IBD) în săptămâna 12 (IBD ajustat în funcție de placebo de -1,1 (ÎI 95%: -1,8 până la -0,4;  $p = 0,019$ ; grupul care a primit doză combinată)).

#### *Date provenite din studii pe termen lung*

Pacienții înrolați în studiile ARIES-1 și 2 au fost considerați eligibili pentru includerea într-un studiu de extensie deschisă pe termen lung, ARIES-E ( $n = 383$ ). Expunerea medie cumulată a fost de aproximativ  $145 \pm 80$  săptămâni, iar expunerea maximă a fost de aproximativ 295 săptămâni. Criteriile finale principale ale acestui studiu au fost incidența și severitatea reacțiilor adverse asociate cu expunerea pe termen lung la ambrisentan, incluzând teste serice pentru funcția hepatică. Rezultatele referitoare la siguranță obținute în urma expunerii pe termen lung la ambrisentan în acest studiu au fost, în general, comparabile cu cele obținute în studiile controlate cu placebo cu durata de 12 săptămâni.

Probabilitatea de supraviețuire observată în cazul pacienților cărora li s-a administrat ambrisentan (grupul care a utilizat ambrisentan în doză combinată) a fost de 93% la 1 an, 85% la 2 ani și 79% la 3 ani.

Într-un studiu deschis (AMB222), ambrisentan a fost administrat la 36 pacienți pentru a evalua incidența creșterii concentrațiilor serice ale transaminazelor la pacienții care întrerupseseră anterior un tratament cu un alt ARE din cauza anomaliilor valorilor transaminazelor. Pe parcursul tratamentului cu ambrisentan cu durata medie de 53 săptămâni, niciunul dintre pacienții incluși nu a prezentat o concentrație serică confirmată a  $ALT > 3 \times LSN$ , care să necesite întreruperea definitivă a tratamentului. În această perioadă, cincizeci la sută dintre pacienți au crescut doza de ambrisentan de la 5 mg la 10 mg.

Incidența cumulată a valorilor anormale ale transaminazelor serice  $>3 \times \text{LSN}$ , în toate studiile de fază 2 și 3 (inclusiv extensiile deschise corespunzătoare) a fost de 17 din 483 de pacienți pentru o durată de expunere medie de 79,5 săptămâni. Aceasta este o rată de 2,3 evenimente la 100 pacienți-ani de expunere la ambrisentan. În cadrul studiului de extensie deschisă pe termen lung, ARIES-E, riscul de creștere la 2 ani a aminotransferazelor serice  $>3 \times \text{LSN}$  la pacienții tratați cu ambrisentan a fost de 3,9%.

#### Alte informații clinice

Într-un studiu clinic de fază 2 (AMB220) efectuat la pacienți ( $n=29$ ) cu HTAP, a fost observată o ameliorare a parametrilor hemodinamici după 12 săptămâni de tratament. Tratamentul cu ambrisentan a determinat o creștere a indexului cardiac mediu, o scădere a presiunii arteriale pulmonare medii și o scădere a rezistenței vasculare pulmonare medii.

În timpul tratamentului cu ambrisentan, a fost raportată scăderea tensiunii arteriale sistolice și a tensiunii arteriale diastolice. În studiile clinice controlate cu placebo cu durată de 12 săptămâni, scăderea medie a tensiunii arteriale sistolice și diastolice, de la valorile inițiale până la terminarea tratamentului, a fost de 3 mm Hg și, respectiv, 4,2 mm Hg. În cadrul studiului de extensie deschisă pe termen lung, ARIES-E, scăderea medie a tensiunii arteriale sistolice și diastolice a persistat până la 4 ani de tratament cu ambrisentan.

Niciun efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii ambrisentanului sau sildenafilului nu a fost observat în cadrul unui studiu privind interacțiunile efectuat la voluntari sănătoși, iar asocierea a fost bine tolerată. În studiile ARIES-E și AMB222, 22 pacienți (5,7%), respectiv 17 pacienți (47%) au primit tratament concomitent cu ambrisentan și sildenafil. În cazul acestor pacienți nu au fost identificate alte probleme de siguranță.

#### Eficacitatea clinică în cazul asocierii cu tadalafil

A fost efectuat un studiu clinic de fază 3, multicentric, dublu-orb, cu comparator activ, bazat pe evenimente (AMB112565/AMBITION) pentru a evalua eficacitatea asocierii inițiale de ambrisentan cu tadalafil versus administrarea în monoterapie fie a ambrisentan, fie a tadalafil, la 500 de pacienți cu HTAP la care nu se administrase tratament anterior, randomizați în raport de 2: 1: 1. La niciunul dintre pacienți nu s-a administrat doar placebo. Analiza principală a comparat rezultatele grupului la care s-a administrat asocierea de medicamente cu rezultatele cumulate ale grupurilor la care s-a administrat monoterapie. Au fost realizate, de asemenea, comparații între grupul la care s-a administrat asocierea de medicamente și grupurile individuale la care s-a administrat monoterapie. Pacienții cu anemie semnificativă, retenție lichidiană sau afecțiuni rare ale retinei au fost excluși din studiu, conform criteriilor investigatorilor. Au fost excluși, de asemenea, pacienții cu valori ale ALT și AST  $> 2 \times \text{LSN}$  la înrolarea în studiu.

La înrolarea în studiu, la 96% dintre pacienți nu fusese administrat anterior niciun tratament specific pentru HTAP, iar timpul mediu de la diagnosticare la înrolarea în studiu a fost de 22 de zile. Pacienților li s-a administrat inițial o doză de 5 mg ambrisentan și 20 mg tadalafil, doza fiind crescută la 40 mg tadalafil în săptămâna 4 și la 10 mg ambrisentan în săptămâna 8, cu excepția cazurilor în care au fost probleme de tolerabilitate. Durata mediană a tratamentului dublu-orb pentru tratamentul asociat a fost mai mare de 1,5 ani.

Criteriul primar final de evaluare a fost timpul până la prima apariție a unui eveniment de insuficiență cardiacă, definit ca:

- deces, sau
- spitalizare din cauza agravării HTAP,
- progresia bolii,
- răspuns clinic nesatisfăcător pe termen lung.

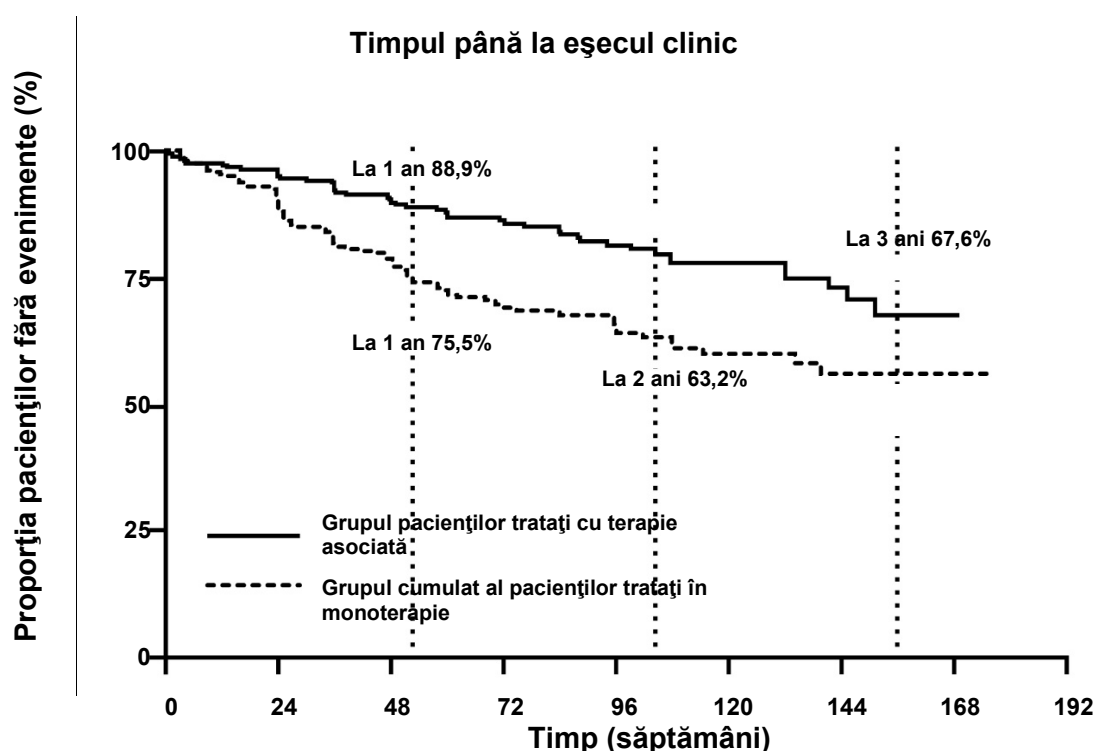
Vârsta medie pentru întreg lotul de pacienți a fost de 54 de ani (DS 15; vârste cuprinse între 18 și 75 ani). La înrolarea în studiu pacienții aveau HTAP clasa funcțională OMS II (31%) și HTAP clasa funcțională III (69%). HTAP idiopatică sau ereditară a fost cea mai frecventă etiologie la populația inclusă în studiu (56%), urmată de HTAP cauzată de tulburări ale țesutului conjunctiv (37%), HTAP

asociată cu medicamente și toxine (3%), HTAP asociată cu boală cardiacă congenitală simplă corectată (2%) și cu HIV (2%). La înrolarea în studiu pacienții cu HTAP clasele funcționale OMS II și III au avut o medie a DPM6 de 353 metri.

#### Criteriile de evaluare a rezultatelor

Tratamentul cu terapia asociată a condus la o scădere cu 50% a riscului (rata riscului [RR] 0,502; ÎI 95%: 0,348 până la 0,724; p= 0,0002) până la evaluarea finală pentru criteriul compozit final reprezentat de insuficiența cardiacă, comparativ cu rezultatul global în grupul la care s-a administrat monoterapie [Figura 1 și Tabelul 1]. Efectul tratamentului a fost observat prin scăderea cu 63% a spitalizării în cazul administrării tratamentului asociat, s-a instalat precoce și a fost stabil. Eficacitatea tratamentului asociat conform criteriului primar final de evaluare a fost constantă comparativ cu monoterapia individuală și pentru toate subgrupele de vârstă, origine etnică, regiune geografică, etiologie (HTAP idiopatică/HTAP ereditară și HTAP-BTC). Efectul a fost semnificativ pentru pacienții cu HTAP din ambele clase funcționale OMS II și III.

Figura 1



Număr la risc:	253	229	186	145	106	71	36	4
Terapie asociată:	247	209	155	108	77	49	25	5
Monoterapie, cumulat:								

Tabelul 1

	Ambrisentan + tadalafil (N= 253)	Rezultat global monoterapie (N= 247)	Monoterapie cu ambrisentan (N= 126)	Monoterapie cu tadalafil (N= 121)
<b>Timpul până la prima apariție a unui eveniment de insuficiență cardiacă (adjudecat)</b>				
Insuficiență cardiacă, nr. (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34)	34 (28)
Rata de risc (ÎI 95%)		0,502	0,477	0,528

		(0,348; 0,724)	(0,314; 0,723)	(0,338; 0,827)
Valoarea p, testul Log-rank		0,0002	0,0004	0,0045
<b>Prima apariție a unui eveniment de insuficiență cardiacă separat pe evenimente (adjudecat)</b>				
Deces (toate cauzele)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2%)	6 (5%)
Spitalizare din cauza agravării HTAP	10 (4%)	30 (12%)	18 (14%)	12 (10%)
Progresia bolii	10 (4%)	16 (6%)	12 (10%)	4 (3%)
Răspuns clinic nesatisfăcător pe termen lung	17 (7%)	23 (9%)	11 (9%)	12 (10%)
<b>Timpul până la prima spitalizare din cauza agravării HTAP (adjudecat)</b>				
Prima spitalizare, nr. (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Rata de risc (Î 95%)		0,372	0,323	0,442
Valoarea p, testul Log-rank		0,0002	<0,0001	0,0124

*Criteriile secundare finale de evaluare*

Criteriile secundare finale de evaluare testate:

Tabelul 2

Criteriile secundare finale de evaluare (modificare de la înrolare până în săptămâna 24)	Ambrisentan + tadalafil	Rezultat global monoterapie	Diferență și interval de încredere	Valoarea p
NT-proBNP (% reducere)	-67,2	-50,4	% diferență -33,8; Î 95%: -44,8, -20,7	p< 0,0001
% pacienți care au avut un răspuns clinic satisfăcător la săptămâna 24	39	29	Raportul probabilităților 1,56; Î 95%: 1,05, 2,32	p= 0,026
DPM6 (metri, modificare mediană)	49,0	23,8	22,75 m; Î 95%: 12,00; 33,50	p< 0,0001

*Fibroză pulmonară idiopatică*

A fost inițiat un studiu în care au fost incluși 492 de pacienți (ambrisentan N= 329, placebo N= 163) cu fibroză pulmonară idiopatică (FPI), dintre care 11% aveau hipertensiune pulmonară secundară (grupul 3 conform clasificării OMS), dar a fost sistat prematur în momentul în care s-a observat că principalul criteriu de evaluare a eficacității nu a putut fi întrunit (studiul (ARTEMIS-IPF). În grupul de pacienți la care s-a administrat ambrisentan au fost observate 90 de evenimente (27%) de progresie a FPI (incluzând spitalizări din cauza afecțiunilor respiratorii) sau deces, comparativ cu 28 de evenimente (17%) în grupul de pacienți la care s-a administrat placebo. Prin urmare, ambrisentan este

contraindicat pentru utilizare la pacienți cu FPI cu sau fără hipertensiune pulmonară secundară (vezi pct. 4.3).

### Copii și adolescenți

#### Studiul AMB112529

Siguranța și tolerabilitatea ambrisentan administrat o dată pe zi pe o perioadă de 24 de săptămâni au fost evaluate în cadrul unui studiu fără grup de control, deschis, efectuat la 41 de pacienți copii și adolescenți cu HTAP și vârsta de 8 până la sub 18 ani (vârsta mediană; 13 ani). Etiologia HTAP a fost: HTAP idiopatică (n= 26; 63%), HTAP congenitală persistentă în pofida corecției chirurgicale (n= 11; 27%), HTAP secundară bolii de țesut conjunctiv (n= 1; 2%) sau HTAP familială (n= 3; 7,3%). Dintre cei 11 subiecți cu afecțiuni cardiace congenitale, 9 prezentau defecte de sept ventricular, 2 prezentau defecte de sept atrial și un pacient avea persistență de canal arterial. Pacienții se încadrau în clasa funcțională OMS II (n= 32, 78%) sau clasa funcțională III (n= 9; 22%) la momentul inițierii tratamentului de studiu. La înrolarea în studiu, pacienții erau tratați cu medicamente pentru HTAP (cel mai frecvent inhibitori de PDE5 în monoterapie [n= 18; 44%], asocieri de inhibitor PDE5 cu prostanoid [n= 8; 20%] sau prostanoid în monoterapie [n= 1; 2%]) și au continuat să utilizeze tratamentul anti-HTAP respectiv pe durata studiului. Pacienții au fost împărțiți în două grupuri în funcție de dozele administrate: ambrisentan 2,5 mg sau 5 mg o dată pe zi (grupul cu doză redusă, n= 21) și ambrisentan în doză de 2,5 mg sau 5 mg o dată pe zi, crescută la 5 mg, 7,5 mg sau 10 mg în funcție de greutatea corporală (grupul cu doză crescută, n= 20). Doza a fost ajustată, în total, la 20 de pacienți din ambele grupuri la 2 săptămâni, în funcție de răspunsul clinic și tolerabilitate; 37 de pacienți au finalizat studiul; 4 pacienți s-au restras din studiu.

Nu s-a observat nicio variație corelată cu doza a efectului ambrisentan conform criteriului principal de evaluare a eficacității, reprezentat de capacitatea de efort (DPM6). Modificarea medie a DPM6 la săptămâna 24 față de valorile inițiale pentru pacienții din grupurile tratate cu doze reduse și cu doze crescute, evaluați la momentul înrolării și după 24 de săptămâni de tratament, a fost de + 55,14 m (ÎI 95%: 4,32 până la 105,95) la 18 pacienți și de + 26,25 m (ÎI 95%: -4,59 până la 57,09) la 18 pacienți. Modificarea medie a DPM6 la săptămâna 24 față de valorile inițiale pentru toți cei 36 de pacienți (ambele doze) a fost de + 40,69 m (ÎI 95%: 12,08 până la 69,31). Aceste rezultate au fost consecvente cu cele observate la adulți. În săptămâna 24, 95% și 100% dintre pacienții grupului cu doze reduse, respectiv crescute, erau stabiliți (boală în același stadiu sau boală ameliorată conform încadrării în clasele funcționale). Proportia estimată a supraviețuitorilor fără evenimente pe curba Kaplan-Meier pentru evenimentele de agravare a HTAP (deces [de orice cauză], transplant pulmonar sau spitalizare din cauza agravării HTAP sau deteriorării clinice asociate cu HTAP) la 24 de săptămâni a fost de 86% și de 85% în grupul cu doze reduse, respectiv în cel cu doze crescute.

Parametrii hemodinamici au fost măsurați la 5 pacienți (grupul cu doze reduse). Creșterea medie față de valoarea inițială a indexului cardiac a fost de + 0,94 l/min/m<sup>2</sup>, scăderea medie a presiunii arteriale pulmonare medii a fost de - 2,2 mmHg, iar scăderea medie a rezistenței vasculare pulmonare (RVP) a fost de - 277 dyn s/cm<sup>5</sup> (-3,46 mmHg/l/min).

La pacienții copii și adolescenți cu HTAP cărora li s-a administrat ambrisentan timp de 24 săptămâni, media geometrică a reducerii față de valorile inițiale a NT-pro-BNP a fost de 31% în grupul tratat cu doze reduse (2,5 mg și 5 mg) și de 28% în grupul tratat cu doze crescute (5, 7,5 și 10 mg).

#### Studiul AMB114588

Datele pe termen lung au fost obținute de la 38 dintre cei 41 pacienți copii și adolescenți cu HTAP cu vârstă de la 8 până la sub 18 ani care au fost tratați cu ambrisentan în cadrul studiului randomizat cu durată de 24 săptămâni. Majoritatea subiecților care au făcut tranziția la această extensie pe termen lung au avut HTAP idiopatică sau ereditară (68%) conform datelor de înrolare ale studiului AMB112529. Durata medie a expunerii la tratamentul (± deviația standard) cu ambrisentan a fost de aproximativ 4,0 ± 2,5 ani (interval: de la 3 luni până la 10 ani). Pacienții au putut urma un tratament suplimentar pentru HTAP, în funcție de necesitate, în cadrul extensiei pe termen lung, iar doza de ambrisentan putea fi ajustată cu creșteri de 2,5 mg. Per ansamblu, 66% dintre pacienții care au continuat în extensia studiului au rămas cu aceeași doză de ambrisentan utilizată în studiul AMB112529.



Agravarea clinică a fost definită ca deces (de orice cauză), programare pentru transplant pulmonar sau septostomie atrială, sau deteriorare a HTAP care impune spitalizarea, modificarea dozei de ambrisentan, adăugarea unui medicament anti-HTAP sau modificarea dozei unui medicament anti-HTAP administrat anterior, creșterea clasei funcționale OMS, scăderea cu 20% a valorilor DPM6 sau semne/simptome de insuficiență cardiacă dreaptă. La aceleași intervale prestabilite, un total de 71% din pacienți nu prezentau niciun simptom de agravare a HTAP, în timp ce 11 participanți (29%) din toate cele 4 grupuri au prezentat agravarea clinică a HTAP pe baza a cel puțin un criteriu, cu mai mult de 1 criteriu de evaluare indeplinit de 5 din 11 participanți (45%). Estimările Kaplan-Meier ale supraviețuirii au fost de 94,74% și 92,11% la 3 și 4 ani de la începerea tratamentului.

Modificările de la înrolarea în studiul AMB112529 până la sfârșitul studiului de extensie au arătat o creștere medie a DPM6 de  $58,4 \pm 88$  metri (îmbunătățire de 17% față de valoarea inițială) în toate grupurile.

La înrolarea în studiul AMB114588, toate cele 4 clase funcționale OMS (I, II, III și IV) au fost reprezentate de participanți, dintre care peste jumătate erau încadrați în Clasa II (n= 22; 58 %), iar restul de participanți erau încadrați în Clasa I (n=9, 24%), Clasa III (n=6; 16%), sau Clasa IV (n=1; 3%). Modificările de la înrolarea în studiul AMB112529 până la sfârșitul studiului de extensie (N=29) au arătat o îmbunătățire (45%) sau nicio modificare (55%) și nicio deteriorare, în clasa funcțională OMS, precum și o creștere medie a DPM6 de 17,0% .

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Ambrisentan se absoarbe rapid la om. După administrarea pe cale orală, concentrațiile plasmatice maxime ale ambrisentan ( $C_{max}$ ) au fost atinse, în general, după aproximativ 1,5 ore de la administrare, fie în condiții de repaus alimentar, fie după ingestia de alimente.  $C_{max}$  și aria de sub curbă a concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) cresc proporțional cu doza, pe întreg intervalul de doze terapeutice. Starea de echilibru este atinsă de obicei după 4 zile de administrare repetată.

Un studiu asupra efectului alimentelor, care a implicat administrarea de ambrisentan la voluntari sănătoși, în condiții de repaus alimentar și cu o masă bogată în lipide, a indicat că  $C_{max}$  a scăzut cu 12%, în timp ce ASC a rămas nemodificată. Această scădere a concentrației plasmatice maxime nu este semnificativă clinic și, prin urmare, ambrisentan poate fi administrat cu sau fără alimente.

### Distribuția

Ambrisentan se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice. *In vitro*, ambrisentan se leagă în medie de 98,8% de proteinele plasmatice și independent de concentrație pentru valori ale acesteia cuprinse între 0,2 și 20 micrograme/ml. Ambrisentan se leagă în principal de albumină (96,5%) și într-un procent mai mic, de glicoproteina acidă alfa<sub>1</sub>.

Ambrisentan se distribuie puțin în interiorul hematiilor, având un raport mediu sânge:plasmă de 0,57 la bărbați, respectiv 0,61 la femei.

### Metabolizarea

Ambrisentan este un antagonist al receptorilor de endotelină (ARE) non-sulfonamidic (grupa acidului propionic).

Ambrisentanul este glucuronoconjugat prin intermediul mai multor izoenzime UGT (UGT1A9S, UGT2B7S și UGT1A3S) la forma de ambrisentan glucuronoconjugat (13%). De asemenea, ambrisentanul suferă o metabolizare oxidativă, în principal sub acțiunea CYP3A4 și mai puțin sub acțiunea CYP3A5 și CYP2C19 pentru a forma 4-hidroximetil ambrisentan (21%), care este în continuare glucuronoconjugat la forma de 4-hidroximetil ambrisentan glucuronoconjugat (5%). Afinitatea de legare a 4-hidroximetil ambrisentanului pentru receptorul endotelinic uman este de 65 ori

mai scăzută comparativ cu cea a ambrisentanului. Prin urmare, la concentrațiile observate în plasmă (aproximativ 4% raportat la ambrisentanul parental), 4-hidroximetil ambrisentanul nu este de așteptat să contribuie la activitatea farmacologică a ambrisentanului.

Datele obținute *in vitro* indică faptul că ambrisentan administrat în doză de 300 μM a dus la inhibarea cu mai puțin de 50% a enzimelor UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (până la 30%) sau a enzimelor citocromului P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4 (până la 25%). *In vitro*, ambrisentanul nu are efect inhibitor asupra transportorilor de origine umană la concentrații relevante din punct de vedere clinic, incluzând gpP, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 și NTCP. Mai mult, ambrisentan nu induce expresia proteinelor MRP2, gpP sau a BSEP în hepatocitele de șobolani. Sintetizând, datele obținute *in vitro* sugerează faptul că administrarea ambrisentan în concentrații relevante clinic ( $C_{max}$  plasmatică până la 3,2 μM) nu se așteaptă să aibă un efect asupra enzimelor UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 sau a enzimelor citocromului P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 sau asupra transportului prin intermediul BSEP, BCRP, gpP, MRP2, OATP1B1/3 sau NTCP.

Efectele ambrisentan la starea de echilibru (10 mg în priză unică zilnică) asupra farmacocineticii și farmacodinamiei unei singure doze de warfarină (25 mg), măsurate prin intermediul Timpului de Protrombină (TP) și Raportului Normalizat Internațional (INR), au fost investigate la 20 de voluntari sănătoși. Ambrisentanul nu a prezentat nici un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii sau farmacodinamiei warfarinei. În mod similar, administrarea concomitentă de warfarină nu a afectat farmacocinetica ambrisentanului (vezi pct. 4.5).

Efectul administrării de sildenafil (20 mg de trei ori pe zi) timp de 7 zile asupra farmacocineticii unei singure doze de ambrisentan și efectele administrării de ambrisentan (10 mg în priză unică zilnică) timp de 7 zile asupra farmacocineticii unei singure doze de sildenafil, au fost investigate la 19 voluntari sănătoși. Cu excepția unei creșteri de 13% a  $C_{max}$  pentru sildenafil ca urmare a administrării concomitente de ambrisentan, nu au existat alte modificări ale parametrilor farmacocinetici ai sildenafilului, N-des-metil-sildenafilului și ambrisentanului. Această ușoară creștere a  $C_{max}$  a sildenafilului nu este considerată relevantă clinic (vezi pct. 4.5).

Efectele ambrisentanului la starea de echilibru (10 mg în priză unică zilnică) asupra farmacocineticii unei singure doze de tadalafil și efectele tadalafilului la starea de echilibru (40 mg în priză unică zilnică) asupra farmacocineticii unei singure doze de ambrisentan, au fost investigate la 23 voluntari sănătoși. Ambrisentanul nu a prezentat niciun efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii tadalafilului. În mod similar, administrarea concomitentă de tadalafil nu a afectat farmacocinetica ambrisentanului (vezi pct. 4.5).

Efectele administrării repetate de ketoconazol (400 mg în priză unică zilnică) asupra farmacocineticii unei singure doze de 10 mg de ambrisentan au fost investigate la 16 voluntari sănătoși. Expunerile la ambrisentan măsurate prin  $ASC_{(0-inf)}$  și  $C_{max}$  au crescut cu 35%, respectiv 20%. Această modificare a expunerii este puțin probabil să fie relevantă clinic și, prin urmare, ambrisentan poate fi administrat concomitent cu ketoconazol.

Efectele administrării repetate de ciclosporină A (100 – 150 mg de două ori pe zi) asupra farmacocineticii ambrisentan (5 mg în priză unică zilnică) la starea de echilibru și efectele administrării repetate de ambrisentan (5 mg în priză unică zilnică) asupra farmacocineticii ciclosporinei A (100 – 150 mg de două ori pe zi) la starea de echilibru, au fost investigate la voluntari sănătoși.  $C_{max}$  și  $ASC_{(0-∞)}$  ale ambrisentan au crescut (48%, respectiv 121%) în prezența dozelor multiple de ciclosporină A. Pe baza acestor modificări, atunci când se administrează concomitent cu ciclosporina A, doza de ambrisentan la pacienții adulți sau la copii și adolescenții cu greutate ≥ 50 kg trebuie să fie limitată la 5 mg în priză unică zilnică; în cazul copiilor și adolescenților cu greutatea cuprinsă între ≥ 20 și < 50 kg, doza trebuie limitată la 2,5 mg în priză unică zilnică (vezi pct. 4.2). Totuși, doze multiple de ambrisentan nu au avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la ciclosporină A, și nu este justificată nicio ajustare a dozei de ciclosporină A.

Efectele administrării acute și repetate de rifampicină (600 mg în priză unică zilnică) asupra farmacocineticii ambrisentan (10 mg în priză unică zilnică) la starea de echilibru au fost investigate la voluntari sănătoși. În urma administrării dozelor inițiale de rifampicină, a fost observată o creștere tranzitorie a  $ASC(0-\tau)$  (121% și 116% după administrarea primei doze și respectiv, a celei de a doua doze de rifampicină) probabil datorită unei inhibări a OATP mediate de rifampicină. Totuși, în urma administrării de doze multiple de rifampicină, nu s-a observat niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la ambrisentan până la ziua 8. Pacienții care primesc tratament cu ambrisentan trebuie monitorizați atent când încep tratamentul cu rifampicină (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Efectele administrării repetate de ambrisentan (10 mg) asupra farmacocineticii unei singure doze de digoxină au fost studiate la 15 voluntari sănătoși. Administrarea de doze repetate de ambrisentan a determinat creșterea ușoară a  $ASC_{0-last}$  a digoxinei și a concentrațiilor minime ale digoxinei, și o creștere de 29% a  $C_{max}$  a digoxinei. Creșterea expunerii la digoxină observată în prezența unor doze repetate de ambrisentan, nu a fost considerată relevantă clinic, și, prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei de digoxină (vezi pct. 4.5).

Efectele administrării timp de 12 zile de ambrisentan (10 mg în priză unică zilnică) asupra farmacocineticii unei singure doze de contraceptiv oral conținând etinilestradiol (35  $\mu$ g) și noretindronă (1 mg), au fost studiate la voluntari sănătoși de sex feminin. Valorile medii plasmatice ale  $C_{max}$  și  $ASC(0-\infty)$  au fost ușor scăzute pentru etinilestradiol (8% și respectiv 4%) și ușor crescute pentru noretindronă (13% și respectiv 14%). Aceste modificări în expunerea la etinilestradiol sau noretindronă au fost mici și este puțin probabil să fie semnificative clinic (vezi pct. 4.5).

### Eliminarea

Ambrisentan și metaboliții săi sunt eliminați în principal pe cale biliară, după metabolizare hepatică și/sau extra-hepatică. După administrare orală, aproximativ 22% din doza administrată se regăsește în urină, din care 3,3% este reprezentat de ambrisentan nemodificat. La om, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare variază între 13,6 și 16,5 ore.

### Grupuri speciale de pacienți

#### Adulți (sex, vârstă)

Pe baza rezultatelor unei analize farmacocinetice populaționale efectuată la voluntari sănătoși și la pacienți cu HTAP, farmacocinetica ambrisentanului nu a fost influențată semnificativ de sex sau vârstă (vezi pct. 4.2).

#### Copii și adolescenți

Datele farmacocinetice disponibile de la copii și adolescenți sunt limitate. Farmacocinetica a fost studiată la copii și adolescenți cu vârsta de 8 până la sub 18 ani într-un singur studiu clinic (AMB112529).

Farmacocinetica ambrisentanului după administrarea pe cale orală la subiecți cu HTAP și vârsta de 8 până la sub 18 ani a fost în general comparabilă cu cea observată la adulți, după ajustarea în funcție de greutatea corporală. Expunerile la starea de echilibru ( $ASC_{se}$ ) derivate din modelul farmacocinetic, la copiii și adolescenții din toate grupele de greutate corporală cărora li s-au administrat doze reduse și doze crescute s-au situat în intervalul delimitat de a 5-a și a 95-a percentilă a expunerii grupurilor anterioare de adulți la doza redusă (5 mg) și, respectiv, la doza crescută (10 mg).

#### Insuficiența renală

Metabolizarea sau eliminarea (clearance) renală a ambrisentanului nu sunt semnificative. Într-o analiză farmacocinetică populațională, clearance-ul creatininei a fost descoperit a fi o co-variantă semnificativă statistic care afectează clearance-ul oral al ambrisentanului. Amplitudinea scăderii clearance-ului oral este modestă (20 – 40%) la pacienții cu insuficiență renală moderată și, prin urmare, este puțin probabil să aibă vreo relevanță clinică. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală severă trebuie luate măsuri de precauție (vezi pct. 4.2).

### Insuficiența hepatică

Principalele căi de metabolizare ale ambrisentanului sunt glucuronoconjugarea și oxidarea, cu eliminarea ulterioară pe cale biliară, astfel încât ar putea fi de așteptat ca insuficiența hepatică să crească expunerea ( $C_{max}$  și ASC) la ambrisentan. Într-o analiză farmacocinetică populațională, s-a demonstrat că scăderea clearance-ului oral a fost corelată cu o creștere a concentrațiilor plasmatice de bilirubină. Cu toate acestea, amplitudinea efectului bilirubinei este minoră (comparativ cu un pacient standard cu o concentrație a bilirubinei de 0,6 mg/dl, un pacient cu o concentrație mare a bilirubinei de 4,5 mg/dl ar avea un clearance oral al ambrisentanului cu aproximativ 30% mai scăzut).

Farmacocinetica ambrisentanului la pacienții cu insuficiență hepatică (cu sau fără ciroză hepatică) nu a fost studiată. Prin urmare, tratamentul cu ambrisentan nu trebuie inițiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau cu valori ale transaminazelor hepatice crescute ( $> 3 \times$  LSN) semnificativ clinic (vezi pct. 4.3 și 4.4).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datorită efectului farmacologic primar de clasă, o doză unică mare de ambrisentan (de exemplu o supradoză) poate scădea tensiunea arterială și poate determina hipotensiune arterială și simptome legate de vasodilatație.

Ambrisentan nu s-a dovedit a avea un efect inhibitor al transportului acizilor biliari sau un efect hepatotoxic evident.

La rozătoare, după administrarea cronică de ambrisentan la valori de expuneri mai mici decât dozele terapeutice utilizate la om, s-au observat inflamație și modificări ale epitelului cavității nazale. La câini, au fost observate răspunsuri de natură inflamatorie de intensitate mică, în urma administrării cronice de ambrisentan în doze mari, la expuneri de 20 de ori mai mari decât cele observate la pacienții umani.

În cavitatea nazală a șobolanilor tratați cu ambrisentan s-a observat hiperplazia osoasă a cornetelor etmoidale, la valori de expunere de 3 ori mai mari decât ASC clinică. Hiperplazia osului nazal nu a fost observată la administrarea ambrisentan la șoareci sau câini. La șobolan, hiperplazia osoasă a cornetelor etmoidale este recunoscută ca o consecință a inflamației nazale, pe baza experienței cu alte substanțe.

Ambrisentan a avut efect clastogen atunci când a fost testat în concentrații mari pe celule de mamifere *in vitro*. Ambrisentan nu a prezentat efecte mutagene la bacterii și nici genotoxicitate la rozătoare în două studii *in vivo*.

Nu au existat dovezi ale potențialului carcinogen în urma administrării orale în cadrul unor studii cu durată de 2 ani, efectuate la șobolani și șoareci. A fost observată o ușoară creștere a incidenței fibroadenomului mamar, o tumoră benignă, la șobolanii masculi doar în urma administrării celei mai mari doze. Expunerea sistemică la ambrisentan la șobolanii masculi pentru această doză (pe baza ASC la starea de echilibru) a fost de 6 ori mai mare decât cea obținută cu doza clinică de 10 mg/zi.

S-a observat atrofie testiculară tubulară, asociată ocazional cu aspermie, în cadrul unor studii de toxicitate și fertilitate, efectuate cu doze orale repetate, fără marjă de siguranță, la masculii de șobolani și șoareci. Modificările testiculare nu au fost întotdeauna complet reversibile în timpul perioadelor de evaluare fără tratament. Cu toate acestea, nu s-au observat modificări testiculare în cadrul studiilor efectuate la câini, cu o durată a expunerii de până la 39 săptămâni și un nivel de expunere de 35 ori mai mare decât cel observat la om, pe baza ASC. La șobolanii masculi, nu s-a observat niciun efect al ambrisentan asupra motilității spermei în cazul tuturor dozelor testate (până la 300 mg/kg și zi). S-a observat o ușoară scădere ( $< 10\%$ ) a procentului de spermă normală din punct de vedere morfologic în urma administrării dozelor de 300 mg/kg și zi, dar aceasta nu a fost observată în cazul dozelor de 100 mg/kg și zi (expunere  $> 9$  ori decât expunerea clinică în cazul dozei de 10 mg/zi). La om, nu se cunoaște efectul ambrisentanului asupra fertilității masculine.

S-a evidențiat că ambrisentanul are efect teratogen la șobolani și iepuri. Anomaliile ale mandibulei, limbii și/sau palatului au fost observate la toate dozele testate. În plus, în cadrul studiului efectuat la șobolani a fost observată o incidență crescută a defectelor septale interventriculare, defectelor trunchiurilor vasculare, anomaliilor tiroidei și timusului, osificării bazi-sfenoidale și localizarea arterei ombilicale în partea stângă a vezicii urinare în loc de localizare pe partea dreaptă. Efectul teratogen este suspiciat a fi un efect de clasă al ARE.

Administrarea ambrisentanului la femele de șobolan aflate în faze târzii ale gestației sau care alăptează a determinat reacții adverse asupra comportamentului matern, scăderea ratei de supraviețuire a puilor și scăderea capacității de reproducere a descendenților (cu observarea unor fragmente mici la necropsie), la o expunere de 3 ori ASC la doza maximă recomandată la om.

La șobolanii tineri la care s-a administrat ambrisentan pe cale orală o dată pe zi în perioada postnatală începând din ziua 7 până în ziua 26, 36 sau 62 (corespunzând perioadei neonatale până la adolescența târzie la om), s-a observat o scădere a greutateii creierului (-3% până la -8%), fără modificări morfologice sau neurocomportamentale, ulterior apariției zgomotelor respiratorii, apneei și hipoxiei. Aceste efecte au apărut la valori ASC de 1,8 până la 7 ori mai mari decât expunerea pediatrică la om la doza de 10 mg. Într-un alt studiu, atunci când au fost tratați șobolani cu vârsta de 5 săptămâni (corespunzând unei vârste de aproximativ 8 ani la om), scăderea greutateii creierului a fost observată numai la administrarea unei doze foarte mari și doar la masculi. Datele non-clinice disponibile nu permit determinarea relevanței clinice a acestei constatări la copiii cu vârsta mai mică de 8 ani.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu

Lactoză monohidrat  
Celuloză microcristalină  
Croscarmeloză sodică  
Stearat de magneziu

#### Film

##### *Volibris 2,5 mg comprimate filmate*

Alcool polivinilic  
Talc  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol  
Lecitină din soia (E322)

##### *Volibris 5 mg și 10 mg comprimate filmate*

Alcool polivinilic  
Talc  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol  
Lecitină din soia (E322)  
Lac de aluminiu roșu allura AC (E129)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

#### Volibris 2,5 mg comprimate filmate

2 ani

#### Volibris 5 mg și 10 mg comprimate filmate

5 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

#### Volibris 2,5 mg comprimate filmate

Flacoane albe opace din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), prevăzute cu capace din polipropilenă cu sistem de închidere securizat pentru copii, sigilate cu folie termosudată cu o față de polietilenă. Fiecare flacon conține 30 de comprimate filmate.

#### Volibris 5 mg și 10 mg comprimate filmate

Blistere din PVC/PVDC/folie de aluminiu.

Cutii cu un blister cu doze unitare cu 10 x 1 sau 30 x 1 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

#### Volibris 2,5 mg comprimate filmate

EU/1/08/451/005

#### Volibris 5 mg comprimate filmate

EU/1/08/451/001

EU/1/08/451/002

#### Volibris 10 mg comprimate filmate

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

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 21 Aprilie 2008

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 14 Ianuarie 2013

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE  
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA  
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**



## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare pentru reducerea la minimum a riscului**

Înainte de utilizarea Volibris în fiecare Stat Membru, Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață (DAPP) trebuie să agreeze cu autoritățile naționale competente formatul și conținutul programului educațional, incluzând mijloacele de comunicare, modalitățile de distribuire și orice alte aspecte ale programului.

Deținătorul APP trebuie să se asigure că în fiecare Stat Membru în care Volibris este comercializat, toți pacienții care urmează să utilizeze Volibris beneficiază de următorul material educațional:

- Card de reamintire al pacientului

Cardul de reamintire al pacientului trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Informația că Volibris are efect teratogen la animale;
- Informația că femeile gravide nu trebuie să utilizeze Volibris;
- Informația că femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească măsuri contraceptive eficiente;
- Necesitatea efectuării lunare a testului de sarcină;
- Necesitatea monitorizării periodice a funcției hepatice, deoarece Volibris poate provoca leziuni hepatice.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Volibris 2,5 mg comprimate filmate  
ambrisentan

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține 2,5 mg ambrisentan

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză, lecitină din soia (E322). A se citi prospectul pentru informații suplimentare

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

comprimate filmat

30 comprimate filmate.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/451/005

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

volibris 2,5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Volibris 2,5 mg comprimate filmate  
ambrisentan

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține 2,5 mg ambrisentan

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză, lecitină din soia (E322). A se citi prospectul pentru informații suplimentare

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

comprimate filmat

30 comprimate filmate.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/451/005

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Volibris 5 mg comprimate filmate  
ambrisentan

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține 5 mg ambrisentan

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză, lecitină din soia (E322) și lac de aluminiu roșu allura AC (E129). A se citi prospectul pentru informații suplimentare

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

comprimat filmat

10 x 1 comprimate filmate.

30 x 1 comprimate filmate.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/451/001 10 comprimate fimate  
EU/1/08/451/002 30 comprimate fimate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

volibris 5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**Blistere**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Volibris 5 mg comprimate  
ambrisentan

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
GSK (Ireland) Ltd

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Volibris 10 mg comprimate filmate  
ambrisentan

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține 10 mg ambrisentan

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză, lecitină din soia (E322) și lac de aluminiu roșu Allura AC (E129). **A se citi prospectul pentru informații suplimentare**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

**comprimat filmat**

10 x 1 comprimate filmate.

30 x 1 comprimate filmate.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/451/003 10 comprimate fimate  
EU/1/08/451/004 30 comprimate fimate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

volibris 10 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**Blister**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Volibris 10 mg comprimate  
ambrisentan

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
GSK (Ireland) Ltd

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

**Volibris 2,5 mg comprimate filmate**  
**Volibris 5 mg comprimate filmate**  
**Volibris 10 mg comprimate filmate**  
ambrisentan

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Volibris și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Volibris
3. Cum să luați Volibris
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Volibris
6. Conținutul ambalajului și alte informații

### **1. Ce este Volibris și pentru ce se utilizează**

Volibris conține substanța activă ambrisentan. Aparține unui grup de medicamente denumite alte antihipertensive (utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale mari).

Este utilizat pentru a trata hipertensiunea arterială pulmonară (HTAP) la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 8 ani și peste. HTAP este tensiune arterială crescută în vasele de sânge (arterele pulmonare) care duc sânge de la inimă la plămâni. În cazul persoanelor care au HTAP, aceste artere se îngustează, astfel că inima trebuie să muncească mai mult pentru a pompa sângele prin ele. Din această cauză, pacienții încep să se simtă obosiți, amețiți sau cu lipsă de aer.

Volibris lărgiște arterele pulmonare, ușurând astfel activitatea inimii de a pompa sângele prin aceste artere. Acest efect duce la scăderea presiunii arteriale și ameliorează simptomele.

Volibris poate fi utilizat, de asemenea, împreună cu alte medicamente folosite pentru tratamentul HTAP.

### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Volibris**

#### **Nu luați Volibris:**

- dacă sunteți **alergic** la ambrisentan, soia, sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6)
- **dacă sunteți gravidă**, dacă **planuiți să rămâneți gravidă**, sau dacă **puteți rămâne gravidă** deoarece nu utilizați metode contraceptive de încredere. Vă rugăm să citiți informațiile prezentate la ‘Sarcina’
- dacă **alăptați**. Citiți informațiile prezentate la ‘Alăptarea’
- dacă **aveți o boală hepatică**. Discutați cu medicul dumneavoastră, care va decide dacă acest medicament este potrivit pentru dumneavoastră



- dacă aveți **cicatrici la nivelul plămânilor**, de cauză necunoscută (*fibroză pulmonară idiopatică*).

### Atenționări și precauții

Înainte să luați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă aveți probleme cu ficatul
- dacă aveți anemie (un număr scăzut de globule roșii în sânge)
- dacă aveți mâinile, gleznelor sau picioarele umflate din cauza acumulării de lichid (*edeme periferice*)
- dacă aveți o boală pulmonară în care venele din plămâni sunt blocate (*boală pulmonară veno-ocluzivă*).

→ **Medicul dumneavoastră** va decide dacă Volibris este un medicament potrivit pentru dumneavoastră.

### Va trebui să faceți teste de sânge la intervale regulate de timp

Înainte de a începe să luați Volibris și la intervale regulate de timp pe parcursul tratamentului cu acesta, medicul dumneavoastră vă va face teste de sânge pentru a verifica:

- dacă aveți anemie
- dacă ficatul dumneavoastră funcționează bine.

→ Este important să vi se facă aceste teste la intervale regulate de timp, pe toată perioada în care veți primi tratamentul cu Volibris.

Semnele că ficatul dumneavoastră ar putea să nu funcționeze bine, includ:

- pierderea poftei de mâncare
- senzație de rău (*greață*)
- stare de rău (*vărsături*)
- temperatură crescută (*febră*)
- dureri de stomac (*abdomen*)
- colorarea în galben a pielii sau a albului ochilor (*icter*)
- urină închisă la culoare
- mâncărimi la nivelul pielii.

Dacă observați oricare dintre aceste semne:

→ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

### Copii

Acest medicament nu trebuie administrat la copii cu vârsta sub 8 ani, deoarece siguranța și eficacitatea nu sunt cunoscute la această grupă de vârstă.

### Volibris împreună cu alte medicamente

**Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului** dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Dacă începeți să luați **ciclosporină A** (un medicament folosit după transplant sau pentru a trata psoriazis), poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de Volibris.

Dacă luați **rifampicină** (un antibiotic utilizat pentru a trata infecțiile grave), medicul dumneavoastră vă va monitoriza când începeți să luați Volibris pentru prima dată.

Dacă luați alte medicamente utilizate pentru a trata HTAP (de exemplu iloprost, epoprostenol, sildenafil), ar putea fi nevoie ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze.

→ **Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului** dacă luați oricare dintre aceste medicamente.

### **Sarcina**

Volibris poate afecta copilul conceput înainte, pe parcursul sau curând după tratament.

→ **Dacă este posibil să rămâneți gravidă, utilizați o metodă contraceptivă de încredere cât timp luați Volibris.** Discutați cu medicul dumneavoastră în această privință.

→ **Nu luați Volibris dacă sunteți gravidă sau plănuiți să rămâneți gravidă.**

→ **Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea rămâne gravidă în timp ce luați Volibris, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.**

**Dacă sunteți o femeie care ar putea rămâne gravidă, medicul dumneavoastră vă va ruga să faceți un test de sarcină** înainte de a începe tratamentul cu Volibris și apoi în mod regulat în timpul tratamentului cu acest medicament.

### **Alăptarea**

Nu se cunoaște dacă substanța activă din compoziția Volibris poate trece în laptele matern.

→ **Nu alăptați în timp ce luați Volibris.** Discutați cu medicul dumneavoastră în această privință.

### **Fertilitatea**

Dacă sunteți un bărbat care ia Volibris, este posibil ca acest medicament să scadă numărul spermatozoizilor din spermă. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți orice întrebări sau dacă sunteți îngrijorat în legătură cu acest lucru.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Volibris poate determina reacții adverse, cum sunt hipotensiune arterială, amețeli, oboseală (vezi pct.4), care ar putea să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Simptomele bolii dumneavoastră pot, de asemenea, să vă scadă capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

→ **Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă vă simțiți rău.**

### **Volibris conține lactoză**

Comprimatele de Volibris conțin cantități mici dintr-un glucid numit lactoză. Dacă vi s-a spus de către medicul dumneavoastră că aveți intoleranță la anumite glucide:

→ **Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.**

### **Volibris conține lecitină derivată din soia**

Comprimatele de Volibris conțin lecitină derivată din soia. Dacă sunteți alergic la soia, nu utilizați acest medicament (vezi punctul 2 “Nu luați Volibris”).

### **Comprimatele de Volibris de 5 mg și 10 mg conțin un colorant numit lac de aluminiu roșu allura AC (E129).**

Acesta poate determina apariția unor reacții alergice (vezi pct. 4).

### **Volibris conține sodiu**

Volibris comprimate conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic “nu conține sodiu”.

## **3. Cum să luați Volibris**

**Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul.** Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

## Cât Volibris trebuie să luați

### Adulți

Doza obișnuită de Volibris este de un comprimat de 5 mg o dată pe zi. Medicul dumneavoastră poate decide să vă crească doza la 10 mg o dată pe zi.

Dacă luați ciclosporină A, nu luați mai mult de un comprimat de 5 mg Volibris, o dată pe zi.

### Adolescenți și copii cu vârsta de 8 ani până la sub 18 ani

Doza inițială obișnuită de Volibris	
Greutate de 35 kg sau peste	Un comprimat de <b>5 mg</b> , o dată pe zi
Greutate de cel puțin 20 kg și mai mică de 35 kg	Un comprimat de <b>2,5 mg</b> , o dată pe zi

Medicul dumneavoastră poate decide să vă crească doza. Prezentarea copiilor la vizitele periodice programate la medic este importantă, deoarece doza acestora trebuie ajustată pe măsură ce înaintează în vârstă și cresc în greutate.

Dacă este administrată în combinație cu ciclosporină A, doza de Volibris pentru adolescenții și copiii cu greutate corporală mai mică de 50 kg va fi limitată la 2,5 mg o dată pe zi sau, dacă au o greutate corporală de 50 kg sau peste, la 5 mg o dată pe zi.

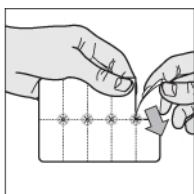
### Cum să luați Volibris

Cel mai bine este să luați comprimatul la aceeași oră în fiecare zi. Comprimatul trebuie înghițit întreg, cu o cantitate suficientă de apă, fără a fi fragmentat, zdrobit sau mestecat. Puteți lua Volibris cu sau fără alimente.

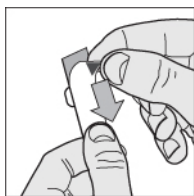
### Cum se scoate un comprimat dintr-un ambalaj tip blister (doar comprimatele de 5 mg și 10 mg)

Aceste comprimate sunt prezentate în ambalaje speciale pentru a preveni accesul copiilor.

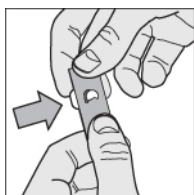
**1. Detașați un comprimat:** rupeți de-a lungul liniilor de rupere pentru a detașa o “alveolă” din blister.



**2. Îndepărtați folia protectoare:** începând din colțul colorat, ridicați și îndepărtați folia protectoare a alveolei.



**3. Scoateți un comprimat:** apăsați ușor un capăt al comprimatului prin folia blisterului.



Comprimatele de Volibris de 2,5 mg sunt furnizate în flacon, nu în blister.

#### **Dacă luați mai mult Volibris decât trebuie**

Dacă luați prea multe comprimate este mai probabil să aveți reacții adverse, cum sunt durere de cap, înroșire a pielii, amețală, greață (senzație de rău) sau hipotensiune arterială care ar putea cauza stare de amețală:

→ **Cereți sfatul medicului sau farmacistului** dacă luați mai multe comprimate decât doza recomandată.

#### **Dacă uitați să luați Volibris**

Dacă uitați să luați o doză de Volibris, luați-o de îndată ce vă amintiți și apoi continuați modul de administrare obișnuit.

**Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.**

#### **Nu întrerupeți administrarea Volibris**

Volibris este un medicament pe care va trebui să-l luați permanent pentru a vă controla HTAP.

→ **Nu opriți administrarea Volibris decât dacă ați stabilit aceasta cu medicul dumneavoastră.**

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

#### **Reacții adverse grave**

**Spuneți medicului dumneavoastră** dacă aveți oricare dintre aceste reacții:

##### **Reacții alergice**

Aceasta este o reacție adversă frecventă care poate afecta **până la 1 din 10** persoane. S-ar putea să observați:

- o erupție la nivelul pielii însoțită de mâncărime și umflare (de obicei la nivelul feței, buzelor, limbii sau gâtului), care poate determina dificultate la respirație sau la înghițit.

##### **Umflare (edeme), în special la nivelul gleznelor și picioarelor**

Aceasta este o reacție adversă foarte frecventă care poate afecta **mai mult de 1 din 10** persoane.

##### **Insuficiență cardiacă**

Aceasta se datorează faptului că inima nu pompează suficient sânge. Aceasta este o reacție adversă frecventă care poate afecta **până la 1 din 10** persoane. Simptomele includ:

- dificultăți la respirație
- oboseală extremă
- umflare a gleznelor și picioarelor

##### **Număr scăzut de globule roșii în sânge (anemie)**

Aceasta este o reacție adversă foarte frecventă care poate afecta **mai mult de 1 din 10** persoane.

Uneori aceasta necesită o transfuzie de sânge. Simptomele includ:

- oboseală și slăbiciune
- dificultăți la respirație
- stare generală de rău

##### **Tensiune arterială mică (hipotensiune arterială)**

Aceasta este o reacție adversă frecventă care poate afecta **până la 1 din 10** persoane. Simptomele includ:

- stare de confuzie

→ **Spuneți-i imediat medicului dumneavoastră** dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți (are) aceste reacții adverse sau dacă ele apar brusc după utilizarea de Volibris.

**Este important să faceți teste de sânge la intervale regulate de timp**, pentru a verifica apariția anemiei sau pentru a verifica dacă ficatul dumneavoastră funcționează bine. **Asigurați-vă că ați citit și informațiile prezentate la punctul 2** „Va trebui să faceți teste de sânge la intervale regulate de timp” și „Semnele că ficatul dumneavoastră ar putea să nu funcționeze bine”.

#### **Alte reacții adverse**

**Reacții adverse foarte frecvente** (pot afecta **mai mult de 1 din 10** persoane):

- durere de cap
- amețeli
- palpitații (bătăi rapide sau neregulate ale inimii)
- senzație de lipsă de aer care se agravează la scurt timp după începerea tratamentului cu Volibris
- nas înfundat sau cu secreții, congestie sau durere la nivelul sinusurilor
- senzație de rău (*greață*)
- diaree
- senzație de oboseală

#### **În asociere cu tadalafil (alt medicament utilizat în tratamentul HTAP)**

În plus față de reacțiile de mai sus:

- înroșire a pielii
- stare de rău (*vărsături*)
- dureri în piept/disconfort

**Reacții adverse frecvente** (pot afecta **până la 1 din 10** persoane):

- vedere încețoșată sau alte modificări ale vederii
- leșin
- rezultate anormale ale testelor de sânge pentru funcția hepatică
- secreții nazale
- constipație
- dureri de stomac (*abdomen*)
- dureri în piept sau disconfort
- înroșirea pielii
- stare de rău (*vărsături*)
- senzație de slăbiciune
- sângerări nazale
- erupție trecătoare pe piele

#### **În asociere cu tadalafil**

În plus față de reacțiile de mai sus, cu excepția rezultatelor anormale ale testelor de sânge pentru funcția hepatică:

- zgomote persistente în urechi (*tinitus*)

**Reacții adverse mai puțin frecvente** (pot afecta **până la 1 din 100** persoane):

- afectare hepatică
- inflamare a ficatului, provocată de sistemul propriu de apărare al organismului (*hepatită autoimună*).

#### **În asociere cu tadalafil**

- pierdere bruscă a auzului.

#### **Reacții adverse la copii și adolescenți**

Este de așteptat ca acestea să fie similare cu cele prezentate mai sus pentru adulți.

## **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Volibris**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj după EXP.

Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Volibris**

Substanța activă este ambrisentan.

Fiecare comprimat filmat conține 5 mg sau 10 mg.

#### *Comprimatele de 2,5 mg*

Celelalte componente sunt: lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, stearat de magneziu, alcool polivinilic, talc, dioxid de titan (E171), macrogol și lecitină din soia (E322)

#### *Comprimatele de 5 mg și 10 mg*

Celelalte componente sunt: lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, stearat de magneziu, alcool polivinilic, talc, dioxid de titan (E171), macrogol, lecitină din soia (E322) și lac de aluminiu roșu allura AC (E129).

### **Cum arată Volibris și conținutul ambalajului**

Comprimatul filmat (comprimatul) de Volibris 2,5 mg este un comprimat alb, rotund, convex, cu diametrul de 7 mm, gravat cu „GS” pe o față și cu „K11” pe cealaltă față.

Comprimatul filmat (comprimatul) de Volibris 5 mg este un comprimat roz pal, pătrat, convex, cu latura de 6,6 mm, gravat cu „GS” pe o față și cu „K2C” pe cealaltă față.

Comprimatul filmat (comprimatul) de Volibris 10 mg este un comprimat roz aprins, oval, convex, cu dimensiuni de 9,8 mm x 4,9 mm, gravat cu „GS” pe o față și cu „KE3” pe cealaltă față.

Volibris este comercializat sub formă de comprimate de 2,5 mg în flacoane. Fiecare flacon conține 30 comprimate.

Volibris este comercializat sub formă de comprimate filmate de 5 mg și 10 mg, ambalate în cutii cu blister cu doze unitare a 10 x 1 comprimate sau 30 x 1 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

**Fabricantul**

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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  
nlinfo@gsk.com

**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

**Franța**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited.  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor ehf.  
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

**Portugalia**

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

**România**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Regatul Unit (Irlanda de Nord)**

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

**Acest prospect a fost revizuit în**

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.