

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Volibris 2,5 mg filmom obalené tablety
Volibris 5 mg filmom obalené tablety
Volibris 10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Volibris 2,5 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 2,5 mg ambrisentanu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje približne 92,6 mg laktózy (vo forme monohydrátu) a približne 0,25 mg lecitínu (sójového) (E322).

Volibris 5 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 5 mg ambrisentanu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje približne 90,3 mg laktózy (vo forme monohydrátu), približne 0,25 mg lecitínu (sójového) (E322) a približne 0,11 mg hlinitého laku červene allura AC (E129).

Volibris 10 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 10 mg ambrisentanu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje približne 85,5 mg laktózy (vo forme monohydrátu), približne 0,25 mg lecitínu (sójového) (E322) a približne 0,45 mg hlinitého laku červene allura AC (E129).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Volibris 2,5 mg filmom obalené tablety

Biela, 7 mm, okrúhla, konvexná, filmom obalená tableta s označením „GS“ na jednej strane a „K11“ na druhej strane.

Volibris 5 mg filmom obalené tablety

Svetloružová, 6,6 mm, štvorcová, konvexná, filmom obalená tableta s označením „GS“ na jednej strane a „K2C“ na druhej strane.

Volibris 10 mg filmom obalené tablety

Tmavoružová, 9,8 mm x 4,9 mm, oválna, konvexná, filmom obalená tableta s označením „GS“ na jednej strane a „KE3“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Volibris je indikovaný na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) u dospelých pacientov vo funkčnej triede (FT) II až III podľa SZO, vrátane použitia v kombinovanej liečbe (pozri časť 5.1). Účinnosť bola preukázaná pri idiopatickej PAH (IPAH) a pri PAH spojenej s ochorením spojivového tkaniva.

Volibris je indikovaný na liečbu PAH u dospievajúcich a detí (vo veku od 8 rokov do menej ako 18 rokov) vo funkčnej triede (FT) II až III podľa SZO, vrátane použitia v kombinovanej liečbe. Účinnosť bola preukázaná pri IPAH, familiárnej, korigovanej vrodenej a pri PAH spojenej s ochorením spojivového tkaniva (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu musí začať lekár so skúsenosťami v liečení PAH.

Dávkovanie

Dospelí

Ambrisentan v monoterapii

Volibris sa má začať užívať perorálne v dávke 5 mg jedenkrát denne a môže sa zvýšiť na 10 mg denne v závislosti od klinickej odpovede na liečbu a znášateľnosti liečby.

Ambrisentan v kombinácii s tadalafilom

Pri používaní v kombinácii s tadalafilom sa má dávka Volibrisu titrovať na 10 mg jedenkrát denne.

V štúdiu AMBITION pacienti užívali 5 mg ambrisentanu denne počas prvých 8 týždňov pred vytitrovaním dávky na 10 mg, a to v závislosti od znášateľnosti liečby (pozri časť 5.1). Pri používaní v kombinácii s tadalafilom pacienti začali liečbu 5 mg ambrisentanu a 20 mg tadalafilu. V závislosti od znášateľnosti liečby sa dávka tadalafilu zvýšila na 40 mg po 4 týždňoch a dávka ambrisentanu sa zvýšila na 10 mg po 8 týždňoch. Takéto dávkovanie sa dosiahlo u viac ako 90 % pacientov. Dávky sa tiež mohli znižovať v závislosti od znášateľnosti liečby.

Obmedzené údaje svedčia o tom, že náhle ukončenie liečby ambrisentanom nie je spojené so zhoršením príznakov PAH (s „rebound“ fenoménom).

Ambrisentan v kombinácii s cyklosporínom A

Pri súbežnom podávaní cyklosporínu A u dospelých sa má dávka ambrisentanu obmedziť na 5 mg jedenkrát denne a pacienti majú byť starostlivo sledovaní (pozri časti 4.5 a 5.2).

Pediatričná populácia vo veku od 8 rokov do menej ako 18 rokov

Ambrisentan v monoterapii alebo v kombinácii s inou liečbou PAH

Volibris sa má užívať perorálne podľa dávkovacieho režimu uvedeného nižšie:

Telesná hmotnosť (kg)	Začiatková dávka jedenkrát denne (mg)	Následná titrácia dávky jedenkrát denne (mg) ^a
≥ 50	5	10
≥ 35 až < 50	5	7,5
≥ 20 až < 35	2,5	5
a = v závislosti od klinickej odpovede a znášateľnosti (pozri časť 5.1)		

Ambrisentan v kombinácii s cyklosporínom A

Pri súbežnom podávaní cyklosporínu A u pediatrických pacientov sa má dávka ambrisentanu u pacientov ≥ 50 kg obmedziť na 5 mg jedenkrát denne alebo u pacientov ≥ 20 až < 50 kg sa má obmedziť na 2,5 mg jedenkrát denne. Pacienti majú byť starostlivo sledovaní (pozri časti 4.5 a 5.2).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U pacientov starších ako 65 rokov nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2). Skúsenosti s použitím ambrisentanu u jedincov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) sú obmedzené; v tejto podskupine pacientov sa má liečba začať opatrne a pri zvýšení dávky na 10 mg ambrisentanu je potrebná osobitná opatrnosť.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Ambrisentan nebol skúmaný u jedincov s poruchou funkcie pečene (s cirhózou alebo bez nej). Vzhľadom na to, že hlavné cesty metabolizmu ambrisentanu sú glukuronidácia a oxidácia s následným vylučovaním do žlče, je možné očakávať, že porucha funkcie pečene zvýši expozíciu (C_{max} a AUC) ambrisentanu. Z tohto dôvodu sa liečba ambrisentanom nesmie začať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene alebo s klinicky významne zvýšenými hodnotami pečeňových aminotransferáz (nad 3-násobok hornej hranice referenčného rozptatia ($> 3xULN$)); pozri časti 4.3 a 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť ambrisentanu u detí mladších ako 8 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje (dostupné údaje týkajúce sa juvenilných zvierat, pozri časť 5.3).

Spôsob podávania

Volibris je na perorálne použitie. Odporúča sa, aby sa tableta prehltila vcelku a môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla. Odporúča sa tabletu nedeliť, nedrviť ani nežuť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo, na sóju alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Gravidita (pozri časť 4.6).

Ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú spoľahlivú antikoncepciu (pozri časti 4.4 a 4.6).

Dojčenie (pozri časť 4.6).

Ťažká porucha funkcie pečene (s cirhózou alebo bez nej) (pozri časť 4.2).

Východiskové hodnoty pečeňových aminotransferáz (aspartátaminotransferázy (AST) a/alebo alanínaminotransferázy (ALT)) $> 3xULN$ (pozri časti 4.2 a 4.4).

Idiopatická pľúcna fibróza (IPF) so sekundárnou pľúcnou artériovou hypertenziou alebo bez nej (pozri časť 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ambrisentan nebol skúmaný u dostatočného počtu pacientov, aby bolo možné stanoviť rovnováhu medzi prínosom a rizikom pri PAH funkčnej triedy I podľa SZO.

Účinnosť ambrisentanu v monoterapii nebola stanovená u pacientov s PAH funkčnej triedy IV podľa SZO. Ak dôjde k zhoršeniu klinického stavu, má sa zväziť liečba, ktorá je odporúčaná pre ťažké štádium ochorenia (napr. epoprostenol).

Funkcia pečene

PAH je spojená s abnormalitami funkcie pečene. Pri používaní ambrisentanu boli pozorované prípady zodpovedajúce autoimunitnej hepatitíde, vrátane možnej exacerbácie už existujúcej autoimunitnej hepatitídy, poškodenia pečene a zvýšenia hodnôt pečeneových enzýmov potenciálne súvisiaceho s liečbou (pozri časti 4.8 a 5.1). Pred začiatkom liečby ambrisentanom sa preto majú stanoviť hodnoty pečeneových aminotransferáz (ALT a AST) a liečba sa nemá začať u pacientov s východiskovými hodnotami ALT a/alebo AST > 3xULN (pozri časť 4.3).

Pacienti majú byť sledovaní kvôli prejavom poškodenia pečene a odporúča sa kontrolovať hodnoty ALT a AST raz za mesiac. Ak u pacienta dôjde k trvalému, neobjasnenému, klinicky významnému zvýšeniu hodnôt ALT a/alebo AST, alebo ak je zvýšenie hodnôt ALT a/alebo AST sprevádzané znakmi alebo príznakmi poškodenia pečene (napr. žltacka), liečba ambrisentanom sa má ukončiť.

U pacientov bez klinických príznakov poškodenia pečene alebo bez žltacky sa opätovné začatie liečby ambrisentanom môže zväziť po normalizácii hodnôt pečeneových enzýmov. Odporúča sa vyšetrenie u hepatológa.

Koncentrácia hemoglobínu

Používanie antagonistov endotelínových receptorov (ERA) vrátane ambrisentanu je spojené so znížením koncentrácií hemoglobínu a hematokritu. Znížené koncentrácie boli väčšinou zistené počas prvých 4 týždňov liečby a potom sa hemoglobín zvyčajne stabilizoval. Priemerné poklesy (v rozmedzí od 0,9 do 1,2 g/dl) koncentrácií hemoglobínu, v porovnaní s východiskovými koncentraciami, pretrvávali počas až 4 rokov liečby ambrisentanom v dlhodobom otvorenom predĺžení kľúčových klinických štúdií fázy 3. V období po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady anémie vyžadujúcej si transfúziu krvi (pozri časť 4.8).

Neodporúča sa začať liečbu ambrisentanom u pacientov s klinicky významnou anémiou. Počas liečby ambrisentanom sa odporúča kontrolovať hladiny hemoglobínu a/alebo hematokritu, napríklad po 1 mesiaci, 3 mesiacoch a potom v pravidelných intervaloch v súlade s klinickou praxou. Ak sa zistí klinicky významné zníženie hladín hemoglobínu alebo hematokritu a vylúčia sa iné príčiny, má sa zväziť zníženie dávky alebo ukončenie liečby. Výskyt anémie bol zvýšený, keď sa ambrisentan podával v kombinácii s tadalafilom (15 % frekvencia výskytu tejto nežiaducej udalosti), v porovnaní s výskytom anémie, keď sa ambrisentan a tadalafil podávali v monoterapii (7 % a 11 %, v uvedenom poradí).

Retencia tekutín

Pri používaní ERA vrátane ambrisentanu sa pozoroval periférny edém. Väčšina prípadov periférneho edému v klinických štúdiách s ambrisentanom bola ľahkej až stredne ťažkej závažnosti, aj keď sa môže vyskytnúť s väčšou frekvenciou a závažnosťou u pacientov ≥ 65 rokov. V krátkodobých klinických štúdiách bol periférny edém hlásený častejšie pri podávaní 10 mg ambrisentanu (pozri časť 4.8).

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady retencie tekutín vyskytujúcej sa v priebehu niekoľkých týždňov po začatí liečby ambrisentanom a v niektorých prípadoch liečba retencie tekutín alebo dekompenzovaného srdcového zlyhania vyžadovala podanie diuretiku alebo hospitalizáciu. Ak pacienti trpia už existujúcim preťažením tekutinami, treba ho zvládnuť klinicky vhodným spôsobom pred začatím liečby ambrisentanom.

Ak počas liečby ambrisentanom vznikne klinicky významná retencia tekutín, ktorá je alebo nie je spojená s prírastkom telesnej hmotnosti, majú sa vykonať ďalšie vyšetrenia, aby sa určila príčina, napr. liečba ambrisentanom alebo už existujúce srdcové zlyhanie, a možná potreba špecifickej liečby alebo ukončenia liečby ambrisentanom. Výskyt periférneho edému bol zvýšený, keď sa ambrisentan podával v kombinácii s tadalafilom (45 % frekvencia výskytu tejto nežiaducej udalosti), v porovnaní s výskytom periférneho edému, keď sa ambrisentan a tadalafil podávali v monoterapii (38 % a 28 %, v uvedenom poradí).

v uvedenom poradí). Výskyt periférneho edému bol najvyšší v priebehu prvého mesiaca po začatí liečby.

Ženy vo fertilnom veku

Liečba Volibrisom sa nesmie začať u žien vo fertilnom veku, pokiaľ výsledok tehotenského testu pred začiatkom liečby nie je negatívny a pokiaľ nepoužívajú spoľahlivú antikoncepciu. V prípade akýchkoľvek pochybností ohľadom toho, aká antikoncepcia sa má odporučiť konkrétnej pacientke, sa má zvážiť konzultácia s gynekológom. Počas liečby ambrisentanom sa odporúča vykonávať tehotenské testy v mesačných intervaloch (pozri časti 4.3 a 4.6).

Pľúcna venookluzívna choroba

Pri používaní vazodilatačných liekov, ako sú ERA, u pacientov s pľúcnou venookluzívnou chorobou boli zaznamenané prípady pľúcneho edému. V dôsledku toho, ak u pacientov s PAH vznikne akútny pľúcny edém počas liečby ambrisentanom, je potrebné zvážiť možnosť pľúcnej venookluzívnej choroby.

Súbežné podávanie s inými liekmi

Pacienti užívajúci ambrisentan majú byť starostlivo sledovaní pri začatí liečby rifampicínom (pozri časti 4.5 a 5.2).

Pomocné látky

Volibris 2,5 mg, 5 mg a 10 mg filmom obalené tablety

Laktóza

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Lecitín (sójový)

Tento liek obsahuje lecitín pochádzajúci zo sóje. Ak je pacient precitlivý na sóju, ambrisentan sa nesmie použiť (pozri časť 4.3).

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Volibris 5 mg a 10 mg filmom obalené tablety

Hlinitý lak červene allura AC

Tablety Volibrisu 5 mg a 10 mg obsahujú azofarbivo hlinitý lak červene allura AC (E129), ktoré môže vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

V predklinických štúdiách *in vitro* a *in vivo* ambrisentan v klinicky významných koncentráciách neinhiboval ani neindukoval enzýmy I. alebo II. fázy metabolizácie liečiv, čo svedčí o nízkej schopnosti ambrisentanu zmeniť profil liekov metabolizovaných týmito cestami.

Schopnosť ambrisentanu indukovať aktivitu CYP3A4 bola skúmaná u zdravých dobrovoľníkov a výsledky svedčia o nedostatočnom vplyve ambrisentanu na indukciu izoenzýmu CYP3A4.

Cyklosporín A

Súbežné podávanie ambrisentanu a cyklosporínu A v rovnovážnom stave viedlo u zdravých dobrovoľníkov k 2-násobnému zvýšeniu expozície ambrisentanu. Toto môže byť spôsobené inhibíciou transportérov a metabolických enzýmov podieľajúcich sa na farmakokinetike ambrisentanu cyklosporínom A. Z toho dôvodu pri súbežnom podávaní s cyklosporínom A sa má dávka ambrisentanu u dospelých pacientov alebo u pediatrických pacientov ≥ 50 kg obmedziť na 5 mg jedenkrát denne; u pediatrických pacientov ≥ 20 až < 50 kg sa má dávka obmedziť na 2,5 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.2). Podávanie opakovaných dávok ambrisentanu nemalo vplyv na expozíciu cyklosporínu A a úprava dávky cyklosporínu A nie je potrebná.

Rifampicín

Súbežné podávanie rifampicínu (inhibitor transportného polypeptidu organických aniónov [OATP], silný induktor CYP3A a 2C19 a induktor P-gp a uridíndifosfát glukuronozyltransferáz [UGTs]) bolo spojené s prechodným (približne 2-násobným) zvýšením expozície ambrisentanu po podaní úvodných dávok zdravým dobrovoľníkom. Podávanie rifampicínu v rovnovážnom stave však na 8. deň nemalo klinicky významný vplyv na expozíciu ambrisentanu. Pacienti užívajúci ambrisentan majú byť starostlivo sledovaní pri začatí liečby rifampicínom (pozri časti 4.4 a 5.2).

Inhibítory fosfodiesterázy

Súbežné podávanie ambrisentanu s inhibítorom fosfodiesterázy, buď so sildenafilom alebo tadalafilom (oba sú substráty pre CYP3A4), zdravým dobrovoľníkom významne neovplyvnilo farmakokinetiku inhibítora fosfodiesterázy alebo ambrisentanu (pozri časť 5.2).

Iné ciele liečby PAH

Účinnosť a bezpečnosť ambrisentanu, keď sa podával súbežne s inými liekmi na PAH (napr. s prostanoidmi a so stimulátormi rozpustnej guanylátcyklázy), sa špecificky nesledovali v kontrolovaných klinických skúškach u pacientov s PAH (pozri časť 5.1). Na základe známych údajov o biotransformácii sa nepredpokladajú žiadne špecifické interakcie medzi ambrisentanom a stimulátormi rozpustnej guanylátcyklázy ani s prostanoidmi (pozri časť 5.2). S týmito liekmi sa však neuskutočnili žiadne špecifické interakčné štúdie. V prípade ich súbežného podávania sa preto odporúča obozretnosť.

Perorálna antikoncepcia

V klinickej štúdiu u zdravých dobrovoľníkov podávanie ambrisentanu v rovnovážnom stave v dávke 10 mg jedenkrát denne významne nezmenilo farmakokinetiku jednorazovej dávky etinylestradiolu a noretindronu obsiahnutých v kombinovanej perorálnej antikoncepcii (pozri časť 5.2). Na základe tejto farmakokinetickej štúdie sa neočakáva, že by ambrisentan významne ovplyvnil expozíciu antikoncepcii založenej na estrogénoch alebo progestagéne.

Warfarín

V štúdiu u zdravých dobrovoľníkov nemal ambrisentan žiadny vplyv na rovnovážne farmakokinetické parametre a antikoagulačný účinok warfarínu (pozri časť 5.2). Warfarín taktiež nemal klinicky významný vplyv na farmakokinetiku ambrisentanu. Ambrisentan okrem toho nemal u pacientov žiadny celkový vplyv na týždennú dávku antikoagulantia warfarínového typu, na protrombínový čas (Prothrombin Time, PT) a medzinárodný normalizovaný pomer (International Normalized Ratio, INR).

Ketokonazol

Podávanie ketokonazolu (silný inhibitor CYP3A4) v rovnovážnom stave nevedlo ku klinicky významnému zvýšeniu expozície ambrisentanu (pozri časť 5.2).

Vplyv ambrisentanu na transportéry xenobiôtik

Ambrisentan v klinicky významných koncentráciách nemá *in vitro* inhibičný vplyv na ľudské transportéry vrátane P-glykoproteínu (Pgp), proteínu zodpovedného za rezistenciu pri rakovine prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP), proteínu 2 súvisiaceho s mnohopočetnou liekovou rezistenciou (multi-drug resistance related protein 2, MRP2), transportnej pumpy solí žľčových kyselín (bile salt export pump, BSEP), transportných polypeptidov organických aniónov (organic anion transporting polypeptides, OATP1B1 a OATP1B3) a kontrtransportného polypeptidu sodíka a taurocholátu (sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide, NTCP).

Ambrisentan je substrát pre Pgp-sprostredkovaný eflux.

Štúdie *in vitro* na potkaních hepatocytoch taktiež ukázali, že ambrisentan neindukoval expresiu proteínov Pgp, BSEP alebo MRP2.

Ambrisentan v rovnovážnom stave podávaný zdravým dobrovoľníkom nemal klinicky významný vplyv na farmakokinetiku jednorazovej dávky digoxínu, substrátu pre Pgp (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Liečba ambrisentanom sa nesmie začať u žien vo fertilnom veku, pokiaľ výsledok tehotenského testu pred začiatkom liečby nie je negatívny a pokiaľ nepoužívajú spoľahlivú antikoncepciu. Počas liečby ambrisentanom sa odporúča vykonávať tehotenské testy v mesačných intervaloch.

Gravidita

Ambrisentan je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). Štúdie na zvieratách preukázali, že ambrisentan je teratogénny. Nie sú k dispozícii skúsenosti s použitím u ľudí.

Ženy liečené ambrisentanom musia byť informované o riziku poškodenia plodu a ak dôjde k otehotneniu, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa ambrisentan vylučuje do ľudského materského mlieka. Vylučovanie ambrisentanu do mlieka sa u zvierat neskúmalo. Z tohto dôvodu je dojčenie kontraindikáciou u pacientok užívajúcich ambrisentan (pozri časť 4.3).

Mužská fertilita

Dlhodobé podávanie ERA, vrátane ambrisentanu, bolo u samcov spojené so vznikom atrofie semenníkových tubulov (pozri časť 5.3). Hoci sa v štúdií ARIES-E nezistili jasné dôkazy o škodlivom účinku dlhodobej expozície ambrisentanu na počet spermií, dlhodobé podávanie ambrisentanu sa spájalo so zmenami v markeroch spermatogenézy. Pozoroval sa pokles plazmatickej koncentrácie inhibínu B a zvýšenie plazmatickej koncentrácie FSH. Vplyv na mužskú fertilitu nie je známy, ale nie je možné vylúčiť zhoršenie spermatogenézy. V klinických štúdiách nebolo dlhodobé podávanie ambrisentanu spojené so zmenou plazmatických hladín testosterónu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ambrisentan má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri posudzovaní pacientovej schopnosti vykonávať činnosti, ktoré vyžadujú úsudok, motorické alebo kognitívne zručnosti, treba mať na pamäti klinický stav pacienta a profil nežiaducich reakcií na ambrisentan (akými sú hypotenzia, závraty, slabosť, únava) (pozri časť 4.8). Pred vedením vozidiel alebo obsluhou strojov majú pacienti vedieť, ako by ich ambrisentan mohol ovplyvniť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie pozorované pri liečbe ambrisentanom boli periférny edém (37 %) a bolesť hlavy (28 %). V krátkodobých klinických štúdiách sa liečba vyššou dávkou (10 mg) spájala s vyšším výskytom týchto nežiaducich reakcií a periférny edém bol zvyčajne závažnejší u pacientov ≥ 65 rokov (pozri časť 4.4).

Závažné nežiaduce reakcie spojené s použitím ambrisentanu zahŕňajú anémiu (znížená koncentrácia hemoglobínu, znížený hematokrit) a hepatotoxicitu.

Pokles koncentrácie hemoglobínu a pokles hematokritu (10 %) sa spájal s ERA, vrátane ambrisentanu. Väčšina týchto znížení bola zistená počas prvých 4 týždňov liečby a hemoglobín sa vo všeobecnosti následne stabilizoval (pozri časť 4.4).

S ambrisentanom boli pozorované zvýšenia pečeňových enzýmov (2 %), poškodenie pečene a autoimunitná hepatitída (vrátane vzplanutia základného ochorenia) (pozri časti 4.4 a 5.1).

Zoznam nežiaducich reakcií uvedený v tabuľke

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). U nežiaducich reakcií súvisiacich s dávkou sa kategória frekvencie vzťahuje na vyššiu dávku ambrisentanu. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca(e) reakcia(e)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Anémia (znížená koncentrácia hemoglobínu, znížený hematokrit) ¹
Poruchy imunitného systému	Časté	Reakcie z precitlivenosti (napr. angioedém, vyrážka, pruritus)
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy (vrátane bolesti hlavy v dôsledku sinusitídy, migrény) ² , závraty
Poruchy oka	Časté	Rozmazané videnie, porucha zraku
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Tinnitus ³
	Menej časté	Náhla strata sluchu ³
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté	Palpitácie
	Časté	Srdcové zlyhanie ⁴
Poruchy ciev	Veľmi časté	Návaly tepla ⁵
	Časté	Hypotenzia, synkopa
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Dyspnoe ⁶ , kongescia v oblasti horných dýchacích ciest (napr. kongescia nosovej sliznice, kongescia sliznice prínosových dutín) ⁷ , nazofaryngitída ⁷
	Časté	Epistaxa,

		rinitída ⁷ , sinusitída ⁷
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Nauzea, hnačka, vracanie ⁵
	Časté	Bolesť brucha, zápcha
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Zvýšené hladiny pečeňových transamináz
	Menej časté	Poškodenie pečene (pozri časť 4.4), autoimunitná hepatitída (pozri časť 4.4)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka ⁸
Celkové porucha a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Periférny edém, retencia tekutín, bolesť/neprijemný pocit na hrudníku ⁵ , únava
	Časté	Slabosť

¹ Pozri časť „Popis vybraných nežiaducich reakcií“.

² Frekvencia bolesti hlavy bola zvyčajne vyššia pri liečbe 10 mg dávkou ambrisentanu.

³ Prípady boli pozorované len v placebom kontrolovanej klinickej štúdii s ambrisentanom v kombinácii s tadalafilom.

⁴ Väčšina hlásených prípadov srdcového zlyhania bola spojená s retenciou tekutín.

⁵ Frekvencie boli pozorované v placebom kontrolovanej klinickej štúdii s ambrisentanom v kombinácii s tadalafilom. Nižší výskyt bol pozorovaný s ambrisentanom v monoterapii.

⁶ Prípady zhoršujúceho sa dyspnoe nejasnej etiológie boli hlásené v krátkom čase po začatí liečby ambrisentanom.

⁷ Počas liečby ambrisentanom súvisel výskyt kongescie nosovej sliznice s dávkou.

⁸ Vyrážka zahŕňa erytematóznu vyrážku, generalizovanú vyrážku, papulóznu vyrážku a pruritickú vyrážku.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Znížená koncentrácia hemoglobínu

V období po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady anémie vyžadujúcej si transfúziu krvi (pozri časť 4.4). Frekvencia zníženej koncentrácie hemoglobínu (anémia) bola vyššia pri liečbe 10 mg dávkou ambrisentanu. Vo všetkých 12-týždňových placebom kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3 došlo u pacientov v skupine s ambrisentanom k zníženiu priemernej koncentrácie hemoglobínu, ktoré bolo zistené už v 4. týždni (zníženie o 0,83 g/dl); priemerné zmeny oproti východiskovej koncentrácii sa zvyčajne stabilizovali počas nasledujúcich 8 týždňov. U celkovo 17 pacientov (6,5 %) v skupine s ambrisentanom sa koncentrácia hemoglobínu znížila o ≥ 15 % oproti východiskovej koncentrácii a klesla pod dolnú hranicu referenčného rozpätia.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť ambrisentanu u pediatrických pacientov s PAH vo veku od 8 rokov do menej ako 18 rokov bola hodnotená u 41 pacientov, ktorí boli liečení ambrisentanom 2,5 mg alebo 5 mg jedenkrát denne (nizkodávková skupina) alebo ambrisentanom 2,5 mg alebo 5 mg jedenkrát denne titrovaným na 5 mg, 7,5 mg alebo 10 mg podľa telesnej hmotnosti (vysokodávková skupina) v monoterapii alebo v kombinácii s iným liekom na PAH počas 24 týždňov vo fáze 2b otvoreného skúšania. Bezpečnosť bola ďalej hodnotená v dlhodobej rozšírenej štúdii u 38 zo 41 jedincov. Pozorované nežiaduce reakcie, ktoré boli vyhodnotené ako súvisiace s ambrisentanom, boli konzistentné s tými, ktoré boli pozorované v kontrolovaných štúdiách u dospelých pacientov, najčastejšie sa vyskytujúce boli bolesť hlavy (15 %, 6/41 jedincov počas 24 týždňov fázy 2b otvoreného skúšania a 8 %, 3/38 jedincov počas dlhodobej rozšírenej štúdie) a kongescia nosovej sliznice (7 %, 3/41 jedincov počas 24 týždňov fázy 2b otvoreného skúšania).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

U zdravých dobrovoľníkov bolo podanie jednorazovej dávky 50 a 100 mg (5- až 10-násobok maximálnej odporúčanej dávky) spojené s bolesťou hlavy, návalmi tepla, závratmi, nauzeou a kongesciou nosovej sliznice.

Vzhľadom na mechanizmus účinku by predávkovanie ambrisentanom mohlo potenciálne spôsobiť hypotenziu (pozri časť 5.3). V prípade výraznej hypotenzie môže byť potrebná aktívna kardiovaskulárna podpora. Nie je k dispozícii špecifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihypertenzíva, iné antihypertenzíva, ATC kód: C02KX02

Mechanizmus účinku

Ambrisentan je perorálne účinný derivát kyseliny propiónovej a ERA so selektivitou pre receptor pre endotelín A (ET_A). Endotelín má významnú úlohu v patofyziológii PAH.

Ambrisentan je antagonist ET_A (približne 4 000-násobne selektívnejší pre ET_A ako pre ET_B). Ambrisentan blokuje ET_A receptorový podtyp, ktorý sa nachádza predovšetkým na bunkách hladkého svalstva ciev a srdcových myocytoch. To zabraňuje endotelínom sprostredkovanaj aktivácii sekundárnych signálnych systémov, čo má za následok vazokonstrikciiu a proliferáciu buniek hladkého svalstva. Očakáva sa, že vďaka selektivitě ambrisentanu pre ET_A receptor a nie pre ET_B receptor sa zachová ET_B receptorom sprostredkovaná tvorba vazodilatačných látok, oxidu dusnatého a prostacyklínu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Boli vykonané dve randomizované, dvojito zaslepené, multicentrické, placebo kontrolované pivotné štúdie fázy 3 (ARIES-1 a 2). Štúdia ARIES-1 zahŕňala 201 pacientov a porovnávala 5 mg a 10 mg dávku ambrisentanu s placebo. Štúdia ARIES-2 zahŕňala 192 pacientov a porovnávala 2,5 mg a 5 mg dávku ambrisentanu s placebo. V oboch štúdiách bol ambrisentan pridaný k podporným/základným liekom pacientov, čo mohlo zahŕňať podávanie v kombinácii s digoxínom, antikoagulanciami, diuretikami, kyslíkom a vazodilatanciami (blokátory kalciových kanálov, ACE inhibítory). Zaradení pacienti mali IPAH alebo PAH spojenú s ochorením spojivového tkaniva (PAH-CTD). Väčšina pacientov mala príznaky funkčnej triedy II (38,4 %) alebo III (55,0 %) podľa SZO. Pacienti s už existujúcim ochorením pečene (s cirhózou alebo s klinicky významne zvýšenými hodnotami aminotransferáz) a pacienti používajúci inú cieleňú liečbu PAH (napr. prostanoidy) boli vylúčení. Hemodynamické parametre neboli v týchto štúdiách hodnotené.

Primárnym cieľovým ukazovateľom definovaným pre štúdie fázy 3 bolo zlepšenie záťažovej kapacity hodnotené prostredníctvom zmeny oproti východiskovej hodnote v 6-minútovom teste chôdzou (6-minute walk distance, 6MWD) v 12. týždni. V oboch štúdiách viedla liečba ambrisentanom k významnému zlepšeniu v 6MWD pri každej dávke ambrisentanu.

Na placebo korigované zlepšenie priemernej hodnoty v 6MWD v 12. týždni oproti východiskovej hodnote v skupine s 5 mg dávkou bolo 30,6 m (95 % IS: 2,9 až 58,3; p = 0,008) v štúdiu ARIES-1 a

59,4 m (95 % IS: 29,6 až 89,3; $p < 0,001$) v štúdiu ARIES-2. Na placebo korigované zlepšenie priemernej hodnoty v 6MWD v 12. týždni u pacientov v skupine s 10 mg dávkou v štúdiu ARIES-1 bolo 51,4 m (95 % IS: 26,6 až 76,2; $p < 0,001$).

Uskutočnila sa vopred špecifikovaná kombinovaná analýza štúdií fázy 3 (ARIES-C). Na placebo korigované priemerné zlepšenie v 6MWD bolo 44,6 m (95 % IS: 24,3 až 64,9; $p < 0,001$) pri 5 mg dávke a 52,5 m (95 % IS: 28,8 až 76,2; $p < 0,001$) pri 10 mg dávke.

V štúdiu ARIES-2 ambrisentan (skupina s kombinovanou dávkou) významne spomalil čas do klinického zhoršenia PAH v porovnaní s placebom ($p < 0,001$), hazard ratio preukázalo 80 % zníženie (95 % IS: 47 % až 92 %). Hodnotené premenné zahŕňali: úmrtie, transplantáciu pľúc, hospitalizáciu kvôli PAH, septostómiu predsieň, pridanie ďalších látok na liečbu PAH a kritériá pre predčasné ukončenie liečby. V skupine s kombinovanou dávkou sa pozorovalo štatisticky významné zvýšenie ($3,41 \pm 6,96$) skóre škály hodnotiacej fyzické fungovanie v rámci dotazníka o zdraví SF-36 v porovnaní s placebom ($-0,20 \pm 8,14$, $p = 0,005$). Liečba ambrisentanom viedla k štatisticky významnému zlepšeniu skóre Borgovej škály hodnotiacej dýchavičnosť (Borg Dyspnea Index, BDI) v 12. týždni (na placebo korigované skóre BDI v hodnote $-1,1$ (95 % IS: $-1,8$ až $-0,4$; $p = 0,019$; skupina s kombinovanou dávkou)).

Dlhodobé údaje

Pacienti, ktorí sa zúčastnili štúdiu ARIES-1 a ARIES-2, mohli byť zaradení do dlhodobej otvorenej predĺženej štúdiu ARIES-E ($n = 383$). Kombinovaná priemerná expozícia bola približne 145 ± 80 týždňov a maximálna expozícia bola približne 259 týždňov. Hlavné primárne cieľové ukazovatele tejto štúdiu boli výskyt a závažnosť nežiaducich udalostí súvisiacich s dlhodobou expozíciou ambrisentanu, vrátane sérových LFT (funkčných vyšetrení pečene). Zistenia ohľadom bezpečnosti pozorované pri dlhodobej expozícii ambrisentanu v tejto štúdiu boli zvyčajne zhodné s tými, ktoré sa pozorovali v 12-týždňových placebom kontrolovaných štúdiách.

Pravdepodobnosť prežitia zistená u jedincov užívajúcich ambrisentan (skupina s kombinovanou dávkou ambrisentanu) bola po 1 roku 93 %, po 2 rokoch 85 % a po 3 rokoch 79 %.

V otvorenej štúdiu (AMB222) bol ambrisentan skúmaný u 36 pacientov za účelom zhodnotenia výskytu zvýšených sérových koncentrácií aminotransferáz u pacientov, ktorí prerušili predchádzajúcu liečbu iným ERA kvôli abnormalitám aminotransferáz. Počas priemerne 53 týždňov liečby ambrisentanom sa u žiadneho zo zaradených pacientov nepotvrdila hodnota sérovej ALT $> 3 \times \text{ULN}$, ktorá by vyžadovala trvalé ukončenie liečby. Počas tejto doby bola u päťdesiatich percent pacientov dávka ambrisentanu zvýšená z 5 mg na 10 mg.

Kumulatívny výskyt abnormalít sérových aminotransferáz $> 3 \times \text{ULN}$ vo všetkých štúdiách fázy 2 a 3 (vrátane príslušných otvorených predĺžených štúdií) bol 17 zo 483 jedincov počas priemernej doby expozície 79,5 týždňa. To pri ambrisentanu zodpovedá miere výskytu 2,3 udalosti na 100 pacientorokov expozície. V otvorenej dlhodobej predĺženej štúdiu ARIES-E sa zistilo, že po 2 rokoch liečby je riziko vzniku vzostupov koncentrácií aminotransferáz na $> 3 \times \text{ULN}$ u pacientov liečených ambrisentanom 3,9 %.

Ďalšie klinické informácie

Zlepšenie hemodynamických parametrov sa pozorovalo u pacientov s PAH po 12 týždňoch ($n = 29$) v štúdiu fázy 2 (AMB220). Liečba ambrisentanom viedla k zvýšeniu priemerného srdcového indexu, zníženiu priemerného tlaku v pľúcnych artériách a zníženiu priemernej pľúcnej cievnej rezistencie.

Pri liečbe ambrisentanom bol hlásený pokles systolického a diastolického krvného tlaku. V placebom kontrolovaných klinických skúšaní trvajúcich 12 týždňov sa zistil priemerný pokles systolického krvného tlaku o 3 mmHg a diastolického krvného tlaku o 4,2 mmHg, keď sa porovnali hodnoty namerané na začiatku a na konci liečby. Priemerný pokles systolického a diastolického krvného tlaku pretrvával počas až 4 rokov liečby ambrisentanom v dlhodobej otvorenej predĺženej štúdiu ARIES-E.

Počas interakčnej štúdie u zdravých dobrovoľníkov nebol pozorovaný klinicky významný vplyv na farmakokinetiku ambrisentanu alebo sildenafilu a táto kombinácia bola dobre znášaná. Počet pacientov, ktorí boli súbežne liečení ambrisentanom a sildenafilom, bol 22 pacientov (5,7 %) v štúdií ARIES-E a 17 pacientov (47 %) v štúdií AMB222. U týchto pacientov sa nezistili žiadne ďalšie bezpečnostné obavy.

Klinická účinnosť v kombinácii s tadalafilom

Uskutočnila sa multicentrická, dvojito zaslepená, aktívnymi komparátormi kontrolovaná štúdia fázy 3 typu „event-driven“ (dosiahnutie cieľa štúdie bolo podmienené výskytom vopred definovanej príhody), ktorá sledovala efekt liečby (AMB112565/AMBITION) s cieľom zhodnotiť účinnosť začiatkovej liečby kombináciou ambrisentanu a tadalafilu v porovnaní s monoterapiou buď ambrisentanom, alebo tadalafilom, u 500 pacientov s PAH bez predchádzajúcej liečby, ktorí boli na uvedené liečby randomizovaní v pomere 2:1:1. Žiadni pacienti neužívali samotné placebo. Primárna analýza porovnala skupinu s kombinovanou liečbou so súhrnne hodnotenými skupinami s monoterapiami. Uskutočnili sa aj podporné porovnania skupiny s kombinovanou liečbou s jednotlivými skupinami s monoterapiami. Pacienti s významnou anémiou, s retenciou tekutín alebo so zriedkavými ochoreniami sietnice boli z účasti na štúdií vylúčení na základe kritérií stanovených skúšajúcimi lekármi. Z účasti na štúdií boli vylúčení aj pacienti, ktorí mali východiskové hodnoty ALT a AST > 2xULN.

Pri vstupe do štúdie bolo 96 % pacientov bez predchádzajúcej špecifickej liečby PAH a medián času od stanovenia diagnózy do zaradenia do štúdie bol 22 dní. Pacienti začali liečbu 5 mg ambrisentanu a 20 mg tadalafilu a v 4. týždni mali dávku tadalafilu titrovanú na 40 mg a v 8. týždni mali dávku ambrisentanu titrovanú na 10 mg, pokiaľ nemali žiadne problémy so znášanlivosťou liečby. Medián trvania dvojito zaslepenej liečby bol pri kombinovanej liečbe dlhší ako 1,5 roku.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bol čas do prvého výskytu príhody, ktorou bolo klinické zlyhanie liečby definované ako:

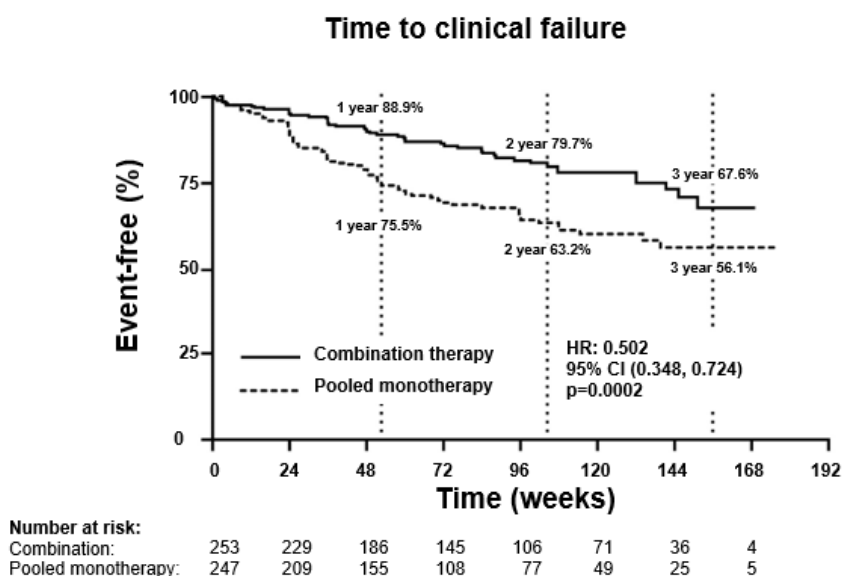
- smrť alebo
- hospitalizácia z dôvodu zhoršujúcej sa PAH,
- progresia ochorenia,
- neuspokojivá dlhodobá klinická odpoveď na liečbu.

Priemerný vek všetkých pacientov bol 54 rokov (SD 15; vekové rozmedzie 18 - 75 rokov). Pri vstupe do štúdie boli pacienti vo FT II (31 %) a FT III (69 %) podľa SZO. Najčastejšou etiológiou v populácii tejto štúdie bola idiopatická alebo dedičná PAH (56 %), po nej nasledovala PAH zapríčinená poruchami spojivového tkaniva (37 %), PAH súvisiaca s liekmi a toxínmi (3 %), s korigovanou jednoduchou vrodenou srdcovou chybou (2 %) a s HIV (2 %). Pacienti vo FT II a III podľa SZO mali priemernú východiskovú hodnotu v 6MWD rovnú 353 m.

Cieľové ukazovatele efektu liečby

Kombinovaná liečba viedla v porovnaní so súhrnne hodnotenými skupinami s monoterapiami k 50 % zníženiu rizika (hazard ratio [HR] 0,502; 95 % IS: 0,348 až 0,724; p = 0,0002) výskytu združeného cieľového ukazovateľa, ktorým bolo klinické zlyhanie liečby, a to až do hodnotenia na záverečnej návšteve [obrázok 1 a tabuľka 1]. Efekt liečby bol založený na 63 % znížení počtu hospitalizácií pri kombinovanej liečbe, dosiahol sa v krátkom čase a zostal zachovaný. Účinnosť kombinovanej liečby z hľadiska primárneho cieľového ukazovateľa sa preukázala aj v porovnaní s jednotlivými monoterapiami a naprieč podskupinami vytvorenými na základe veku, etnického pôvodu, geografickej oblasti, etiológie (IPAH/hPAH a PAH-CTD). Efekt liečby bol významný u pacientov vo FC II aj u pacientov vo FC III.

Obrázok 1



Čas do klinického zlyhania liečby (Time to Clinical Failure), Pacienti bez príhody (Event-Free) (%), Kombinovaná liečba (Combination therapy), Monoterapie - súhrnne (Pooled monotherapy); year (rok), Čas (týždne) (Time (weeks)), Počet pacientov v riziku (Number at risk), Kombinovaná liečba (Combination), Monoterapie - súhrnne (Pooled monotherapy)

Tabuľka 1

	Ambrisentan + tadalafil (N = 253)	Monoterapie - súhrnne (N = 247)	Ambrisentan v monoterapii (N = 126)	Tadalafil v monoterapii (N = 121)
Čas do prvej príhody klinického zlyhania liečby (formálne posúdenej)				
Klinické zlyhanie liečby, počet (%)	46 (18)	77 (31)	43 (34)	34 (28)
Hazard ratio (95 % IS)		0,502 (0,348; 0,724)	0,477 (0,314; 0,723)	0,528 (0,338; 0,827)
p-hodnota, log-rank test		0,0002	0,0004	0,0045
Zložky tvoriace prvú príhodu klinického zlyhania liečby (formálne posúdené)				
Smrť (z akýchkoľvek príčin)	9 (4 %)	8 (3 %)	2 (2 %)	6 (5 %)
Hospitalizácia z dôvodu zhoršujúcej sa PAH	10 (4 %)	30 (12 %)	18 (14 %)	12 (10 %)
Progresia ochorenia	10 (4 %)	16 (6 %)	12 (10 %)	4 (3 %)
Neuspokojivá dlhodobá klinická odpoveď na liečbu	17 (7 %)	23 (9 %)	11 (9 %)	12 (10 %)
Čas do prvej hospitalizácie z dôvodu zhoršujúcej sa PAH (formálne posúdenej)				
Prvá hospitalizácia, počet (%)	19 (8 %)	44 (18 %)	27 (21 %)	17 (14 %)
Hazard ratio (95 % IS)		0,372	0,323	0,442

p-hodnota, log-rank test		0,0002	< 0,0001	0,0124
--------------------------	--	--------	----------	--------

Sekundárna cieľové ukazovatele

Hodnotené boli sekundárne cieľové ukazovatele:

Tabuľka 2

Sekundárna cieľové ukazovatele (zmena v 24. týždni v porovnaní s východiskovým stavom)	Ambrisentan + tadalafil	Monoterapie - súhrne	Rozdiel a interval spoľahlivosti	p-hodnota
NT-proBNP (% zníženie)	-67,2	-50,4	% rozdiel: -33,8; 95 % IS: -44,8; -20,7	p < 0,0001
% osôb, ktoré v 24. týždni dosiahli uspokojivú klinickú odpoveď na liečbu	39	29	Pomer šancí: 1,56; 95 % IS: 1,05; 2,32	p = 0,026
6MWD (m, medián zmeny)	49,0	23,8	22,75 m; 95 % IS: 12,00; 33,50	p < 0,0001

Idiopatická pľúcna fibróza

Uskutočnila sa štúdia so 492 pacientmi (ambrisentan N = 329, placebo N = 163) s idiopatickou pľúcnou fibrózou (IPF), z ktorých 11 % malo sekundárnu pľúcnu hypertenziu (skupiny 3 podľa SZO), ktorá však bola predčasne ukončená, keď sa zistilo, že nie je možné splniť primárny cieľový ukazovateľ účinnosti (štúdia ARTEMIS-IPF). V skupine s ambrisentanom sa pozorovalo 90 prípadov (27 %) progresie IPF (vrátane hospitalizácie z dôvodu respiračných ťažkostí) alebo úmrtia v porovnaní s 28 prípadmi (17 %) v skupine s placebom. Ambrisentan je preto kontraindikovaný u pacientov s IPF so sekundárnou pľúcnou hypertenziou alebo bez nej (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Štúdia AMB112529

Bezpečnosť a znášanlivosť ambrisentanu jedenkrát denne počas 24 týždňov bola hodnotená v otvorenej nekontrolovanej štúdii u 41 pediatrických pacientov s PAH vo veku od 8 do menej ako 18 rokov (medián: 13 rokov). Etiológia PAH bola idiopatická (n = 26; 63 %), perzistujúca vrodená PAH napriek chirurgickej korekcii (n = 11; 27 %), sekundárna k ochoreniu spojivového tkaniva (n = 1; 2 %) alebo familiárna (n = 3; 7,3 %). Spomedzi 11 jedincov s vrodenou srdcovou chybou 9 mali defekty komorového septa, 2 mali defekty atriálneho septa a 1 mal perzistujúci otvorený ductus. Pacienti boli vo funkčnej triede II podľa SZO (n = 32; 78 %) alebo v triede III (n = 9; 22 %) na začiatku liečby v štúdii. Na vstupe do štúdie boli pacienti liečení liekmi na PAH (najčastejšie PDE5i v monoterapii [n = 18; 44 %], kombinovanou liečbou PDE5i a prostanoidmi [n = 8; 20 %] alebo prostanoidmi v monoterapii [n = 1; 2 %] a počas štúdie pokračovali vo svojej liečbe PAH. Pacienti boli rozdelení do dvoch dávkovacích skupín: ambrisentan 2,5 mg alebo 5 mg jedenkrát denne (nízka dávka, n = 21) a ambrisentan 2,5 mg alebo 5 mg jedenkrát denne titrované na 5 mg, 7,5 mg alebo 10 mg na základe telesnej hmotnosti (vysoká dávka, n = 20). Spolu 20 pacientov z oboch dávkovacích skupín bolo titrovaných v 2 týždňoch na základe klinickej odpovede a znášanlivosti; 37 pacientov ukončilo štúdiu; 4 pacienti boli vyradení zo štúdie.

Nebol pozorovaný žiadny trend v závislosti účinku na dávke ambrisentanu na záťažovú kapacitu (6MWD) ako hlavný parameter účinnosti. Stredná zmena oproti východiskovej hodnote v 24. týždni v 6MWD z merania na začiatku a v 24. týždni bola +55,14 m (95 % IS: 4,32 až 105,95) u 18 pacientov v nízкодávkovej skupine a +26,25 m (95 % IS: -4,59 až 57,09) u 18 pacientov vo vysokodávkovej skupine. Stredná zmena oproti východiskovej hodnote v 24. týždni v 6MWD spolu pre 36 pacientov (obe dávky spojené) bola +40,69 m (95 % IS: 12,08 až 69,31). Tieto výsledky boli konzistentné s tými, ktoré boli pozorované u dospelých. V 24. týždni 95 % pacientov v nízкодávkovej skupine a 100 % pacientov vo vysokodávkovej skupine zostalo stabilných (funkčná trieda nezmenená alebo zlepšená). Kaplanov-Meierov odhad prežitia nezávislý od udalosti pre zhoršujúcu sa PAH (úmrtie

[všetky príčiny], transplantácia pľúc alebo hospitalizácia pre zhoršenie PAH alebo pre zhoršenie súvisiace s PAH) v 24. týždni bol 86 % v nízкодávčkovej skupine a 85 % vo vysokodávčkovej skupine.

Hemodynamika bola meraná u 5 pacientov (nízкодávková skupina). Priemerné zvýšenie srdcového indexu oproti východiskovej hodnote bol $+0,94 \text{ l/min/m}^2$, priemerný pokles stredného pľúcneho arteriálneho tlaku bol $-2,2 \text{ mmHg}$ a stredný pokles PVR bol $-277 \text{ dyn}^\circ\text{s/cm}^5$ ($-3,46 \text{ mmHg/l/min}$).

U pediatrických pacientov s PAH, ktorí dostávali ambrisentan počas 24 týždňov, pokles geometrického priemeru NT-pro-BNP oproti východiskovej hodnote bol 31 % v nízкодávčkovej skupine (2,5 a 5 mg) a 28 % vo vysokodávčkovej skupine (5; 7,5 a 10 mg).

Štúdia AMB114588

Dlhodobé údaje boli získané od 38 zo 41 pediatrických pacientov s PAH vo veku od 8 rokov do menej ako 18 rokov, ktorí boli liečení ambrisentanom v 24-týždňovej randomizovanej štúdiu. Väčšina jedincov, ktorí boli presunutí do tohto dlhodobého rozšírenia, mala idiopatickú alebo dedičnú PAH (68 %) na základe východiskovej hodnoty v AMB112529. Priemerný čas expozície (\pm štandardná odchýlka) liečbe ambrisentanom bol približne $4,0 \pm 2,5$ roka (rozsah: 3 mesiace až 10,0 rokov). Pacienti mohli dostávať ďalšiu liečbu PAH, ako bolo požadované v otvorenom rozšírení, a dávka ambrisentanu mohla byť upravená o 2,5 mg prírastky. Celkovo 66 % pacientov, ktorí pokračovali v rozšírenej štúdiu, dostávali nezmenenú dávku ambrisentanu používanú v AMB112529.

Klinické zhoršenie bolo definované ako úmrtie (všetky príčiny), zaradenie do zoznamu na transplantáciu pľúc alebo atriálna septostómia, alebo zhoršenie PAH vedúce k hospitalizácii, zmena dávky ambrisentanu, pridanie alebo zmena dávky existujúceho cieleného liečiva v liečbe PAH, nárast funkčnej triedy podľa SZO; 20 % pokles v 6MWD alebo prejavy/príznaky pravostranného srdcového zlyhania. V rovnakých časových bodoch celkovo u 71 % pacientov nedošlo k zhoršeniu PAH, kým u 11 účastníkov (29 %) naprieč všetkými 4 dávkovacími skupinami sa vyskytlo klinické zhoršenie PAH na základe najmenej 1 kritéria, pričom viac ako 1 kritérium klinického zhoršenia sa dosiahlo u 5 z 11 účastníkov (45 %). Kaplanove-Meierove odhady prežitia boli 94,74 % 3 roky po začatí liečby a 92,11 % 4 roky po začatí liečby.

Zmeny z východiskovej hodnoty AMB112529 do konca rozšírenej štúdie preukázali priemerný nárast v 6MWD o $58,4 \pm 88$ metrov (17 % zlepšenie oproti východiskovej hodnote) naprieč všetkými dávkovacími skupinami.

Na vstupe do štúdie AMB114588 účastníci zastupovali všetky 4 funkčné triedy podľa SZO (I, II, III a IV), pričom viac ako polovica dosahovala triedu II ($n = 22$; 58 %) a zvyšok účastníkov dosahoval triedu I ($n = 9$; 24 %), triedu III ($n = 6$; 16 %) alebo triedu IV ($n = 1$; 3 %). Zmeny z východiskovej hodnoty AMB112529 do konca rozšírenej štúdie ($N = 29$) preukázali zlepšenie (45 %) alebo žiadnu zmenu (55 %), a teda žiadne zhoršenie vo funkčnej triede podľa SZO, a priemerný nárast v 6MWD o 17,0 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Ambrisentan sa u ľudí rýchlo absorbuje. Po perorálnom podaní sa maximálne plazmatické koncentrácie (C_{\max}) ambrisentanu zvyčajne dosiahnu v priebehu približne 1,5 hodiny po podaní dávky spolu s jedlom ako aj nalačno. C_{\max} a plocha pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času (AUC) sa zvyšujú úmerne dávke v rozmedzí terapeutických dávok. Rovnovážny stav sa zvyčajne dosiahne po 4 dňoch opakovaného podávania.

Štúdia skúmajúca vplyv jedla, v ktorej bol ambrisentan podávaný zdravým dobrovoľníkom nalačno a s jedlom s vysokým obsahom tuku poukázala na to, že hodnota C_{\max} sa znížila o 12 %, zatiaľ čo hodnota AUC zostala nezmenená. Tento pokles maximálnej koncentrácie nie je klinicky významný, a preto sa ambrisentan môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Ambrisentan sa vo veľkej miere viaže na plazmatické bielkoviny. Väzba ambrisentanu na plazmatické bielkoviny *in vitro* bola v priemere 98,8 % a nezávislá od koncentrácie v rozmedzí 0,2 - 20 mikrogramov/ml. Ambrisentan sa viaže predovšetkým na albumín (96,5 %) a v menšej miere na alfa₁-kyslý glykoproteín.

Distribúcia ambrisentanu do červených krviniek je nízka a priemerný pomer krv:plazma je 0,57 u žien a 0,61 u mužov.

Biotransformácia

Ambrisentan je nesulfónamidový ERA (je to derivát kyseliny propiónovej).

Ambrisentan je glukuronidovaný niekoľkými izoenzýmami UGT (UGT1A9S, UGT2B7S a UGT1A3S) na glukuronid ambrisentanu (13 %). Ambrisentan podlieha aj oxidačnému metabolizmu sprostredkovanému hlavne CYP3A4 a v menšej miere CYP3A5 a CYP2C19, pri ktorom vzniká 4-hydroxymetylambrisentan (21 %), ktorý je ďalej glukuronidovaný na glukuronid 4-hydroxymetylambrisentanu (5 %). Väzbová afinita 4-hydroxymetylambrisentanu k ľudskému receptoru pre endotelín je 65-násobne nižšia ako u ambrisentanu. Z tohto dôvodu sa pri koncentráciách pozorovaných v plazme (približne 4 % oproti pôvodnému ambrisentanu) neočakáva, že sa 4-hydroxymetylambrisentan bude podieľať na farmakologickom účinku ambrisentanu.

Údaje *in vitro* ukazujú, že ambrisentan v koncentrácii 300 μmol/l spôsobil menej ako 50 % inhibíciu UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (do 30 %) alebo enzýmov 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4 cytochrómu P450 (do 25 %). Ambrisentan v klinicky významných koncentráciách nemá *in vitro* žiaden inhibičný vplyv na ľudské transportéry vrátane Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 a NTCP. Okrem toho ambrisentan neindukoval expresiu proteínov MRP2, Pgp alebo BSEP v potkaních hepatocytoch. Celkovo vzaté, údaje *in vitro* naznačujú, že sa nepredpokladá, že by ambrisentan v klinicky významných koncentráciách (plazmatická C_{max} do 3,2 μmol/l) mal vplyv na UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 alebo enzýmy 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 cytochrómu P450 alebo na transport sprostredkovaný BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 alebo NTCP.

Vplyv ambrisentanu v rovnovážnom stave (10 mg jedenkrát denne) na farmakokinetiku a farmakodynamiku jednorazovej dávky warfarínu (25 mg), hodnotený pomocou PT a INR, bol skúmaný u 20 zdravých dobrovoľníkov. Ambrisentan nemal žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku alebo farmakodynamiku warfarínu. Podobne ani súbežné podávanie warfarínu nemalo vplyv na farmakokinetiku ambrisentanu (pozri časť 4.5).

Vplyv 7-dňového podávania sildenafilu (20 mg trikrát denne) na farmakokinetiku jednorazovej dávky ambrisentanu a vplyv 7-dňového podávania ambrisentanu (10 mg jedenkrát denne) na farmakokinetiku jednorazovej dávky sildenafilu bol skúmaný u 19 zdravých dobrovoľníkov. Po súbežnom podávaní ambrisentanu sa hodnota C_{max} sildenafilu zvýšila o 13 %, avšak okrem toho sa nezistili žiadne ďalšie zmeny farmakokinetických parametrov sildenafilu, N-desmetylsildenafilu a ambrisentanu. Toto mierne zvýšenie hodnoty C_{max} sildenafilu sa nepovažuje za klinicky významné (pozri časť 4.5).

Vplyv ambrisentanu v rovnovážnom stave (10 mg jedenkrát denne) na farmakokinetiku jednorazovej dávky taladafilu a vplyv taladafilu v rovnovážnom stave (40 mg jedenkrát denne) na farmakokinetiku jednorazovej dávky ambrisentanu bol skúmaný u 23 zdravých dobrovoľníkov. Ambrisentan nemal žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku taladafilu. Podobne ani súbežné podávanie taladafilu nemalo vplyv na farmakokinetiku ambrisentanu (pozri časť 4.5).

Vplyv opakovaného podávania ketokonazolu (400 mg jedenkrát denne) na farmakokinetiku jednorazovej 10 mg dávky ambrisentanu bol skúmaný u 16 zdravých dobrovoľníkov. Expozícia ambrisentanu sa zvýšila o 35 % pri hodnotení pomocou AUC_(0-inf) a o 20 % pri hodnotení pomocou

C_{max} . Táto zmena expozície pravdepodobne nie je klinicky významná, a preto sa ambrisentan môže podávať súbežne s ketokonazolom.

Vplyv opakovaného podávania cyklosporínu A (100 - 150 mg dvakrát denne) na farmakokinetiku ambrisentanu (5 mg jedenkrát denne) v rovnovážnom stave a vplyv opakovaného podávania ambrisentanu (5 mg jedenkrát denne) na farmakokinetiku cyklosporínu A (100 - 150 mg dvakrát denne) v rovnovážnom stave bol skúmaný u zdravých dobrovoľníkov. Pri podávaní opakovaných dávok cyklosporínu A došlo k zvýšeniu hodnoty C_{max} a $AUC_{(0-t)}$ ambrisentanu (48 % a 121 %, v tomto poradí). Na základe týchto zmien sa má pri súbežnom podávaní cyklosporínu A dávka ambrisentanu u dospelých pacientov alebo u pediatrických pacientov s hmotnosťou ≥ 50 kg obmedziť na 5 mg jedenkrát denne; u pediatrických pacientov ≥ 20 až < 50 kg sa má dávka obmedziť na 2,5 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.2). Podávanie opakovaných dávok ambrisentanu však nemalo klinicky významný vplyv na expozíciu cyklosporínu A a úprava dávky cyklosporínu A nie je potrebná.

Vplyv akútneho a opakovaného podávania rifampicínu (600 mg jedenkrát denne) na farmakokinetiku ambrisentanu (10 mg jedenkrát denne) v rovnovážnom stave bol sledovaný u zdravých dobrovoľníkov. Po podaní úvodných dávok rifampicínu sa pozorovalo prechodné zvýšenie hodnôt $AUC_{(0-t)}$ ambrisentanu (o 121 % po prvej dávke a o 116 % po druhej dávke rifampicínu), pravdepodobne kvôli inhibícii OATP spôsobenej rifampicínom. Po podávaní opakovaných dávok rifampicínu sa však na 8. deň nezistil klinicky významný vplyv na expozíciu ambrisentanu. Pacienti užívajúci ambrisentan majú byť starostlivo sledovaní pri začatí liečby rifampicínom (pozri časti 4.4 a 4.5).

Vplyv opakovaného podávania ambrisentanu (10 mg) na farmakokinetiku jednorazovej dávky digoxínu bol skúmaný u 15 zdravých dobrovoľníkov. Podávanie opakovaných dávok ambrisentanu spôsobilo mierne zvýšenie AUC_{0-last} a minimálnych (trough) koncentrácií digoxínu a zvýšenie C_{max} digoxínu o 29 %. Zvýšenie expozície digoxínu pozorované po podávaní opakovaných dávok ambrisentanu sa nepovažovalo za klinicky významné a úprava dávky digoxínu nie je potrebná (pozri časť 4.5).

Vplyv 12-dňového podávania ambrisentanu (10 mg jedenkrát denne) na farmakokinetiku jednorazovej dávky perorálneho kontraceptíva obsahujúceho etinylestradiol (35 μ g) a noretindrón (1 mg) bol skúmaný u zdravých dobrovoľníkov. C_{max} a $AUC_{(0-\infty)}$ boli mierne znížené pri etinylestradiole (o 8 % a 4 %) a mierne zvýšené pri noretindróne (o 13 % a 14 %). Tieto zmeny v expozícii etinylestradiolom alebo noretindrónom boli malé a pravdepodobne nie sú klinicky významné (pozri časť 4.5).

Eliminácia

Ambrisentan a jeho metabolity sa vylučujú predovšetkým žlčou po hepatálnom a/alebo extrahepatálnom metabolizme. Po perorálnom podaní sa približne 22 % podanej dávky zistilo v moči, pričom 3,3 % tvoril ambrisentan v nezmenenej forme. Plazmatický eliminačný polčas u ľudí je v rozmedzí od 13,6 do 16,5 hodín.

Osobitné skupiny pacientov

Dospelá populácia (pohlavie, vek)

Na základe výsledkov populačnej farmakokinetickej analýzy u zdravých dobrovoľníkov a pacientov s PAH nebola farmakokinetika ambrisentanu významne ovplyvnená pohlavím alebo vekom (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Dostupné sú obmedzené farmakokinetické údaje v pediatrickej populácii. Farmakokinetika bola skúmaná u pediatrických jedincov vo veku od 8 do menej ako 18 rokov v jednej klinickej štúdii (AMB112529).

Farmakokinetika ambrisentanu po perorálnom podaní u jedincov s PAH vo veku od 8 do menej ako 18 rokov bola vo veľkej miere konzistentná s farmakokinetikou u dospelých po zohľadnení telesnej

hmotnosti. Modelové odvodené expozície v pediatrickej populácii v rovnovážnom stave (AUC_{ss}) boli pri nízkych dávkach a vysokých dávkach pre všetky hmotnostné skupiny v 5. a 95. percentile historickej expozície u dospelých pri nízkej dávke (5 mg) alebo vysokej dávke (10 mg), v uvedenom poradí.

Porucha funkcie obličiek

Ambrisentan nepodlieha významnému renálnemu metabolizmu alebo renálnemu klírensu (exkrécii). V populačnej farmakokinetickej analýze sa zistilo, že klírens kreatinínu je štatisticky významný kovariant ovplyvňujúci perorálny klírens ambrisentanu. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek je rozsah poklesu perorálneho klírnsu mierny (20 - 40 %), a preto pravdepodobne nie je klinicky významný. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek je však potrebná opatrnosť (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Hlavné cesty metabolizmu ambrisentanu sú glukuronidácia a oxidácia, po ktorých nasleduje vylučovanie žľočou, a preto je možné očakávať, že porucha funkcie pečene zvýši expozíciu (C_{max} a AUC) ambrisentanu. V populačnej farmakokinetickej analýze sa zistilo, že perorálny klírens je znížený v dôsledku zvýšených hladín bilirubínu. Vplyv bilirubínu je však len mierne závažný (u pacienta s hladinou bilirubínu zvýšenou na 4,5 mg/dl by bol perorálny klírens ambrisentanu znížený o približne 30 % v porovnaní s typickým pacientom s hladinou bilirubínu 0,6 mg/dl). Farmakokinetika ambrisentanu nebola skúmaná u pacientov s poruchou funkcie pečene (s cirhózou alebo bez nej). Z tohto dôvodu sa liečba ambrisentanom nemá začať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene alebo s klinicky významne zvýšenými hodnotami pečeneových aminotransferáz (> 3xULN) (pozri časti 4.3 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vzhľadom na hlavný skupinový farmakologický účinok by podanie veľkej jednorazovej dávky ambrisentanu (t.j. predávkovanie) mohlo znížiť artériový tlak a mohlo by spôsobiť hypotenziu a príznaky súvisiace s vazodilatáciou.

Preukázalo sa, že ambrisentan nie je inhibítor transportu žlčových kyselín ani nevyvoláva zjavnú hepatotoxicitu.

Po dlhodobom podávaní boli u hlodavcov pozorované zápal a zmeny epitelu nosovej dutiny pri expozíciách nižších ako sú terapeutické hladiny u ľudí. Po dlhodobom podávaní vysokých dávok ambrisentanu boli u psov pozorované mierne zápalové reakcie pri expozíciách viac ako 20-násobne prevyšujúcich expozície zistené u pacientov.

U potkanov liečených ambrisentanom bola v nosovej dutine pozorovaná hyperplázia tkaniva nosovej kosti v oblasti nosových mušlí pri expozičných hladinách 3-násobne prevyšujúcich klinickú hodnotu AUC. Hyperplázia tkaniva nosovej kosti nebola pozorovaná pri podávaní ambrisentanu myšiam alebo psom. U potkanov je hyperplázia nosovej mušle známou reakciou na zápal nosovej sliznice, a to na základe skúseností s inými látkami.

Ambrisentan bol klastogénny, keď sa testoval vo vysokých koncentráciách v cicavčích bunkách *in vitro*. V bakteriálnych testoch a v dvoch štúdiách *in vivo* na hlodavcoch sa nepreukázali mutagénne ani genotoxické účinky ambrisentanu.

V 2-ročných štúdiách s perorálnym podávaním vykonaných na potkanoch a myšiach sa nepreukázal karcinogénny potenciál. U samcov potkanov došlo k malému zvýšeniu výskytu fibroadenómov prsníka, benígneho nádoru, iba pri podávaní najvyššej dávky. Pri tejto dávke bola systémová expozícia ambrisentanu u samcov potkanov (na základe hodnoty AUC v rovnovážnom stave) 6-násobne vyššia ako systémová expozícia dosiahnutá pri klinickej dávke 10 mg/deň.

Atrofia semenníkových tubulov, ktorá bola ojedinelo spojená s aspermiou, bola pozorovaná v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní perorálnej dávky a v štúdiách fertility na samcoch potkanov a myši,

a to bez stanovenia bezpečnostného rozpätia. Zmeny na semenníkoch neboli plne reverzibilné počas hodnotených období bez podávania dávky. Zmeny na semenníkoch však neboli pozorované v štúdiách na psoch, ktoré trvali až 39 týždňov, a to pri expozícii 35-násobne prevyšujúcej hodnotu AUC dosiahnutú u ľudí. U samcov potkanov nemal ambrisentan žiadne účinky na pohyblivosť spermií pri všetkých skúšaných dávkach (až do 300 mg/kg/deň). Zaznamenal sa mierny (< 10 %) pokles percenta morfológicky normálnych spermií pri dávke 300 mg/kg/deň, ale nie pri dávke 100 mg/kg/deň (> 9-násobok klinickej expozície dosiahnutej pri dávke 10 mg/deň). Vplyv ambrisentanu na mužskú fertilitu nie je známy.

Zistilo sa, že ambrisentan mal teratogénne účinky u potkanov a králikov. Abnormality dolnej čeľuste, jazyka a/alebo podnebia boli pozorované pri všetkých skúšaných dávkach. V štúdiu na potkanoch sa okrem toho preukázal zvýšený výskyt defektov interventrikulárneho septa, defektov v oblasti ciev trupu, abnormalít štítnej žľazy a týmu, osifikácie spodinovoklinovej kosti a výskyt umbilikálnej artérie lokalizovanej na ľavej strane močového mechúra namiesto na pravej strane. Teratogenita je suspektným skupinovým účinkom ERA.

Podávanie ambrisentanu samiciam potkanov v neskorom štádiu breživosti a počas obdobia laktácie viedlo k nežiaducim účinkom na správanie samíc, k zníženému prežívaniu mláďat a k poruche reprodukčnej schopnosti potomkov (pri pitve sa zistili malé semenníky), a to pri expozícii 3-násobne prevyšujúcej hodnotu AUC dosiahnutú u ľudí po podaní maximálnej odporúčanej dávky.

U juvenilných potkanov, ktorým bol ambrisentan podávaný perorálne jedenkrát denne v postnatálnom období od 7. do 26., 36. alebo 62. dňa (čo zodpovedá novorodencom až obdobiu neskorého dospievania u ľudí), sa vyskytlo zníženie hmotnosti mozgu (-3 % až -8 %) bez morfológických alebo neurobehaviorálnych zmien po tom, ako boli pozorované abnormálne zvuky pri dýchaní, apnoe a hypoxia. Tieto účinky sa vyskytli pri AUC hodnotách 1,8- až 7-násobne vyšších, ako je expozícia dosiahnutá pri 10 mg u pediatrických pacientov u ľudí. V inej štúdiu, kde bol liek podávaný 5-týždňovým potkanom (čo zodpovedá veku približne 8 rokov u ľudí), bolo zníženie hmotnosti mozgu pozorované len pri veľmi vysokej dávke len u samcov. Dostupné predklinické údaje neumožňujú pochopiť klinický význam tohto zistenia u detí mladších ako 8 rokov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
stearát horečnatý

Filmový obal

Volibris 2,5 mg filmom obalené tablety

polyvinylalkohol
mastenec
oxid titaničitý (E171)
makrogol
lecitín (sójový) (E322)

Volibris 5 mg a 10 mg filmom obalené tablety

polyvinylalkohol
mastenec
oxid titaničitý (E171)
makrogol

lecitín (sójový) (E322)
hlinitý lak červene allura AC (E129)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Volibris 2,5 mg filmom obalené tablety

2 roky

Volibris 5 mg a 10 mg filmom obalené tablety

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Volibris 2,5 mg filmom obalené tablety

Fľašky z nepriehľadného, bieleho polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) uzavreté uzávermi z polypropylénu s detskou bezpečnostnou poistkou s polyetylénovým tepelne zapečatým prstencom. Fľašky obsahujú 30 filmom obalených tabliet.

Volibris 5 mg a 10 mg filmom obalené tablety

PVC/PVDC/hliníkové fóliové blistre.

Veľkosti balenia obsahujúce blistre s jednotlivou dávkou po 10 × 1 alebo 30 × 1 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Volibris 2,5 mg filmom obalené tablety

EU/1/08/451/005

Volibris 5 mg filmom obalené tablety

EU/1/08/451/001

EU/1/08/451/002

Volibris 10 mg filmom obalené tablety

EU/1/08/451/003

EU/1/08/451/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. apríla 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. januára 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (Risk management plan, RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred použitím Volibrisu v každom členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii musí dohodnúť s kompetentnou národnou autoritou na obsahu a forme edukačného programu vrátane komunikačných médií, distribučných modalít a akýchkoľvek ďalších aspektov programu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom je Volibris dostupný na trhu, bol všetkým pacientom, o ktorých sa predpokladá, že budú používať Volibris, poskytnutý nasledujúci edukačný materiál:

- Informačná karta pre pacienta

Informačná karta pre pacienta má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

- že Volibris je teratogénny u zvierat;
- že tehotné ženy nesmú užívať Volibris;

- že ženy v reprodukčnom veku musia používať účinnú antikoncepciu;
- že je potrebné vykonávať tehotenské testy v mesačných intervaloch;
- že je potrebné pravidelné kontrolovať funkciu pečene, pretože Volibris môže spôsobiť poškodenie pečene.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA NA FĽAŠKU

1. NÁZOV LIEKU

Volibris 2,5 mg filmom obalené tablety
ambrisentan

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 2,5 mg ambrisentanu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu, lecitín (sójový) (E322). **Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/08/451/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

volibris 2,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FĽAŠKU

1. NÁZOV LIEKU

Volibris 2,5 mg filmom obalené tablety
ambrisentan

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 2,5 mg ambrisentanu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu, lecitín (sójový) (E322). **Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/08/451/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Volibris 5 mg filmom obalené tablety
ambrisentan

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 5 mg ambrisentanu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu, lecitín (sójový) (E322) a hlinitý lak červene allura AC (E129). **Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalená tableta

10 x 1 filmom obalených tabliet.
30 x 1 filmom obalených tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/08/451/001 10 filmom obalených tablet
EU/1/08/451/002 30 filmom obalených tablet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

volibris 5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister

1. NÁZOV LIEKU

Volibris 5 mg tablety
ambrisentan

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
GSK (Ireland) Ltd

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Volibris 10 mg filmom obalené tablety
ambrisentan

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 10 mg ambrisentanu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu, lecitín (sójový) (E322) a hlinitý lak červene allura AC (E129). **Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalená tableta

10 x 1 filmom obalených tabliet
30 x 1 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/08/451/003 10 filmom obalených tablet
EU/1/08/451/004 30 filmom obalených tablet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

volibris 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister

1. NÁZOV LIEKU

Volibris 10 mg tablety
ambrisentan

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
GSK (Ireland) Ltd

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Volibris 2,5 mg filmom obalené tablety Volibris 5 mg filmom obalené tablety Volibris 10 mg filmom obalené tablety ambrisentan

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Volibris a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Volibris
3. Ako užívať Volibris
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Volibris
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Volibris a na čo sa používa

Volibris obsahuje liečivo ambrisentan. Patrí do skupiny liekov nazývaných iné antihypertenzíva (používajú sa na liečbu vysokého krvného tlaku).

Používa sa na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 8 rokov a starších. PAH je vysoký krvný tlak v krvných cievach (pľúcnych artériách), ktoré prenášajú krv zo srdca do pľúc. U ľudí s PAH sa tieto artérie (tepny) zužujú, a preto srdce musí pracovať ťažšie, aby cez ne prečerpalo krv. To spôsobuje u ľudí pocit únavy, závrat a dýchavičnosť.

Volibris rozširuje pľúcne artérie, a tým uľahčuje srdcu prečerpávať cez ne krv. To znižuje krvný tlak a zmierňuje príznaky.

Volibris sa tiež môže používať v kombinácii s inými liekmi používanými na liečbu PAH.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Volibris

Neužívajte Volibris:

- ak ste **alergický** na ambrisentan, na sóju alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- **ak ste tehotná**, ak **plánujete otehotniť**, alebo ak by ste **mohli otehotniť**, pretože nepoužívate spoľahlivý spôsob zabránenia počatiu (antikoncepcie). Prečítajte si, prosím, informácie v časti „Tehotenstvo“.
- ak **dojčíte**. Prečítajte si informácie v časti „Dojčenie“.
- ak máte **ochorenie pečene**. Porozprávajte sa so svojím lekárom, ktorý rozhodne, či je pre vás tento liek vhodný.
- ak máte **zjazvenie pľúc** neznámej príčiny (*idiopatickú pľúcnu fibrózu*).

Upozornenie a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Volibris, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte problémy s pečeňou
- ak máte anémiu (znížený počet červených krviniek)
- ak máte opuch rúk, členkov alebo chodidiel spôsobený nahromadením tekutiny (*periférny edém*)
- ak máte ochorenie pľúc, pri ktorom sú upchaté žily v pľúcach (*pľúcna venookluzívna choroba*)

→ **Váš lekár rozhodne**, či je pre vás Volibris vhodný.

Bude potrebné, aby ste si dali robiť pravidelné krvné vyšetrenia

Predtým, ako začnete užívať Volibris a v pravidelných intervaloch počas jeho užívania, vám váš lekár urobí krvné vyšetrenia, aby zistil:

- či máte anémiu
- či vám pečeň riadne funguje

→ Je dôležité, aby ste si dali robiť pravidelné krvné vyšetrenia počas celej doby užívania Volibrisu.

Príznaky toho, že vám pečeň nemusí riadne fungovať, zahŕňajú:

- nechutenstvo
- napínanie na vracanie (*nauzeu*)
- vracanie (*dávenie*)
- vysokú teplotu (*horúčku*)
- bolesť žalúdka (*brucha*)
- zožltnutie kože alebo očných bielok (*žltáčku*)
- tmavo sfarbený moč
- svrbenie kože

Ak spozorujete akýkoľvek z týchto príznakov:

→ **Ihneď to povedzte svojmu lekárovi.**

Deti

Nepodávajte tento liek deťom mladším ako 18 rokov, pretože jeho bezpečnosť a účinnosť v tejto vekovej skupine nie sú známe.

Iné lieky a Volibris

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.**

Ak začnete užívať **cyklosporín A** (liek, ktorý sa používa po transplantácii alebo na liečbu psoriázy), váš lekár vám možno bude musieť upraviť dávku Volibrisu.

Ak užívate rifampicín (antibiotikum, ktoré sa používa na liečbu závažných infekcií), váš lekár vás bude sledovať, keď Volibris začnete užívať prvýkrát.

Ak užívate iné lieky na liečbu PAH (napr. iloprost, epoprostenol, sildenafil), možno bude potrebné, aby vás váš lekár sledoval.

→ **Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**, ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov.

Tehotenstvo

Volibris môže poškodiť nenarodené dieťa (plod), ktoré bolo počaté pred, počas alebo krátko po liečbe.

→ **Ak je možné, že by ste mohli otehotnieť, používajte spoľahlivý spôsob zabránenia počatiu** (antikoncepcie) počas užívania Volibrisu. Porozprávajte sa o tom so svojim lekárom.

→ **Neužívajte Volibris, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť.**

→ Ak počas užívania Volibrisu **otehotniete alebo ak sa budete domnievať, že môžete byť tehotná, ihneď navštívte svojho lekára.**

Ak ste žena, ktorá by mohla otehotnieť, váš lekár vás požiada, aby ste si dali urobiť tehotenský test predtým, ako začnete užívať Volibris a v pravidelných intervaloch počas užívania tohto lieku.

Dojčenie

Nie je známe, či liečivo Volibrisu môže prejsť do materského mlieka.

→ **Počas užívania Volibrisu nedojčíte.** Porozprávajte sa o tom so svojim lekárom.

Plodnosť

Ak ste muž užívajúci Volibris, je možné, že Volibris u vás zníži počet spermií. Porozprávajte sa so svojim lekárom, ak máte ohľadom tohoto nejaké otázky alebo obavy.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Volibris môže spôsobovať vedľajšie účinky, napr. nízky krvný tlak, závraty, únavu (pozri časť 4), ktoré môžu ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Príznaky vášho ochorenia môžu taktiež znížiť vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

→ **Neved'te vozidlo alebo neobsluhujte stroje, ak sa necítite dobre.**

Volibris obsahuje laktózu

Tablety Volibrisu obsahujú malé množstvo cukru, ktorý sa nazýva laktóza. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry:

→ **Kontaktujte svojho lekára** predtým, ako užijete tento liek.

Volibris obsahuje lecitín pochádzajúci zo sóje

Ak ste alergický na sóju, neužívajte tento liek (pozri časť 2 „Neužívajte Volibris“).

Volibris 5 mg a 10 mg obsahuje farbivo nazývané hlinitý lak červene allura AC (E129)

Môže vyvolať alergické reakcie (pozri časť 4).

Volibris obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Volibris

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Akú veľkú dávku Volibrisu užívať

Dospelí

Zvyčajná dávka Volibrisu je jedna 5 mg tableta jedenkrát denne. Váš lekár sa môže rozhodnúť, že vašu dávku zvýši na 10 mg jedenkrát denne.

Ak užívate cyklosporín A, neužívajte viac ako jednu 5 mg tabletu Volibrisu jedenkrát denne.

Dospievajúci a deti vo veku od 8 rokov do menej ako 18 rokov

Zvyčajná začiatočná dávka Volibrisu	
Hmotnosť 35 kg a viac	Jedna 5 mg tableta jedenkrát denne
Hmotnosť aspoň 20 kg a menej ako 35 kg	Jedna 2,5 mg tableta jedenkrát denne

Váš lekár sa môže rozhodnúť zvýšiť vám dávku. Je dôležité, aby vaše dieťa chodilo na pravidelné kontroly k lekárovi, pretože jeho dávka musí byť upravovaná podľa jeho pribúdajúceho veku alebo hmotnosti.

Ak sa užíva v kombinácii s cyklosporínom A, dávka Volibrisu u dospievajúcich a detí s hmotnosťou nižšou ako 50 kg bude obmedzená na 2,5 mg jedenkrát denne alebo na 5 mg jedenkrát denne, ak vážia 50 kg alebo viac.

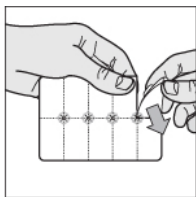
Ako užívať Volibris

Najlepšie je užívať tabletu každý deň v rovnakom čase. Prehltnite tabletu vcelku, zapíte ju vodou a tabletu nedel'te, nedrvt'e ani nežujte. Volibris môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.

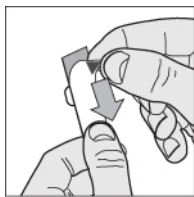
Vybratie tablety z blistrového balenia (len 5 mg a 10 mg tablety)

Tieto tablety sa dodávajú v špeciálnom balení, ktoré ich chráni pred vybratím deťmi.

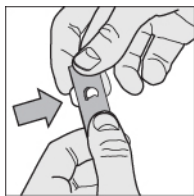
1. Oddel'te jednu tabletu: jedno „vrecúško“ oddel'te od prúžku tak, že ho pozdĺžne odtrhnete v mieste perforácie.



2. Stiahnite vrchnú vrstvu: začnite vo farebne označenom rohu, nadvihnite ho a stiahnite z vrecúška.



3. Vytlac'te tabletu: jemne vytlac'te jeden koniec tablety cez fóliovú vrstvu.



Volibris 2,5 mg tablety sú dodávané vo fľaškovom, nie blistrovom balení.

Ak užijete viac Volibrisu, ako máte

Ak užijete príliš veľa tabliet, môže sa u vás zvýšiť pravdepodobnosť výskytu vedľ'ajších účinkov, akými sú bolesť hlavy, návaly tepla, závraty, nauzea (napínanie na vracanie) alebo nízky krvný tlak, ktorý môže spôsobovať pocit točenia hlavy:

→ Ak užijete viac tabliet, ako máte predpísané, **poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.**

Ak zabudnete užiť Volibris

Ak zabudnete užiť dávku Volibrisu, užite tabletu len čo si na to spomeniete a potom pokračujte v obvyklom užívaní.

Neužívajte dvojnásobnú dávku naraz, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Volibris

Volibris je liek, ktorý budete musieť užívať pravidelne na potlačenie príznakov PAH.

→ **Neprestaňte užívať Volibris, pokiaľ vám k tomu nedal súhlas váš lekár.**

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Povedzte svojmu lekárovi, ak dostanete čokoľvek z nasledujúceho:

Alergická reakcia

Je to častý vedľajší účinok, ktorý môže postihovať **menej ako 1 z 10** osôb. Môže sa u vás objaviť:

- vyrážka alebo svrbenie a opuch (zvyčajne tváre, pier, jazyka alebo hrdla), ktorý môže spôsobiť ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním.

Opuch (edém), najmä členkov a chodidiel

Je to veľmi častý vedľajší účinok, ktorý môže postihovať **viac ako 1 z 10** osôb.

Srdcové zlyhanie

Je dôsledkom toho, že srdce neprečerpáva dostatočný objem krvi. Je to častý vedľajší účinok, ktorý môže postihovať menej ako **1 z 10** osôb. Príznaky zahŕňajú:

- dýchavičnosť
- silnú únavu
- opuch členkov a nôh.

Znížený počet červených krviniek (anémia)

Je to veľmi častý vedľajší účinok, ktorý môže postihovať **viac ako 1 z 10** osôb. Niekedy si to vyžaduje transfúziu krvi. Príznaky zahŕňajú:

- únavu a slabosť
- dýchavičnosť
- celkový pocit choroby.

Nízky krvný tlak (hypotenzia)

Je to častý vedľajší účinok, ktorý môže postihovať **menej ako 1 z 10** osôb. Príznaky zahŕňajú:

- pocit točenia hlavy.

→ Ak sa u vás (alebo u vášho dieťaťa) vyskytnú tieto vedľajšie účinky alebo ak sa objavia náhle po užití Volibrisu, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi.**

Je dôležité, aby ste si dali robiť pravidelné krvné vyšetrenia, aby sa zistilo, či máte anémiu a či vám pečeň riadne funguje. **Uistite sa, že ste si prečítali aj informácie v časti 2** v odseku „Budete potrebovať pravidelné krvné vyšetrenia“ a „Príznaky toho, že vám pečeň nemusí riadne fungovať“.

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté

(môžu postihovať **viac ako 1 z 10** osôb)

- bolesť hlavy
- závraty
- palpitácie (rýchly alebo nepravidelný tlkot srdca)
- zhoršujúca sa dýchavičnosť v krátkom čase po začatí liečby Volibrisom
- vodnatý výtok z nosa alebo upchatý nos, zvýšené prekrvenie alebo bolesť prínosových dutín
- napínanie na vracanie (nauzea)
- hnačka
- pocit únavy.

Pri kombinácii s tadalafilom (ďalší liek na liečbu PAH)

Navyše k vyššie uvedenému:

- návaly tepla (sčervenanie kože)
- vracanie (dávenie)
- bolesť/neprijemný pocit na hrudníku.

Časté

(môžu postihovať **menej ako 1 z 10** osôb)

- rozmazané videnie alebo iné zmeny videnia
- mdloba
- odchýlky vo výsledkoch krvného vyšetrenia zameraného na funkciu pečene
- vodnatý výtok z nosa
- zápcha
- bolesť žalúdka (brucha)
- bolesť alebo neprijemný pocit na hrudníku
- návaly tepla (sčervenanie kože)
- vracanie (dávenie)
- pocit slabosti
- krvácanie z nosa
- vyrážka.

Pri kombinácii s tadalafilom

Navyše k vyššie uvedenému (okrem odchýlok vo výsledkoch krvného vyšetrenia zameraného na funkciu pečene):

- zvonenie v ušiach (*tinnitus*)

Menej časté

(môžu postihovať **menej ako 1 zo 100** osôb)

- poškodenie pečene
- zápal pečene spôsobený vlastnými obrannými reakciami tela (*autoimunitná hepatitída*).

Pri kombinácii s tadalafilom

Navyše k vyššie uvedenému:

- náhla strata sluchu.

Vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

Sú očakávané podobné vedľajšie účinky ako u dospelých, uvedené vyššie.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Volibris

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale po EXP.

Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Volibris obsahuje

Liečivo je ambrisentan.

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,5 mg, 5 mg alebo 10 mg ambrisentanu.

2,5 mg tablety:

Ďalšie zložky sú: monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, stearát horečnatý, polyvinylalkohol, mastenec, oxid titaničitý (E171), makrogol, lecitín (sójový) (E322).

5 mg alebo 10 mg tablety:

Ďalšie zložky sú: monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, stearát horečnatý, polyvinylalkohol, mastenec, oxid titaničitý (E171), makrogol, lecitín (sójový) (E322) a hlinitý lak červene allura AC (E129).

Ako vyzerá Volibris a obsah balenia

2,5 mg filmom obalená tableta (tableta) Volibrisu je biela, 7 mm, okrúhla, konvexná tableta s označením „GS“ na jednej strane a „K11“ na druhej strane.

5 mg filmom obalená tableta (tableta) Volibrisu je svetloružová, 6,6 mm, štvorcová, konvexná tableta s označením „GS“ na jednej strane a „K2C“ na druhej strane.

10 mg filmom obalená tableta (tableta) Volibrisu je tmavoružová, 9,8 mm × 4,9 mm, oválna, konvexná tableta s označením „GS“ na jednej strane a „KE3“ na druhej strane.

Volibris sa dodáva vo forme 2,5 mg filmom obalených tabliet vo fľaškách. Každá fľaška obsahuje 30 tabliet.

Volibris sa dodáva vo forme 5 mg a 10 mg filmom obalených tabliet v blistroch obsahujúcich jednotlivú dávku po 10 × 1 alebo 30 × 1 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írsko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 385 800787089

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.