

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Volibris 2,5 mg filmtabletta
Volibris 5 mg filmtabletta
Volibris 10 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Volibris 2,5 mg filmtabletta

2,5 mg ambrizentánt tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

Körülbelül 92,6 mg laktózt (monohidrát formájában) és körülbelül 0,25 mg lecitint (szója) (E322) tartalmaz filmtablettánként.

Volibris 5 mg filmtabletta

5 mg ambrizentánt tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

Körülbelül 90,03 mg laktózt (monohidrát formájában), körülbelül 0,25 mg lecitint (szója) (E322) és körülbelül 0,11 mg Alluravörös AC (E129) alumínium lakkot tartalmaz filmtablettánként.

Volibris 10 mg filmtabletta

10 mg ambrizentánt tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

Körülbelül 85,5 mg laktózt (monohidrát formájában), körülbelül 0,25 mg lecitint (szója) (E322) és körülbelül 0,45 mg Alluravörös AC (E129) alumínium lakkot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Volibris 2,5 mg filmtabletta

Fehér, 7 mm átmérőjű, kerek, mindkét oldalán domború, filmbevonatú tabletták, egyik oldalán „GS”, másik oldalán „K11” mélynyomású jelzéssel.

Volibris 5 mg filmtabletta

Halvány rózsaszínű, 6,6 mm-es, négyszögletes, mindkét oldalán domború, filmbevonatú tabletták, egyik oldalán „GS”, másik oldalán „K2C” mélynyomású jelzéssel.

Volibris 10 mg filmtabletta

Sötét rózsaszínű, 9,8 mm × 4,9 mm-es, ovális, mindkét oldalán domború, filmbevonatú tabletták, egyik oldalán “GS”, másik oldalán “KE3” mélynyomású jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Volibris a pulmonalis artériás hipertonia (PAH) terápiájára javallott a WHO besorolás szerinti II. és III. funkcionális osztályú (FO) felnőtt betegeknél, beleértve a kombinációs kezelés keretében történő alkalmazást is (lásd 5.1 pont). Hatékonynak bizonyult elsődleges (idiopathiás) PAH és kötőszöveti betegséggel összefüggésben kialakuló PAH esetén.

A Volibris a pulmonalis artériás hipertonia (PAH) terápiájára javallott a WHO besorolás szerinti II. és III. funkcionális csoportba tartozó (FO) gyermek- és serdülőkorú (8-tól 18 éves korig) betegeknél, beleértve a kombinációs kezelés keretében történő alkalmazást is (lásd 5.1 pont). Hatékonynak bizonyult IPAH (idiopathiás PAH), familiaris, korrigált congenitalis szívbetegséghez és kötőszöveti betegséghez társuló PAH esetében (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést kizárólag a pulmonalis artériás hipertonia PAH kezelésében jártas orvos kezdeményezheti.

Adagolás

Felnőttek

Ambrizentán monoterápia

A Volibris-t szájon át kell bevenni, kezdetben naponta egyszer, 5 mg-os adagban, ami később a klinikai választól és a tolerálhatóságtól függően napi 10 mg-ra emelhető.

Az ambrizentán és a tadalafil kombinált alkalmazása

Tadalafillal való kombináció alkalmazása esetén a Volibris adagját naponta egyszer 10 mg-ra kell emelni.

Az AMBITION vizsgálatban a betegek az első 8 héten át naponta 5 mg ambrizentánt kaptak, amelyet ezután a tolerálhatóságtól függően 10 mg-ra növeltek (lásd 5.1 pont). Amikor tadalafillal kombinálták, a betegek kezdetben napi 5 mg ambrizentánt és 20 mg tadalafilt kaptak. A tolerálhatóság függvényében a tadalafil adagját 4 hét után 40 mg-ra, míg az ambrizentán adagját 8 hét után 10 mg-ra emelték. A betegek több, mint 90%-ánál ez megvalósítható volt. Az adagok a tolerálhatóságtól függően csökkenthetők is.

Korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy az ambrizentán hirtelen leállítása nem jár a PAH rebound rosszabbodásával.

Az ambrizentán és a ciklosporin A kombinált alkalmazása

Felnőtteknél ciklosporin A-val történő együttadáskor az ambrizentán adagját napi egyszeri 5 mg-ra kell korlátozni, és a beteget gondosan meg kell figyelni (lásd 4.5 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők 8-tól 18 éves korig

Ambrizentán monoterápia vagy egyéb PAH terápiával történő kombinált alkalmazás

A Volibrist szájon át kell bevenni az alábbi adagolási rend szerint:

Testtömeg (kg)	Napi egyszeri kezdő dózis (mg)	További napi egyszeri dózis-titrálás (mg) ^a
≥ 50	5	10
≥ 35 – < 50	5	7,5
≥ 20 – < 35	2,5	5

a = a klinikai választól és a tolerálhatóságtól függően (lásd 5.1 pont)

Az ambrizentán és a ciklosporin A kombinált alkalmazása

Ciklosporin A-val történő együttadáskor az ≥ 50 kg testtömegű gyermekeknél az ambrizentán adagját napi egyszer 5 mg-ra, a $\geq 20 - < 50$ kg testtömegű gyermekeknél pedig napi egyszer 2,5 mg-ra kell korlátozni. A betegeket szorosan monitorozni kell (lásd 4.5 és 5.2 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

65 év feletti betegeknél nincs szükség az adagolás módosítására (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Károsodott veseműködésű betegeknél nincs szükség az adag módosítására (lásd 5.2 pont). Súlyos vesekárosodásban szenvedőknél (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) az ambrizentánnal kapcsolatban korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre. Ebben a betegcsoportban a kezelést óvatosan kell kezdeni, és fokozott óvatosság szükséges, ha az ambrizentán adagját 10 mg-ra emelik.

Májkárosodás

Az ambrizentánt nem vizsgálták cirrhosissal járó vagy anélküli, májkárosodásban szenvedő betegeken. Mivel az ambrizentán főként glükuronidáció és oxidáció révén metabolizálódik, amit az epével való kiválasztódás követ, ezért a májkárosodás várhatóan növelheti az ambrizentán expozícióját (a C_{max} - és AUC-értékeket). Ezért súlyos májkárosodásban szenvedőknél, vagy akiknél klinikailag jelentős mértékben emelkedtek a hepatikus aminoszferáz-értékek (magasabbra, mint a normálérték felső határának háromszorosa $\{> 3 \times ULN$ [Upper Limit of Normal]}), nem szabad az ambrizentán-kezelést elkezdeni (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Gyermekek

Az ambrizentán biztonságosságát és hatásosságát 8 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló klinikai adatok (lásd 5.3 pontban a fiatal állatokra vonatkozó adatokat).

Az alkalmazás módja

A Volibris-t szájon át kell alkalmazni. A tablettát ajánlott egészben lenyelni, és étellel együtt vagy anélkül egyaránt bevehető. Az ajánlás szerint a tablettát nem szabad kettétörni, összetörni vagy szétrágni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, szójával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Terhesség (lásd 4.6 pont).

Fogamzóképes nők, akik nem alkalmaznak megbízható fogamzásgátlást (lásd 4.4 és 4.6 pont).

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

Súlyos májkárosodás (cirrhosissal vagy anélkül) (lásd 4.2 pont).

Ha a hepatikus aminoszferázok (glutamát-oxálacetát transzamináz [GOT vagy ASAT] és/vagy glutamát-piruvát transzamináz [GPT vagy ALAT]) kiindulási értéke $> 3 \times ULN$ (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Idiopathiás tüdőfibrosis (IPF) másodlagos pulmonális hypertóniával vagy a nélkül (lásd 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az ambrizentánt nem vizsgálták elegendő számú betegen ahhoz, hogy megállapítsák az előny/kockázat arányt a WHO funkcionális besorolása szerinti I. osztályba tartozó PAH betegeknél.

Az ambrizentán-monoterápia hatásossága még nem bizonyított a WHO funkcionális besorolása szerinti IV. osztályba tartozó PAH betegeknél. Ha a beteg klinikai állapota romlik, fontolóra kell venni az áttérést a betegség súlyos stádiumában javallt kezelésre (pl. epoprosztenolra).

Májfunkció

A PAH-val májműködési zavarok társulnak. Autoimmun hepatitisnek megfelelő eseteket, beleértve a fennálló autoimmun hepatitis esetleges fellángolását, májkárosodást és a kezeléssel potenciálisan összefüggő májenzimszint-emelkedéseket figyeltek meg ambrizentán alkalmazása kapcsán (lásd 4.8 és 5.1 pont). Ezért a hepatikus aminoszferázok (GPT és GOT)) szintjét vizsgálni kell az ambrizentán-terápia megkezdése előtt, és nem szabad a kezelést elkezdni, ha a GPT és/vagy GOT kiindulási értéke $>3 \times \text{ULN}$ (lásd 4.3 pont).

A betegeknél rendszeresen figyelni kell a májkárosodásra utaló jeleket, valamint a GPT- és GOT-értékek havi rendszerességű ellenőrzése javasolt. Ha tartósan megmagyarázhatatlan, klinikailag jelentős mértékű GPT- és/vagy GOT-emelkedés áll fenn, vagy ha a GPT- és/vagy GOT-emelkedéshez májkárosodás jelei vagy tünetei (pl. sárgaság) társulnak, az ambrizentán-kezelést le kell állítani.

Azoknál a betegeknél, akiknél nem észlelhetők a májkárosodás vagy sárgaság klinikai tünetei, a májenzim-eltérések rendeződését követően mérleghető az ambrizentán-kezelés ismételt elkezdése. Ajánlott hepatológus tanácsát kérni.

Hemoglobinkoncentráció

A hemoglobinkoncentráció és a hematokritérték csökkenése összefüggésbe hozható az endotelin-receptor antagonisták (ERA-k), ezen belül az ambrizentán-kezeléssel. A csökkenést a legtöbb esetben a kezelés első 4 hetében mutatták ki, és a hemoglobinszint általában ezt követően stabilizálódott. A hemoglobinkoncentráció kiindulási állapothoz képest megfigyelt átlagos csökkenése (0,9-1,2 g/dl) fennállt a pivotális III. fázisú klinikai vizsgálatok hosszú távú, nyílt elrendezésű kiterjesztéseinek keretében zajló, maximum 4 évig tartó ambrizentán-kezelés során. A forgalomba hozatalt követő időszakban vérsajt transzfúziót igénylő anaemia eseteket jelentettek (lásd 4.8 pont).

Az ambrizentán-terápia elkezdése nem javallott klinikailag jelentős anaemia esetén. Ajánlatos a hemoglobin- és/vagy a hematokritértékek mérése az ambrizentán-kezelés során, pl. az első és a harmadik hónap végén, majd azt követően rendszeres időközönként, a klinikai gyakorlatnak megfelelő gyakorisággal. Ha klinikailag jelentős hemoglobin- vagy hematokritcsökkenés következik be, és egyéb okokat kizártak, fontolóra kell venni az adag csökkentését vagy a kezelés félbeszakítását. Az ambrizentán és a tadalafil kombinált alkalmazása esetén megnőtt az anaemia előfordulási gyakorisága (15%-os nemkívánatos esemény gyakoriság) ahhoz képest, mint amikor az ambrizentánt és a tadalafil monoterápiában adták (7% az ambrizentán és 11% a tadalafil esetében).

Folyadékretenció

Perifériás oedemát észleltek ERA-kal, köztük ambrizentánnal kapcsolatban. Az ambrizentánnal végzett klinikai vizsgálatokban a perifériás oedema legtöbb esetben enyhe vagy közepesen súlyos volt, azonban előfordulása gyakoribb lehet és súlyosabb a 65 éves vagy annál idősebb betegek esetében. Perifériás oedemát rövid időtartamú klinikai vizsgálatokban gyakrabban jelentettek 10 mg ambrizentán alkalmazása esetén (lásd 4.8 pont).

Forgalomba hozatal utáni bejelentések érkeztek az ambrizentán-kezelés megkezdése után heteken belül kialakuló folyadékretencióról, ami néhány esetben diuretikus kezelést vagy hospitalizációt igényelt a folyadékháztartás rendezése érdekében, vagy dekompenzált szívelégtelenség miatt. Ha a beteg szervezetében már eleve túl sok a folyadék, ezt még az ambrizentán-terápia megkezdése előtt, a klinikai állapotnak megfelelően kezelni kell.

Ha súlygyarapodással járó vagy anélküli, klinikailag jelentős folyadékretenció alakul ki, az ok, például az ambrizentán vagy a meglévő szívelégtelenség, valamint a specifikus terápia vagy az ambrizentán-kezelés leállítása esetleges szükségességének megállapítása érdekében további vizsgálatokat kell végezni. Az ambrizentán és a tadalafil kombinált alkalmazása esetén megemelkedett

a perifériás oedema előfordulási gyakorisága (45%-os nemkívánatos esemény gyakoriság) ahhoz képest, mint amikor az ambrizentán és a tadalafilt monoterápiában adták (38% az ambrizentán és 28% a tadalafil esetében). A perifériás oedema előfordulása a kezelés megkezdésének első hónapjában volt a legmagasabb.

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknél tilos Volibris-kezelést kezdeni, kivéve, ha a kezelés előtt végzett terhességi teszt eredménye negatív, és megbízható fogamzásgátlást alkalmaznak. Ha bármilyen kétség merül fel azzal kapcsolatban, hogy az adott betegnek milyen fogamzásgátlás javasolható, ajánlatos egy nőgyógyász véleményét kikérni. Az ambrizentán-kezelés alatt ajánlatos havonta elvégezni a terhességi tesztet (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Pulmonalis veno-occlusiv betegség

Vazodilatátor gyógyszerek, pl. ERA-k alkalmazása kapcsán pulmonalis oedemáról számoltak be, amikor ezeket a szereket pulmonalis veno-occlusiv betegségben szenvedő betegeknél alkalmazták. Következésképpen, ha a PAH-ban szenvedő betegeknél az ambrizentán-kezelés során akut pulmonalis oedema alakul ki, gondolni kell a pulmonalis veno-occlusiv betegség lehetőségére.

Egyidejű alkalmazás más gyógyszerekkel

Az ambrizentán-kezelés alatt álló betegeket a rifampicin-kezelés elindításakor szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.5 és 5.2 pont).

Segédanyagok

Volibris 2,5 mg, 5 mg és 10 mg filmdoboz

Laktóz

A készítmény laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Lecitin (szója)

A készítmény szójából származó lecitint tartalmaz. Ha a beteg túlérzékeny a szójára, az ambrizentán nem alkalmazható (lásd 4.3 pont).

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmdobozként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Volibris 5 mg és 10 mg filmdoboz

Alluravörös AC alumínium lakk

A Volibris 5 mg és 10 mg tabletták egy azofestéket, alluravörös AC (E129) alumínium lakkot tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

In vitro és *in vivo* nem-klinikai vizsgálatokban az ambrizentán klinikailag releváns koncentrációkban nem gátolja és nem indukálja az I. vagy II. típusú gyógyszer-metabolizáló enzimeket, ami arra utal, hogy kevés a lehetősége annak, hogy az ambrizentán megváltoztassa az ezeken az utakon metabolizálódó gyógyszerek profilját.

Egészséges önkénteseken vizsgálták az ambrizentán CYP3A4-induktor potenciálját, és azt találták, hogy az ambrizentánnak nincs induktor hatása a CYP3A4 izoenzimre.

Ciklosporin A

Az ambrizentán és a ciklosporin A dinamikus egyensúlyi állapotban történő együttadása esetében egészséges önkéntesekben kétszeresére nőtt az ambrizentán expozíciója. Ennek az lehet az oka, hogy a ciklosporin A gátolja az ambrizentán farmakokinetikájában résztvevő transzportereket és metabolizáló enzimeket. Ezért ciklosporin A-val történő együttadáskor felnőtteknél és ≥ 50 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél az ambrizentán adagja nem lehet több naponta egyszer 5 mg-nál, ≥ 20 – <50 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél pedig naponta egyszer 2,5 mg-nál (lásd 4.2 pont). A többszöri ambrizentán adagoknak nem volt hatásuk a ciklosporin A expozíciójára, és nem indokolt a ciklosporin A adagjának a módosítása.

Rifampicin

Rifampicin (amely az OATP [szerves anion transzporter polipeptid] inhibitora, a CYP3A és a 2C19 erős induktora, a P-gp és az uridin-difoszfó-glukuronozil-transzferázok [UGT-k] induktora) egyidejű alkalmazása az ambrizentán expozíció átmeneti (kb. kétszeres) emelkedését okozta egészséges önkénteseknél, a kezdő adagokat követően. Azonban a 8. napra a rifampicin steady state alkalmazásának nem volt klinikailag releváns hatása az ambrizentán expozícióra. Az ambrizentán kezelés alatt álló betegeket a rifampicin kezelés elindításakor szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Foszfodiészteráz-inhibitorok

Egészséges önkénteseknél az ambrizentán együttadása foszfodiészteráz-inhibitorral, akár szildenafilfillal vagy tadalafillal (mindkettő a CYP3A4 szubsztrátja) nem változtatta meg jelentősen sem a foszfodiészteráz-inhibitor, sem az ambrizentán farmakokinetikáját (lásd 5.2 pont).

Egyéb célzott PAH-kezelések

A PAH-kezelésre szolgáló egyéb szerekkel (pl. prosztanoidokkal és szolubilis guanil-cikláz stimulátorokkal) történő együttadásakor az ambrizentán hatásosságát és biztonságosságát célzottan nem vizsgálták a PAH-ban szenvedő betegekkel végzett kontrollós vizsgálatokban (lásd 5.1 pont). Az ismert biotranszformációs adatok alapján az ambrizentán és a szolubilis guanil-cikláz stimulátorok, illetve a prosztanoidok között nem várhatóak specifikus gyógyszerkölsönhatások (lásd 5.2 pont). Azonban ezekkel a gyógyszerekkel nem végeztek specifikus gyógyszerkölsönhatás vizsgálatokat. Együttes alkalmazásukkor ezért óvatosság szükséges.

Orális fogamzásgátlók

Egy egészséges önkéntesekkel végzett klinikai vizsgálatban a dinamikus egyensúlyi állapotban naponta egyszer adagolt 10 mg ambrizentán nem volt jelentős hatással egy kombinált orális fogamzásgátló etinilösztradiol és noretiszteron komponensének farmakokinetikájára (lásd 5.2 pont). Ezen farmakokinetikai vizsgálat alapján nem várható, hogy az ambrizentán jelentősen befolyásolja az ösztrogén- vagy progesztogén alapú fogamzásgátlók hatását.

Warfarin

Az ambrizentán nem befolyásolta a warfarin steady state farmakokinetikáját és antikoaguláns aktivitását egy egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban (lásd 5.2 pont). A warfarinnak sem volt klinikailag jelentős hatása az ambrizentán farmakokinetikájára. Emellett betegeknél az ambrizentán összességében nem befolyásolta sem a warfarin típusú antikoagulánsok heti dóziséját, sem a protrombinidőt (PT) vagy a nemzetközi normalizált hányadost (INR).

Ketokonazol

A ketokonazol (a CYP3A4 erős inhibitora) dinamikus egyensúlyi állapotban történő adagolása nem eredményezte az ambrizentán expozíció klinikailag jelentős emelkedését (lásd 5.2 pont).

Az ambrizentán hatása a xenobiotikus transzporterekre

In vitro, klinikailag releváns koncentrációkban az ambrizentán nem fejt ki gátló hatást a humán transzporterekre, beleértve a P-glikoproteint (Pgp), az emlőrák rezisztencia proteint (BCRP), a multi-drug rezisztencia protein 2-t (MRP2), az epesó („bile salt”) exporter pumpát (BSEP), a szerves anion transzportáló polipeptideket (OATP1B1 és OATP1B3), valamint a nátriumfüggő taurokolát kotranszporter polipeptidet (NTCP).

Az ambrizentán a Pgp által mediált kiáramlás szubsztrátja.

Patkány hepatocitákon végzett *in vitro* vizsgálatok is azt igazolták, hogy az ambrizentán nem indukálta a Pgp-, a BSEP-, vagy az MRP2 protein expressziót.

Egészséges önkéntesekben az ambrizentán steady state alkalmazása nem volt klinikailag jelentős hatással az egyetlen dózisban alkalmazott Pgp-szubsztrát digoxin farmakokinetikájára (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Nem indítható ambrizentán-kezelés fogamzóképes nőknél, csak abban az esetben, ha a kezelés kezdete előtt végzett terhességi teszt negatív eredményt adott és megbízható fogamzásgátló módszer kerül alkalmazásra. Az ambrizentán-kezelés során havonta terhességi teszt ajánlott.

Terhesség

Az ambrizentán a terhesség alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Állatkísérletekben az ambrizentán teratogénnek bizonyult. Humán tapasztalatok nem állnak rendelkezésre.

Az ambrizentán-kezelésben részesülő nőket tájékoztatni kell a magzati károsodás kockázatáról, és ha a terhesség mégis bekövetkezne, alternatív terápiára kell áttérni (lásd 4.3, 4.4 és 5.3 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy az ambrizentán kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Az ambrizentán anyatejbe történő kiválasztódását állatokon nem vizsgálták. Ezért az ambrizentánt szedő betegek esetében a szoptatás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Férfi fertilitás

Hím állatokban az ERA-k, köztük az ambrizentán tartós adagolása testicularis tubularis atrophia kialakulásával járt (lásd 5.3 pont). Bár az ARIES-E vizsgálatban nem találtak egyértelmű bizonyítékot a hosszú időtartamú ambrizentán-expozíció spermiumszámra gyakorolt káros hatásáról, az ambrizentán krónikus alkalmazását összefüggésbe hozták a spermatogenezis markereinek változásaival. Megfigyelték a plazma inhibin-B-koncentráció csökkenését és a plazma FSH-koncentráció emelkedését. A hatóanyag férfi fertilitásra gyakorolt hatása nem ismeretes, de a spermatogenezis károsodása nem zárható ki. Klinikai vizsgálatokban az ambrizentán tartós adagolásával kapcsolatosan nem változott a plazma tesztoszteronszintje.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ambrizentán kismértékben vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeknél helyzetmegítélést, motoros és kognitív képességeket igénylő feladatok megoldására irányuló képességének megítélése esetén figyelembe kell venni a beteg klinikai állapotát és az ambrizentán mellékhatás profilját (pl. vérnyomáscsökkenés, szédülés, asthenia, fáradtság) (lásd 4.8 pont). A betegek figyelmét a gépjárművezetés, illetve a gépek kezelésének megkezdése előtt fel kell hívni arra, hogy milyen befolyást gyakorolhat rájuk az ambrizentán.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az ambrizentánnal kapcsolatban megfigyelt leggyakoribb mellékhatások közé a perifériás ödéma (37%), és a fejfájás (28%) tartozott. Nagyobb adag (10 mg) esetén magasabb volt ezen mellékhatások incidenciája és a perifériás oedema rövid időtartamú vizsgálatokban 65 évesnél idősebb betegeknél tendenciózusan súlyosabb volt (lásd 4.4 pont).

Az ambrizentán alkalmazásához kapcsolódó súlyos mellékhatások közé tartozik az anaemia (csökkent hemoglobinkoncentráció, csökkent hematokritérték) és a hepatotoxicitás.

Az endotelinreceptor-antagonistákkal (ERA-k) – ideértve az ambrizentánt is – történő kezeléshez a hemoglobinkoncentráció és a hematokritérték csökkenése (10%) társult. A csökkenést a legtöbb esetben a kezelés első 4 hetében figyelték meg, és a hemoglobinszint általában ezt követően stabilizálódott (lásd 4.4 pont).

Az ambrizentán-kezelés során májenzimszint-emelkedéseket (2%), májkárosodást és autoimmun hepatitiszt (beleértve a fennálló autoimmun hepatitisz fellángolását) figyelték meg (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A gyakoriság meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). A dózisfüggő mellékhatások esetében a gyakorisági kategória az ambrizentán magasabb adagjára vonatkozik. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatás(ok)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Anaemia (csökkent hemoglobinkoncentráció, csökkent hematokritérték) ¹
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Túlérzékenységi reakciók (pl. angiooedema, bőrkiütés, pruritus)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás (beleértve a sinus eredetű fejfájást, migrént) ² , szédülés
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Homályos látás, látáskárosodás

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Gyakori	Tinnitus ³
	Nem gyakori	Hirtelen hallásvesztés ³
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori	Palpitatio
	Gyakori	Szívelégtelenség ⁴
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Bőrpír ⁵
	Gyakori	Hypotensio, ájulás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Dyspnoe ⁶ , Felső légúti (pl. nasalis, sinus) nyálkahártya-duzzanat ⁷ , nasopharyngitis ⁷
	Gyakori	Orrvérzés, rhinitis ⁷ , sinusitis ⁷
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Émelygés, hasmenés, hányás
	Gyakori	Hasi fájdalom, székrekedés
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	Emelkedett hepaticus transzaminázszintek
	Nem gyakori	Májkárosodás (lásd 4.4 pont), autoimmun hepatitis (lásd 4.4 pont)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Bőrkiütés ⁸
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Perifériás oedema, folyadékretenció, mellkasi fájdalom/diszkomfortérzés ⁵ , fáradtság
	Gyakori	Asthenia

¹ Lásd a „Kiválasztott mellékhatások ismertetése” részt.

² A fejfájás gyakorisága nagyobb volt 10 mg ambrizentán alkalmazása esetén.

³ Az eseteket ambrizentán és tadalafil kombinációval végzett placebokontrollos klinikai vizsgálatok során figyelték meg.

⁴ A jelentett szívelégtelenség esetek többségéhez folyadékretenció is társult.

⁵ Ezeket a gyakoriságokat az ambrizentán plusz tadalafil kombinációval végzett placebokontrollos klinikai vizsgálatok során figyelték meg. Ambrizentán-monoterápia során alacsonyabb incidenciát figyeltek meg.

⁶ Tisztázatlan etiológiájú, romló dyspnoe eseteket jelentettek röviddel az ambrizentán-kezelés megkezdését követően.

⁷ Az orrdugulás előfordulási gyakorisága dózisfüggőnek bizonyult az ambrizentán-kezelés során.

⁸ A bőrkiütés magában foglalja az erythemás bőrkiütést, a generalizált bőrkiütést, valamint a papulás és a viszkető bőrkiütést is.

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Csökkent hemoglobinszint

A forgalomba hozatalt követő időszakban véresejt transzfúziót igénylő anaemia eseteket jelentettek (lásd 4.4 pont). A csökkent hemoglobinszint (anaemia) előfordulási gyakorisága magasabb volt 10 mg ambrizentán alkalmazása esetén. A 12 hetes, placebokontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálatokban az ambrizentán-csoportba tartozó betegeknél csökkent az átlagos hemoglobinkoncentráció, amit már a kezelés 4. hetében kimutattak (0,83 g/dl-es csökkenés); a következő 8 hét során a kiindulási értéktől való átlagos eltérések stabilizálódása volt látható. Az ambrizentánnal kezelt csoportjából összesen 17 betegnél (6,5%) észlelték a hemoglobinszint kiindulási értékhez viszonyított $\geq 15\%$ -os, a normálérték alsó határa alá eső csökkenését.

Gyermekek és serdülők

Az ambrizentán biztonságosságát gyermekek és serdülők körében egy 24 hetes, nyílt, IIb fázisú vizsgálatban értékelték 41, 8 és 18 éves kor közötti, PAH-beteg bevonásával. A betegeket napi egyszeri 2,5 mg vagy 5 mg (alacsony dózisu csoport) ambrizentánnal, vagy napi egyszeri 2,5 mg vagy 5 mg ambrizentánnal, amit a testtömeg alapján 5 mg-ra, 7,5 mg-ra vagy 10 mg-ra titráltak (magas dózisu csoport) kezelték monoterápiában, vagy más PAH-gyógyszerrel kombinációban. A biztonságosságot tovább értékelték egy hosszú távra kiterjesztett vizsgálatban a 41 beteg közül 38 betegnél. A megfigyelt mellékhatások közül, melyeket az ambrizentán-kezeléssel összefüggésbe hozhatónak értékelték, a fejfájás (15%, 6/41 beteg a IIb fázisú nyílt vizsgálat 24 hete során és 8%, 3/38 beteg a hosszú távra kiterjesztett vizsgálatban) és az orrdugulás (7%, 3/41 beteg a IIb fázisú nyílt vizsgálat 24 hete során) fordult elő leggyakrabban, ami összhangban volt a felnőttekkel folytatott, kontrollós vizsgálatokban megfigyelttel.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Egészséges önkéntesnél 50 és 100 mg-os egyszeri adagok (a legnagyobb ajánlott adag 5-10-szerese) alkalmazása kapcsán fejfájás, kipirulás, szédülés, hányinger és orrdugulás jelentkezett.

Hatásmechanizmusa révén az ambrizentán túlادagolása potenciálisan hypotoniához vezethet (lásd 5.3 pont). Kifejezett hypotonia esetén tényleges cardiovascularis szupportív kezelés válhat szükségessé. Specifikus antidotum nem áll rendelkezésre.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antihipertenzívumok, egyéb antihipertenzívumok, ATC kód: C02KX02

Hatásmechanizmus

Az ambrizentán orálisan aktív, a propánsav osztályba tartozó, endotelin A (ET_A) receptor-szelektív ERA. Az endotelin jelentős szerepet játszik a PAH patofiziológiájában.

Az ambrizentán egy ET_A-antagonista (megközelítőleg 4000-szer szelektívebb az ET_A-ra, mint az ET_B-re). Az ambrizentán blokkolja az ET_A receptor altípust, ami főként a vascularis símaizomsejteken és a cardialis myocytákon található. Ez kivédi az endotelin által mediált second messenger rendszer aktivációját, amely a vasoconstrictio kiváltásáért és a símaizomsejtek proliferációjáért felelős. Az ambrizentánnak az ET_B receptorhoz viszonyított ET_A szelektivitása várhatóan azt eredményezi, hogy érintetlenül marad az ET_B receptor által mediált vazodilatátor hatású nitrogén-monoxid és proztaciklin termelődés.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Két randomizált, kettős vak, multicentrikus, placebokontrollos, III. fázisú pivotális klinikai vizsgálatot végeztek (ARIES-1 és -2). Az ARIES-1 vizsgálatba 201 beteget vontak be, és az 5 mg-os és a 10 mg-os ambrizentánt hasonlították össze a placebóval. Az ARIES-2 vizsgálatba 192 beteget vontak be, és a 2,5 mg-os és az 5 mg-os ambrizentánt hasonlították össze placebóval. A betegek az ambrizentánt mindkét vizsgálatban olyan szupportív/háttér gyógyszerek mellett kapták, amelyben a következő gyógyszerek kombinációja szerepelhetett: digoxin, antikoagulánsok, diuretikumok, oxigén

és vazodilatátorok (kalcium-csatorna blokkolók, ACE-gátlók). A vizsgálatba bevont betegek IPAH-ban vagy kötőszöveti betegséggel társult PAH-ban (PAH-CTD-ben) szenvedtek. A betegek többsége a WHO funkcionális besorolása szerinti II. (38,4%), illetve III. osztály (55,0%) tüneteit mutatta. Azokat a betegeket, akiknek korábban meglévő májbetegségük volt (cirrhosis vagy klinikailag jelentős mértékben emelkedett aminoszulfotranszferázok), valamint a célzott PAH-terápiát (pl. prosztanoidokat) kapó betegeket kizárták a vizsgálatból. A hemodinamikai jellemzőket ezekben a vizsgálatokban nem értékelték.

A III. fázisú vizsgálatokra meghatározott elsődleges végpont a fizikai terhelhetőség javulása volt, amit a 6 perces járástávolság (6 Minute Walk Distance, 6MWD) kiindulási értékhez viszonyított változásával mérték a 12. héten. Az ambrizentán-kezelés mindkét vizsgálatban, valamennyi ambrizentán adag esetén, a 6MWD szignifikáns javulását eredményezte.

Az ARIES-1 és ARIES-2 vizsgálatban a 12. héten az átlagos 6MWD placebokorrigált javulása az 5 mg-mal kezelt csoportban 30,6 m (95%-os CI: 2,9 – 58,3; $p = 0,008$), illetve 59,4 m (95%-os CI: 29,6 – 89,3; $p < 0,001$) volt. Az ARIES-1 vizsgálatban a 12. héten az átlagos 6MWD placebóval korrigált javulása az 10 mg-mal kezelt csoportban 51,4m (95%-os CI: 26,6 – 76,2; $p < 0,001$) volt.

A III. fázisú (ARIES-C) vizsgálatra vonatkozóan előre meghatározott szempontok szerinti kombinált elemzést végeztek. A placebóval korrigált átlagos 6MWD javulása az 5 mg-os csoportban 44,6 m (95%-os CI: 24,3 – 64,9 m; $p < 0,001$), a 10 mg-os csoportban 52,5 m (95%-os CI: 28,8 – 76,2 m; $p < 0,001$) volt.

Az ARIES-2 vizsgálatban az ambrizentán (a kombinált dózisú csoportban) a placebóhoz képest szignifikánsan megnyújtotta a PAH klinikai rosszabbodásáig eltelt időt ($p < 0,001$), a relatív házard 80%-kal csökkent (95%-os CI: 47% – 92%). A következőkre terjedt ki a vizsgálat: halálozás, tüdő-transzplantáció, PAH miatti hospitalizáció, pitvari septostomia, egyéb PAH gyógyszerek adása és a korai kimaradás kritériumai. A kombinált dózisú csoportban az SF-36 Health Survey fizikális funkció skálájában statisztikailag szignifikáns emelkedést tapasztaltak ($3,41 \pm 6,96$), a placebóhoz képest ($-0,20 \pm 8,14$, $p = 0,005$). Az ambrizentán-kezelés eredményeképpen a Borg Dyspnoea Index (BDI) statisztikailag szignifikáns mértékben javult (placebóval korrigált BDI-nél $-1,1$ [95%-os CI: $-1,8$ – $-0,4$; $p = 0,019$; kombinált dózisú csoport]).

Hosszú távú adatok

Az ARIES-1 és -2 vizsgálatba bevont betegek alkalmasak voltak egy hosszú távú, nyílt, kiterjesztéses klinikai vizsgálatba, az ARIES-E-be történő beválasztásra ($n = 383$). Az összesített átlagos expozíció 145 ± 80 hét, míg a maximális expozíció kb. 295 hét volt. E vizsgálat fő elsődleges végpontjai a hosszú időtartamú ambrizentán-expozíciójához társuló mellékhatások incidenciája és súlyossága (beleértve a szérumban májfunkciós vizsgálati eredményeket is) voltak. A hosszú időtartamú ambrizentán-expozícióhoz társuló, megfigyelt mellékhatások általában megegyeztek a 12 hetes placebokontrollos vizsgálatokban megfigyelttel.

Az ambrizentánt kapó betegek (kombinált ambrizentán dózis csoport) túlélésének megfigyelt valószínűsége az 1. évnél 93%, a 2. évnél 85%, míg a 3. évnél 79% volt.

Egy nyílt klinikai vizsgálatban (AMB222) 36, ambrizentánnal kezelt betegen azt vizsgálták, hogy milyen gyakorisággal fordulnak elő emelkedett szérumban aminoszulfotranszferáz-koncentrációk olyan betegeknél, akiknél korábban félbeszakítottak egy másik ERA-kezelést kóros aminoszulfotranszferáz-értékek miatt. Az átlagosan 53 hetes ambrizentán-kezelés alatt a vizsgálatba bevont betegek közül senkinél sem mérték bizonyítottan $> 3 \times \text{ULN}$ szérumban ALT aktivitást, ami a kezelés végleges megszakítását vonná maga után. A betegek 50%-ánál emelték ezen időszakban az ambrizentán dózist 5 mg-ról 10 mg-ra.

Valamennyi II. és III. fázisú vizsgálatban (beleértve a vizsgálatok nyílt kiterjesztését is) a 79,5 hetes átlagos expozíciós idő alatt a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó ($> 3 \times \text{ULN}$) szérumban aminoszulfotranszferáz eltérések kumulatív incidenciája 17 volt a 483 vizsgálati személynél. Ez 100 ambrizentán expozíciós betegenként 2,3 esemény gyakoriságot jelent. Az ARIES E nyílt

elrendezésű, hosszú távú, kiterjesztéses vizsgálatban a normálérték felső határát több, mint háromszoros mértékben meghaladó szérum aminoszén-szint emelkedés kialakulásának 2 éves kockázata az ambrizentánnal kezelt betegeknek 3,9% volt.

Egyéb klinikai információ

Egy II. fázisú vizsgálatban (AMB220) a PAH-ban szenvedő betegeknek (n = 29) 12 hetes kezelés után a hemodinamikai paraméterek javulása volt megfigyelhető. Az ambrizentán-kezelés eredményeként az átlagos szív-index növekedett, az átlagos pulmonális artériás nyomás csökkent, és az átlagos pulmonális vascularis rezisztencia csökkent.

Az ambrizentán kezelés során a szisztolés és a diasztolés vérnyomásérték csökkenését jelentették. Tizenkét hetes időtartamú, placebokontrollos klinikai vizsgálatokban a kiindulási állapottól a kezelés végéig a szisztolés vérnyomásérték átlagos csökkenése 3 Hgmm, a diasztolés vérnyomásérték átlagos csökkenése pedig 4,2 Hgmm volt. A hosszú távú, nyílt elrendezésű ARIES-E vizsgálatban a szisztolés és a diasztolés vérnyomásértékek átlagos csökkenése a maximum 4 évig tartó ambrizentán-kezelés során megmaradt.

Egy egészséges önkénteseken végzett kölcsönhatás vizsgálatban nem tapasztaltak klinikai jelentőséggel bíró változásokat az ambrizentán vagy a szildenafil farmakokinetikájában, és a kombináció jól tolerálhatónak bizonyult. Az ARIES-E vizsgálatban az ambrizentánt és szildenafilfil egyidejűleg kapó betegek száma 22 (5,7%), az AMB222 vizsgálatban pedig 17 (47%) volt. Nem állapítottak meg további biztonságossági problémát ezeknél a betegeknek.

A tadalafillal való kombináció klinikai hatásossága

Egy multicentrikus, kettős vak, aktív komparátoros, eseményalapú, III. fázisú eredményességi vizsgálatot (AMB112565/AMBITION) végeztek az ambrizentán és a tadalafil kezdetektől való kombinációjának, illetve mind az ambrizentán és a tadalafil monoterápiában való alkalmazásának összehasonlító értékelésére 500, korábban kezelésben még nem részesült PAH beteg részvételével, akiket 2:1:1 arányban randomizáltak a kezelési csoportok megadott sorrendjében. Egyetlen betegnek sem adtak csak placebót. A primer analízist a kombinációs csoport és a monoterápiás csoportok összesítése között végezték el. Szupportív összehasonlító elemzést szintén végeztek a kombinációs kezelést kapó csoport, illetve az egyes monoterápiás csoportok között. A jelentős mértékű anaemiában, folyadékretencióban vagy ritka retinabetegségekben szenvedőket a vizsgálati kritériumoknak megfelelően kizárták. Szintén kizárásra kerültek a kiindulási időpontban a normálérték felső határánál kétszer magasabb GPT- és GOT-szinttel rendelkező betegek.

A kiindulási időpontban a betegek 96%-a korábban semmilyen PAH-specifikus kezelést sem kapott, és a diagnózistól a vizsgálatba való belépésig terjedő medián időtartam 22 nap volt. A betegek a kezelést 5 mg ambrizentánnal és 20 mg tadalafillal kezdték, majd a 4. héten a tadalafil adagját 40 mg-ra, és a 8. héten az ambrizentán adagját 10 mg-ra emelték, amennyiben nem jelentkeztek tolerálhatósági problémák. A kombinált kezelés kettős vak medián időtartama több mint 1,5 év volt.

Az elsődleges végpont az az időpont volt, amikor először jelentkezett klinikai sikertelenséget jelző esemény, amelynek meghatározása az alábbi:

- halál, vagy
- a romló PAH miatti hospitalizáció,
- a betegség progressziója,
- hosszú távon nem kielégítő klinikai válasz.

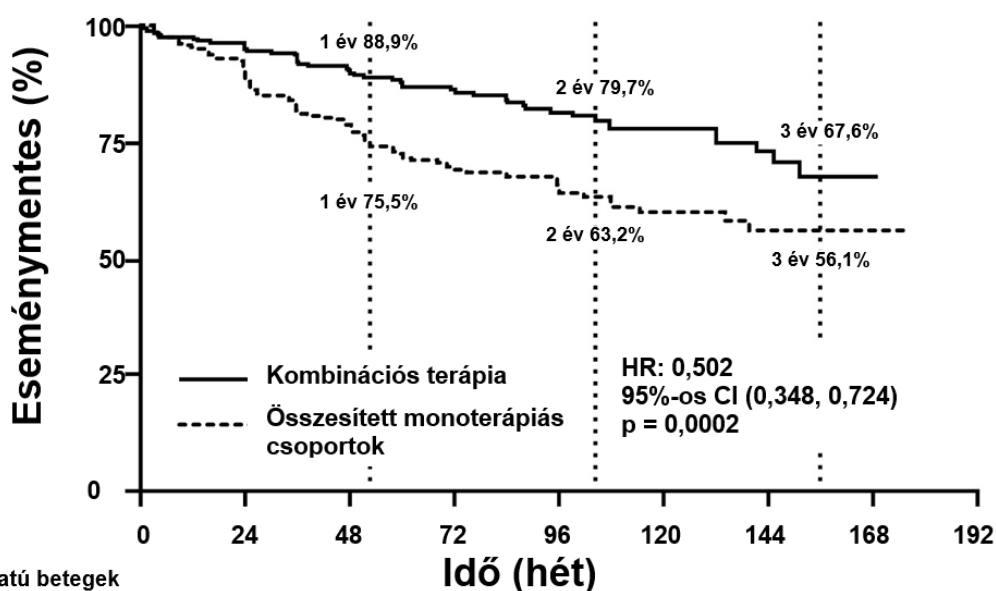
Az összes beteg átlagéletkora 54 év volt (SD 15; tartomány: 18–75 év). A WHO FO a kiindulási időpontban II (31%), illetve III (69%) volt. A vizsgálati populációban a leggyakoribb etiológia (56%) az idiopathiás vagy örökletes PAH volt, amelyet a kötőszöveti rendellenességek miatti PAH (37%), a gyógyszerek, illetve toxinok miatti PAH (3%), a korrigált, egyszerű, veleszületett szívbetegség (2%) és a HIV miatti PAH (2%) követett. A WHO II., illetve III. FO-ba tartozó betegeknek a 6MWD kiindulási átlagértéke 353 m volt.

A terápiás eredményeket értékelő végpontok

A kombinációs kezelés a végső értékelő kontrollvizsgálatig az összesített monoterápiás csoporthoz viszonyítva az összetett klinikai sikertelenséget értékelő végpont 50%-os kockázatsökkenését eredményezte (relatív hazard [HR] 0,502; 95%-os CI: 0,348 – 0,724; p = 0,0002) [1. ábra és 1. táblázat]. A kezelés hatását a hospitalizációk kombinációs terápia alatti 63%-os csökkenése határozta meg, amely korán alakult ki, és azt követően fennmaradt. A kombinációs terápia elsődleges végpontban mutatott hatásossága konzisztens volt az egyes monoterápiákkal való összehasonlítás, továbbá az életkori, etnikai, földrajzi és etiológiai alcsoportok (IPAH /hPAH és PAH-CTD) esetében is. A hatás mind a II., mind a III. FO-ba sorolt betegek esetében szignifikáns volt.

1. ábra A klinikai sikertelenségig eltelt időtartam

A klinikai sikertelenségig eltelt időtartam



A fokozott kockázatú betegek száma:

	0	24	48	72	96	120	144	168	192
Kombináció:	253	229	186	145	106	71	36	4	
Összesített monoterápiás csoportok:	247	209	155	108	77	49	25	5	

1. táblázat

	Ambrizentán + tadalafil (N = 253)	Monoterápiák, összesített (N = 247)	Ambrizentán monoterápia (N = 126)	Tadalafil monoterápia (N = 121)
Az első klinikai sikertelenséget jelző eseményig (megítelt) eltelt időtartam				
Klinikai sikertelenség, száma (%)	46 (18)	77 (31)	43 (34)	34 (28)
Relatív hazard (95%-os CI)		0,502 (0,348, 0,724)	0,477 (0,314, 0,723)	0,528 (0,338, 0,827)
p-érték, Lograng próba		0,0002	0,0004	0,0045
Az első klinikai sikertelenséget jelző esemény összetevője (megítelt)				
Halálozás (össz)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2%)	6 (5%)
Súlyosbodó PAH miatti hospitalizáció	10 (4%)	30 (12%)	18 (14%)	12 (10%)
A betegség progressziója	10 (4%)	16 (6%)	12 (10%)	4 (3%)
Hosszú távon nem kielégítő klinikai válasz	17 (7%)	23 (9%)	11 (9%)	12 (10%)
Súlyosbodó PAH miatti első hospitalizációig eltelt időtartam (megítelt)				
Első hospitalizáció, db. (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Relatív hazard (95%-os CI)		0,372	0,323	0,442

p-érték, Lograng próba		0,0002	< 0,0001	0,0124
------------------------	--	--------	----------	--------

Másodlagos végpontok

A vizsgált másodlagos végpontok:

2. táblázat

Másodlagos végpontok (változások a kiindulási időponttól a 24. hétig)	Ambrizentán + tadalafil	Monoterápiák, összesített	Különbség és konfidencia intervallum	p-érték
NT-proBNP (%-os csökkenés)	-67,2	-50,4	% különbség -33,8; 95%-os CI: -44,8, -20,7	p < 0,0001
A 24. héten kielégítő klinikai választ elérő betegek %-os aránya	39	29	Esélyhányados 1,56; 95%-os CI: 1,05, 2,32	p = 0,026
6MWD (m, medián változás)	49,0	23,8	22,75 m; 95%-os CI: 12,00, 33,50	p < 0,0001

Idiopathiás tüdőfibrosis

492, idiopathiás tüdőfibrosis (IPF-ben) beteggel (ambrizentán-csoport: N = 329; placebo-csoport: N = 163) egy vizsgálatot (ARTEMIS-IPF vizsgálat) végeztek, amelyben a betegek 11%-a szenvedett másodlagos pulmonalis hypertóniában (WHO 3. csoport), azonban azt idő előtt leállították, amikor megállapították, hogy nem teljesíthető az elsődleges hatásossági végpont. Kilencven esetben (27%) az IPF progresszióját (benne légzőszervi okokból történt hospitalizációkkal) vagy halálozást figyeltek meg az ambrizentán-csoportban, szemben a placebo-csoportban észlelt 28 eseménnyel (17%). Ezért az ambrizentán alkalmazása másodlagos pulmonalis hypertóniával társult vagy azzal nem társult IPF-ben szenvedő betegeknél ellenjavallott (lásd 4.3 pont).

Gyermekek és serdülők

AMB112529 vizsgálat

A napi egyszer alkalmazott ambrizentán biztonságosságát és tolerálhatóságát egy nyílt, nem kontrollos, 24 hetes, vizsgálatban 41, 8 és 18 éves kor közötti (median: 13 év), PAH-ban szenvedő gyermek és serdülő bevonásával értékelték. A PAH etiológiája a következő volt: idiopathiás (n = 26; 63%), műtéti korrekció után is perzisztáló, veleszületett PAH (n = 11; 27%), másodlagos, kötőszöveti betegséggel összefüggésben kialakult (n = 1; 2%) vagy örökletes (n = 3; 7.3%). A 11 veleszületett szívbetegségben szenvedő alany közül 9-nek kamrai szeptumdefektusa, 2-nek pitvari szeptumdefektusa, 1-nek ductus arteriosus persistense volt. A vizsgálati kezelés megkezdésekor a betegek a WHO-besorolása szerinti II. (n = 32; 78%) vagy III. (n = 9; 22%) funkcionális osztályba tartoztak. A vizsgálatba történő belépéskor a betegeket PAH-gyógyszerrel kezelték (leggyakrabban PDE5-gátló monoterápia [n = 18; 44%], PDE5-gátló plusz prosztanoid kombináció [n = 8; 20%], vagy prosztanoid monoterápia [n = 1; 2%]), és ezt a PAH-kezelést a vizsgálat alatt is folytatták. A betegeket két dóziscsoportba osztották: napi egyszer 2,5 mg vagy 5 mg ambrizentán (alacsony dózisu csoport, n = 21) és napi egyszer 2,5 mg vagy 5 mg ambrizentán, amit a testtömeg alapján 5 mg-ra, 7,5 mg-ra vagy 10 mg-ra titráltak (magas dózisu csoport, n = 20). A két csoportból összesen 20 beteg dózist titráltak a második héten a klinikai választól és a tolerálhatóságtól függően; 37 beteg fejezte be a vizsgálatot; 4 beteg lépett a vizsgálatból.

Nem figyeltek meg dózissal kapcsolatos összefüggést az ambrizentán fő hatásossági kimenetelére, a fizikai terhelhetőségre (6MWD, 6 perces járástávolság) gyakorolt hatásában. A vizsgálat megkezdésekor és a 24. héten mért 6 perces járástávolság átlagos változása a 24.-héten az alacsony és a magas dózisu csoportban 18 betegnél +55,14 m (95%-os CI: 4,32-105,95), illetve 18 betegnél

+26,25 m (95%-os CI: 4,59-57,09) volt. A kiindulási értékhez viszonyított átlagos változás a 36 betegre (mindkét dózis-csoportot összesítve) +40,69 m (95%-os CI: 12,08-69,31) volt. Ezek az eredmények összhangban voltak a felnőtteknél megfigyelttel. Az alacsony és a magas dózisú csoportból a betegek 95%-a, illetve 100%-a maradt stabil a 24. hétre (a WHO-besorolás szerinti funkcionális osztály nem változott vagy javult). A Kaplan–Meier-becslés szerinti eseménymentes túlélés a PAH rosszabbodására vonatkozóan (halálozás [bármilyen okból], tüdőtranszplantáció, súlyosbodó PAH miatti hospitalizáció vagy a PAH-val összefüggő állapotromlás) a 24. héten 86% volt az alacsony, illetve 85% a magas dózisú csoportban.

A hemodinamikai paramétereket 5 betegnél mérték (alacsony dózisú csoport). A szívindex átlagos növekedése a kiindulási értékhez viszonyítva +0,94 l/perc/m², a pulmonális artériás nyomás átlagos csökkenése -2,2 Hgmm és a PVR (pulmonális vaszkuláris rezisztencia) átlagos csökkenése - 277 dyn s/cm⁵ (-3.46 Hgmm/l/perc) volt.

A 24 hétig ambriszentánnal kezelt, PAH-ban szenvedő gyermekeknél a kiindulási értékhez viszonyított NT-proBNP csökkenés mértani középértéke 31% volt az alacsony dózisú csoportban (2,5 mg és 5 mg), illetve 28% a magas dózisú csoportban (5 mg, 7,5 mg és 10 mg).

AMB114588 vizsgálat

A hosszútávú adatok a 24 hetes, randomizált vizsgálatban részt vevő 41, ambriszentánnal kezelt, PAH-ban szenvedő 8 és betöltött 18 életév közötti korú gyermek és serdülő közül 38 beteg adataiból származnak. Az ebbe a hosszú távú kiterjesztett vizsgálatba áttérő alanyok többsége idiopathiás vagy örökletes PAH-ban szenvedett (68%) az AMB112529 kiindulási adatai szerint. Az ambriszentán-expozíció átlagos időtartama (\pm standard deviáció) kb. $4,0 \pm 2,5$ év volt (tartomány: 3 hónap – 10,0 év). A vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztésében a betegek szükség szerint további PAH-kezelésben részesülhettek, és az ambriszentán dózisait 2,5 mg-os lépésekben módosíthatták. Összességében a vizsgálat kiterjesztésében is részt vevő betegek 66%-ánál maradt ugyanaz az ambriszentán-dózis, amelyet az AMB112529 vizsgálatban kapott.

A klinikai rosszabbodást a következőkben határozták meg: halál (bármilyen okból), tüdőtranszplantációs várólistára vagy pitvari septostomia várólistára kerülés, a PAH súlyosbodása miatti hospitalizáció, ambriszentán dózismódosítása, egyéb PAH gyógyszer hozzáadása vagy a meglévő célzott PAH-terápia dózisének módosítása, magasabb WHO-besorolás szerinti funkcionális osztályba kerülés; a 6 perces járástávolság 20%-os csökkenése vagy jobbszívfél-elégtelenség jelei/tünetei. Ugyanezekben az időpontokban a betegek 71%-ánál nem súlyosbodott a PAH, míg a 4 dóziscsoportból összesen 11 betegnél (29%) tapasztalták a PAH klinikai súlyosbodását legalább 1 kritérium alapján, és ezen 11 résztvevő közül 5 betegnél (45%) tapasztaltak 1-nél több kritérium szerinti klinikai súlyosbodást. A Kaplan–Meier-becslés szerint a túlélés 94,74% volt a kezelés kezdetétől számított 3 év után, illetve 92,11% volt 4 év után.

Az AMB112529 vizsgálatban kiindulásától a kiterjesztés végéig a 6 perces járástávolság átlagosan $58,4 \pm 88$ méterrel javult (17%-os javulás a kiinduláshoz képest) minden dóziscsoportban.

Az AMB114588 vizsgálatban a bevonáskor a WHO-besorolás szerinti funkcionális osztályok (I, II, III és IV) közül mind a négybe tartoztak résztvevők. A résztvevőknek több mint a fele a II. osztályba ($n = 22$; 58%), a többiek pedig az I. osztályba ($n = 9$; 24%), a III. osztályba ($n = 6$; 16%), illetve a IV. osztályba ($n = 1$; 3%) tartoztak. Az AMB112529 vizsgálat kiindulásától a kiterjesztés végéig ($N = 29$) a WHO-besorolás szerinti funkcionális osztályba tartozás vagy javult (45%), vagy nem változott (55%); ennek romlását senkinél nem észleltek, valamint a 6 perces járástávolság átlagosan 17,0%-kal javult.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Emberben az ambriszentán gyorsan felszívódik. Orális adagolás esetén az ambriszentán maximális plazmakoncentrációját (C_{max}) általában jellemzően a bevétel utáni kb. 1,5 órával éri el, mind

éhgymorra, mind táplálékbevitelt követően. A C_{max} és a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) dózisarányosan növekszik a terápiás dózistartományban. Az egyensúlyi állapot (steady state) általában 4 napos ismételt adagolást követően alakul ki.

Egy vizsgálatban, amelyben a táplálék hatását elemezték, egészséges önkénteseknek éhezést, illetve magas zsírtartalmú étkezést követően ambrizentánt adagolva azt tapasztalták, hogy a C_{max} 12%-kal csökkent, míg az AUC változatlan maradt. A csúcskoncentráció csökkenése klinikailag nem jelentős, ezért az ambrizentán étellel vagy anélkül egyaránt bevehető.

Eloszlás

Az ambrizentán nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez. Az ambrizentán *in vitro* plazmafehérje kötődése átlagosan 98,8%-os volt, és 0,2 – 20 mikrogramm/ml tartományban független volt a koncentrációtól. Az ambrizentán elsősorban (96,5%-ban) az albuminhoz kötődik és csak kisebb mértékben az alfa₁-glikoproteinsavhoz.

Az ambrizentán kismértékben jut be a vörösvértestekbe: az átlagos vér/plazma hányados férfiak esetében 0,57, míg nőknél 0,61.

Biotranszformáció

Az ambrizentán nem-szulfonamid (propánsav) típusú ERA.

Az ambrizentán glükuronidáció útján számos UGT izoenzim (UGT1A9S, UGT2B7S és UGT1A3S) révén ambrizentán-glükuroniddá alakul (13%). Az ambrizentán oxidatív metabolizáción is átesik, főként a CYP3A4, kisebb mértékben a CYP3A5 és CYP2C19 enzimek közreműködésével, aminek során 4-hidroximetil-ambrizentán képződik (21%), amely további glükuronidáció révén 4-hidroximetil-ambrizentán-glükuroniddá alakul (5%). A 4-hidroximetil-ambrizentán kötődési affinitása a humán endotelin receptorhoz 65-ször kisebb, mint az ambrizentáné. Ezért a plazmában kimutatott koncentrációkban (kb. 4% az ambrizentán anyavegyülethez viszonyítva) nem várható, hogy a 4-hidroximetil-ambrizentán hozzájáruljon az ambrizentán farmakológiai aktivitásához.

In vitro adatok azt jelzik, hogy az ambrizentán 300 mikromolnál 50% alatti arányban gátolta az UGT1A1-et, az UGT1A6-ot, az UGT1A9-et és az UGT2B7-et (legfeljebb 30%-ig), valamint a citokróm P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 3A4 enzimeket (legfeljebb 25%-ig). *In vitro*, klinikailag releváns koncentrációban az ambrizentánnak nincs gátló hatása a humán transzporterekre, beleértve a Pgp-t, BCRP-t, MRP2-t, BSEP-et, OATP1B1-et, OATP1B3-at és NTCP-t. Ezen felül az ambrizentán nem indukálja patkány hepatocitákban az MRP2, a Pgp, illetve a BSEP protein expressziót. Mindent egybevéve az *in vitro* adatok azt mutatják, hogy az ambrizentán klinikailag releváns koncentrációkban (plazma C_{max} legfeljebb 3,2 mikromol) várhatóan nem gyakorol hatást az UGT1A1-re, UGT1A6-ra, UGT1A9-re, az UGT2B7-re, valamint a citokróm P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 és 3A4 enzimekre, illetve a BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 és NTCP által közvetített transzportra.

Az ambrizentán hatását – dinamikus egyensúlyi állapotban (naponta egyszer 10 mg dózisban) – az egyszeri dózisú (25 mg) warfarin farmakokinetikájára, valamint a protrombinidővel (PT), illetve a nemzetközi normalizált hányadossal (INR) jellemzett farmakodinámiájára 20 egészséges önkéntesen vizsgálták. Az ambrizentánnak nem volt klinikailag releváns hatása sem a warfarin farmakokinetikájára, sem farmakodinámiájára. Hasonlóképpen, a warfarinnal való együttadás nem befolyásolta az ambrizentán farmakokinetikáját (lásd 4.5 pont).

19 egészséges önkéntesen vizsgálták a 7 napos szildenafil-adás (naponta háromszor 20 mg) hatását egyetlen ambrizentán adag farmakokinetikájára, valamint a 7 napos ambrizentán-adás (naponta egyszer 10 mg) hatását egyetlen szildenafil adag farmakokinetikájára. Az ambrizentánnal való együttadást követően a szildenafil C_{max} 13%-os emelkedésétől eltekintve a szildenafil, az N-dezmetil-szildenafil és az ambrizentán farmakokinetikai paramétereiben nem volt egyéb változás. A szildenafil C_{max} enyhe emelkedése nem tekinthető klinikailag relevánsnak (lásd 4.5 pont).

Huszonhárom egészséges önkéntes bevonásával vizsgálták az ambrizentán dinamikus egyensúlyi állapotban történő adásának (naponta egyszer 10 mg) hatását az egyszeri adagban alkalmazott tadalafil farmakokinetikájára, valamint a tadalafil dinamikus egyensúlyi állapotban történő adásának (naponta egyszer 40 mg) hatását az egyszeri dózisban alkalmazott ambrizentán farmakokinetikájára. Az ambrizentánnak semmiféle klinikailag releváns hatása nem volt a tadalafil farmakokinetikájára. Hasonlóképpen, a tadalafillal való együttadás nem befolyásolta az ambrizentán farmakokinetikáját (lásd 4.5 pont).

Ketokonazol (naponta egyszer 400 mg) ismételt adásának a hatását vizsgálták egyetlen 10 mg-os ambrizentán adag farmakokinetikájára 16 egészséges önkéntesnél. Az ambrizentán expozíciója az $AUC_{(0-\infty)}$ -, ill. C_{max} -értékkel mérve 35%-kal, ill. 20%-kal emelkedett. Az expozícióban bekövetkezett változásoknak azonban valószínűleg nincs klinikai jelentősége, ezért az ambrizentán adható együtt ketokonazzal.

Egészséges önkénteseken vizsgálták a ciklosporin A ismételt adásának (100-150 mg naponta kétszer) hatását az ambrizentán (5 mg naponta egyszer) farmakokinetikájára dinamikus egyensúlyi állapotban, valamint az ambrizentán ismételt adásának (5 mg naponta egyszer) hatását a ciklosporin A (100-150 mg naponta kétszer) farmakokinetikájára dinamikus egyensúlyi állapotban. Többszöri ciklosporin adagok alkalmazása esetén az ambrizentán C_{max} - és $AUC_{(0-t)}$ -értéke megemelkedett (48%-kal illetve 121%-kal). Ezen változások alapján az ambrizentán adagját ciklosporin A-val történő együttadás esetén felnőtteknél és ≥ 50 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél napi egyszeri 5 mg-ra, $\geq 20 - < 50$ kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél pedig naponta egyszer 2,5 mg-ra kell korlátozni (lásd 4.2 pont). Azonban a többszöri ambrizentán adagoknak nem volt klinikailag releváns hatása a ciklosporin A expozíciójára, és nem indokolt a ciklosporin A adagjának a módosítása.

A rifampicin (naponta egyszer 600 mg) akut és ismételt adásának az ambrizentán (naponta egyszer 10 mg) steady state farmakokinetikájára kifejtett hatását egészséges önkénteseken vizsgálták. A rifampicin kezdő adagjait követően az ambrizentán $AUC_{(0-t)}$ -értékének átmeneti emelkedését figyelték meg (az első rifampicin adag után 121%, a második után 116%), aminek vélhetően a rifampicin által közvetített OATP-gátlás volt az oka. Mindazonáltal, a 8. napra a rifampicin többszöri adásának már nem volt klinikailag releváns hatása az ambrizentán expozícióra. Az ambrizentán-kezelés alatt álló betegeket a rifampicin-kezelés elindításakor szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Ismételt ambrizentán adagok (10 mg) hatását egyetlen digoxin adag farmakokinetikájára 15 egészséges önkéntesnél vizsgálták. Többszöri ambrizentán adagok alkalmazása esetén a digoxin AUC_{0-last} -értéke, valamint a mélyponti koncentráció enyhén emelkedett, és a digoxin C_{max} -értéke 29%-kal nőtt. A digoxin expozíció többszöri ambrizentán adagok alkalmazása esetén megfigyelt emelkedése nem tekinthető klinikailag relevánsnak, és nem indokolja a digoxin adagjának módosítását (lásd 4.5 pont).

Egészséges önkéntes nőknél vizsgálták a 12 napig adagolt ambrizentán (naponta egyszer 10 mg) hatását egy etinilösztadiol (35 mikrogramm) és noretiszteron (1 mg) tartalmazó orális fogamzásgátló egyszeri adagjának farmakokinetikájára. A C_{max} - és az $AUC_{(0-\infty)}$ -érték kissé csökkent az etinilösztadiol esetében (8%-kal ill. 4%-kal), és kissé emelkedett a noretiszteron esetében (13%-kal ill. 14%-kal). Ezek az etinilösztadiol vagy a noretiszteron expozícióban észlelt változások csekélyek voltak, és valószínűleg nincs klinikai jelentőségük (lásd 4.5 pont).

Elimináció

Az ambrizentán és metabolitjai elsősorban az epével választódnak ki, hepaticus és/vagy extrahepaticus metabolizációt követően. Orális adagolást követően a bevitt dózisnak kb. 22%-a jelenik meg a vizeletben, 3,3%-ban változatlan ambrizentán formájában. Emberben a plazma felezési idő 13,6-16,5 óra.

Különleges betegcsoportok

Felnőtt betegek (nem, életkor)

Egészséges önkénteseken és PAH-ban szenvedő betegeken végzett populációs farmakokinetikai elemzések eredményei alapján a nemnek vagy az életkornak nincs klinikailag szignifikáns hatása az ambrizentán farmakokinetikájára (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A gyermekekre és serdülőkre vonatkozóan korlátozott számú farmakokinetikai adat áll rendelkezésre. A farmakokinetikát egy 8 és 18 éves kor közötti gyermek és serdülő beteg bevonásával végzett klinikai vizsgálatban (AMB112529) tanulmányozták.

Szájon át történő bevételt követően a 8 és 18 éves kor közötti, PAH-ban szenvedő betegeknél a testtömegnek történő megfeleltetés után az ambrizentán farmakokinetikája nagy mértékben megegyezett a felnőttekével. A gyermekkori expozíció egyensúlyi állapotából (AUC_{ss}) származtatott modell mind az alacsony, mind a magas dózisu és minden testtömegcsoportra nézve az alacsony dózisu (5 mg) illetve magas dózisu (10 mg) felnőtt expozíció 5. és 95. percentilise közé esett.

Vesekárosodás

Az ambrizentánnak sem renális metabolizmusa, sem renális clearance-e (kiválasztása) nem számottevő. Egy populációs farmakokinetikai analízis alapján a kreatininclearance-érték statisztikailag szignifikáns kovariánsnak bizonyult, ami befolyásolja az ambrizentán orális clearance-ét. Azonban az orális clearance csökkenésének mértéke közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedőknél csekély (20-40%), ezért valószínűleg nincs klinikai jelentősége. Súlyos vesekárosodásban szenvedőknél azonban óvatosság szükséges (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Mivel az ambrizentán főként glükuronidáció és oxidáció révén metabolizálódik, amit az epével való kiválasztódás követ, ezért a májkárosodás várhatóan növelheti az ambrizentán expozícióját (a C_{max}- és AUC-értékeket). Egy populációs farmakokinetikai analízis alapján az orális clearance csökkent értéket mutatott, a bilirubinszintek emelkedése következtében. A bilirubin hatás jelentősége azonban nem számottevő (összehasonlítva egy tipikus beteggel, akinek bilirubinszintje 0,6 mg/dl, egy emelkedett (4,5 mg/dl) bilirubinszintű beteg esetében az orális ambrizentán clearance-e kb. 30%-kal alacsonyabb). Az ambrizentán farmakokinetikáját nem vizsgálták cirrhosisal járó vagy anélküli, májkárosodásban szenvedő betegeknél. Ezért az ambrizentán-kezelés nem kezdhető el olyan betegeknél akik súlyos májkárosodásban szenvednek, vagy akiknél klinikailag jelentős mértékben emelkedtek a hepatikus aminosztransferáz-értékek (> 3 × ULN) (lásd 4.3 és 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A csoportra jellemző primer farmakológiai hatása következtében az ambrizentán egyetlen nagy adagja (azaz túl nagy adagja) az artériás vérnyomást csökkentheti, és potenciálisan hypotenziót és vasodilatációval kapcsolatos tüneteket okozhat.

Azt találták, hogy az ambrizentán nem gátolja az epesav transzportot, és nem okoz kifejezett hepatotoxicitást.

Krónikus adagolás után az orrüreg epithelium gyulladását és elváltozását figyelték meg, a klinikai vizsgálatokban alkalmazottnál alacsonyabb expozíciók esetén. Kutyaon enyhe gyulladós reakciókat észleltek olyan nagy ambrizentán dózisu krónikus adagolását követően, amelyekkel a betegeknél megfigyelt expozíciók több mint 20-szorosát érték el.

Az orrkagylócsont rosták hiperplasiáját figyelték meg ambrizentánnal kezelt patkányok orrüregében, a klinikai AUC háromszorosának megfelelő expozíciós szintek esetén. Nem észleltek ambrizentánnal kapcsolatban orrkagyló hiperplasiát egerekben és kutyaon. Patkányoknál az orrkagyló hiperplasia ismert reakció a nasalis gyulladásra, más vegyületekkel szerzett tapasztalatok alapján.

Az ambrizentán clastogen hatást mutatott *in vitro*, emlős sejteken magas koncentrációkban vizsgálva. Nem találtak bizonyítékot az ambrizentán mutagén hatására baktériumokon, és nem bizonyult genotoxikusnak két *in vivo*, rágszálókon végzett vizsgálatban.

Nem volt karcinogén potenciálra utaló bizonyíték a patkányokon és egereken orális adagolással végzett 2 éves vizsgálatokban. A legmagasabb adagnál hím patkányoknál kissé emelkedett egy jóindulatú daganatnak, a mamma-fibroadenomáknak az előfordulása. Ennél az adagnál (a dinamikus egyensúlyi állapotú AUC-érték alapján) az ambrizentán szisztémás expozíciója hím patkányokban a 10 mg/ttkg-os klinikai dózissal elért érték 6-szorosa volt.

Hím patkányokon és egereken ismételt orális adagolással végzett, biztonságossági túréshatár nélküli toxicitási és fertilitási vizsgálatok során testicularis tubularis atrophíát észleltek, amelyhez esetenként aspermia társult. Az adagolás utáni időszakban végzett értékelés szerint a hereelváltozások nem voltak teljes mértékben reverzibilisek. Nem észleltek azonban testicularis elváltozásokat kutyákon a legfeljebb 39 hétig tartó, az AUC alapján az emberben mértnek 35-szörösét kitevő expozíció mellett végzett vizsgálatokban. Hím patkányokban az ambrizentán egyik vizsgált dózisa (legfeljebb 300 mg/kg/nap) sem gyakorolt hatást a spermiumok motilitására. A morfológiailag normális spermiumok százalékos arányának enyhe (< 10%) csökkenését figyelték meg 300 mg/kg/nap dózis mellett, míg 100 mg/kg/nap dózissal (a napi 10 mg-os klinikai expozíció több mint 9-szerese) ezt nem észlelték. Az ambrizentán férfiak fertilitására gyakorolt hatása nem ismert.

Az ambrizentán teratogénnek bizonyult patkányokban és nyulakban. Az alsó állkapocs, a nyelv és/vagy a szájadpad rendellenességeit észlelték valamennyi alkalmazott adagban. Ezenfelül a patkányokkal végzett vizsgálat az interventricularis septum defektusok, a nagyér defektusok, a pajzsmirigy és thymus abnormalitások és a basisphenoidalis csont ossificatio nagyobb incidenciáját, valamint a jobb oldal helyett a húgyhólyag bal oldalán lévő umbilicalis artéria előfordulását mutatta. A teratogenitás feltételezhetően az ERA-k osztályára jellemző hatás.

A nőtény patkányoknak a vemhesség késői szakaszától kezdve a laktáció végéig adagolt ambrizentán nemkívánatos hatással volt az anya viselkedésére, csökkentette a kölykök túlélését, továbbá rontotta az utódok reprodukciós képességét (a necropsia során kis heréket találtak), a legnagyobb ajánlott humán dózissal megfelelő AUC 3-szorosát kitevő expozíció mellett.

Fiatal patkányoknál az ambrizentán napi egyszeri, szájon át, a szülés utáni 7. naptól 26., 36. vagy 62. napig (embernél ez körülbelül az újszülöttkortól a serdülőkor végéig terjedő időszaknak felel meg) történő alkalmazása esetén légzési hangokat, apnoe és hipoxia észlelését követően az agytömeg csökkenése (-3%-tól -8%-ig) lépett fel, morfológiai vagy idegrendszeri változások nélkül. Ezeket a hatásokat humán 10 mg-os adagnak megfelelő gyermekkori expozíciónál 1,8-7-szer magasabb AUC értéknél figyelték meg. Egy másik vizsgálatban, amelyben 5 hetes patkányokat (embereknél ez körülbelül 8 éves kornak felel meg) kezelték az agy tömegének csökkenését figyelték meg, de csak nagyon magas dózissal és csak a hímeknél. Az állatkísérletekből származó adatok nem elegendőek ezen megállapítások klinikai jelentőségének megállapítására a 8 évesnél fiatalabb gyermekekre vonatkozóan.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

laktóz-monohidrát
mikrokristályos cellulóz
kroszkarmellóz-nátrium
magnézium-sztearát

Filmbevonat

Volibris 2,5 mg filmtabletta

poli(vinil-alkohol) (részlegesen hidrolizált)

talkum (E553b)
titán-dioxid (E171)
makrogol 3350
lecitin (szója) (E322)

Volibris 5 mg és 10 mg filmtabletta
poli(vinil-alkohol) (részlegesen hidrolizált)
talkum (E553b)
titán-dioxid (E171)
makrogol 3350
lecitin (szója) (E322)
alluravörös AC (E129) alumínium lakk

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Volibris 2,5 mg filmtabletta
2 év.

Volibris 5 mg és 10 mg filmtabletta
5 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Volibris 2,5 mg filmtabletta
Gyermekbiztos polipropilén záróelemmel és hegesztett polietilén betéttel lezárt, átlátszatlan, fehér nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály.
A tartályok 30 filmtablettát tartalmaznak.

Volibris 5 mg és 10 mg filmtabletta
PVC/PVDC/alumínium buboréksomagolás.
A csomagolás 10 × 1 vagy 30 × 1 filmtablettát tartalmaz adagonként perforált buboréksomagolásban.
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Volibris 2,5 mg filmdoboz

EU/1/08/451/005

Volibris 5 mg filmdoboz

EU/1/08/451/001

EU/1/08/451/002

Volibris 10 mg filmdoboz

EU/1/08/451/003

EU/1/08/451/004

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. április 21.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. január 14.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB
FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Volibris alkalmazása előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden tagállamban a nemzeti hatósággal kell egyeztetnie az oktatóprogram tartalmát és formátumát, beleértve a kommunikációs közeget, a disztribúció fajtáit és a program bármely egyéb aspektusát.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell azt, hogy minden olyan tagállamban, ahol a Volibris forgalomba kerül, minden, a Volibris-t várhatóan alkalmazó beteg rendelkezésére álljon az alábbi oktatóanyag:

- Betegkártya

A betegkártyának az alábbi kulcselemeket kell tartalmaznia:

- a Volibris állatokban magzatkárosító (teratogén) hatású;
- terhes nők nem szedhetnek Volibris-t;
- a fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk;
- a havonta végzett terhességi tesztek szükségessége;
- a májfunkció rendszeres ellenőrzésének szükségessége, mert a Volibris májkárosodást okozhat.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Volibris 2,5 mg filmtabletta
ambrizentán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg ambrizentánt tartalmaz tablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és lecitint (szója) (E322) tartalmaz. **További információért lásd a betegtájékoztatót.**

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

30 filmtabletta.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELYSZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/451/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

volibris 2,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Volibris 2,5 mg filmtabletta
ambrizentán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg ambrizentánt tartalmaz tablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és lecitint (szója) (E322) tartalmaz. **További információért lásd a betegtájékoztatót.**

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

30 filmtabletta.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/451/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG
SZEMPONTJÁBÓL**

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Volibris 5 mg filmtabletta
ambrizentán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg ambrizentánt tartalmaz tablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt, lecitint (szója) (E322) és Alluravörös AC (E129) alumínium lakkot tartalmaz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

10 × 1 filmtabletta.

30 × 1 filmtabletta.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/451/001 10 filmtabletta
EU/1/08/451/002 30 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

volibris 5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Volibris 5 mg tableta
ambrizentán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
GSK (Ireland) Ltd

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Volibris 10 mg filmtabletta
ambrizentán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg ambrizentánt tartalmaz tablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt, lecitint (szója) (E322) és Alluravörös AC (E129) alumínium lakkot tartalmaz. **További információért lásd a betegtájékoztatót.**

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

10 × 1 filmtabletta.

30 × 1 filmtabletta.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/451/003 10 filmtabletta
EU/1/08/451/004 30 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

volibris 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Volibris 10 mg tableta
ambrizentán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
GSK (Ireland) Ltd

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Volibris 2,5 mg filmtabletta
Volibris 5 mg filmtabletta
Volibris 10 mg filmtabletta

ambrizentán

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Volibris és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Volibris szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Volibris-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Volibris-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Volibris és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Volibris ambrizentán hatóanyagot tartalmaz. Az ambrizentán az egyéb vérnyomáscsökkentőknek nevezett gyógyszer család tagja.

A gyógyszer felnöttek, serdülök és 8 évesnél idösebb gyermekek pulmonális artériás magas vérnyomásának (angol orvosi rövidítéssel PAH) kezelésére szolgál. A PAH a vért a szívből a tüdőbe szállító veröerek (tüdő [pulmonális] artériák) magas vérnyomása. A PAH betegségben szenvedöknél ezek a veröerek beszűkülnek, ezért a szívnek fokozott munkát kell végeznie, hogy keresztül tudja pumpálni ezeken a vért. Ez okozza, hogy a betegek fáradékonyak, szédülnek és légzésük elégtelen, kapkodó.

A Volibris tágítja a tüdőveröereket, így a szív könnyebben tudja rajtuk keresztül pumpálni a vért. Ezáltal csökken a vérnyomás és enyhülnek a tünetek.

A Volibris a PAH kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerekkel kombinálva is alkalmazható.

2. Tudnivalók a Volibris szedése előtt

Ne szedje a Volibris-t:

- ha **allergiás** az ambrizentánra, szójára vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- **ha terhes**, **ha terhességet tervez**, illetve ha azért **eshet teherbe**, mert nem alkalmaz megbízható fogamzásgátló módszert. Kérjük, olvassa el a „Terhesség” címszó alatti információkat is.
- ha **szoptat**. Olvassa el a „Szoptatás” címszó alatti információkat.
- ha **májbetegségben szenved**. Közölje ezt kezelőorvosával, aki eldönti, hogy a gyógyszer megfelelő-e az Ön számára.
- ha ismeretlen eredetű **tüdőhegesedése** (*idiopátiás tüdőfibrözisa*) van.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha májpanaszai vannak,
- ha vérszegénysége van (alacsony a vörösvértestszáma),
- ha kezein, bokáin vagy lábfejein folyadékfelhalmozódás miatt duzzanat van (*perifériás ödéma*),
- tüdőbetegsége van, amelyben a tüdő vénái elzáródnak (*pulmonális veno-okkluzív betegség*).

→ **Közölje ezt kezelőorvosával**, aki eldönti, hogy a Volibris megfelelő-e az Ön számára.

Rendszeres vérvizsgálatokra lesz szüksége

Mielőtt Ön elkezdené szedni a Volibris-t, majd a kezelés alatt rendszeres időközönként, kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog végezni, hogy ellenőrizze:

- nem vérszegény-e,
- megfelelő-e a májműködése.

→ Fontos, hogy rendszeresen elvégezzék Önnél ezeket a vérvizsgálatokat mindaddig, amíg szedi a Volibris-t.

A nem megfelelő májműködésre utaló jelek közé tartoznak az alábbiak:

- étvágytalanság,
- hányinger,
- hányás,
- magas testhőmérséklet (láz),
- gyomorfájás (hasi fájdalom),
- a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése (sárgaság),
- sötét színű vizelet,
- bőrviszketés.

Ha a fenti jelek bármelyikét észleli:

→ **Azonnal értesítse kezelőorvosát.**

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert és 8 éven aluli gyermekeknek, mert a gyógyszer biztonságossága és hatásossága ebben a korcsoportban nem ismert.

Egyéb gyógyszerek és a Volibris

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ha **ciklosporin A**-t (szervátültetés után vagy pszoriázis kezelésére alkalmazott gyógyszer) kezd el szedni, kezelőorvosának módosítania kell az Ön Volibris-adagját.

Ha Ön **rifampicint** szed (súlyos fertőzések kezelésére szolgáló antibiotikum), kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön állapotát, amikor szedni kezdi a Volibris-t.

Ha egyéb gyógyszereket szed a PAH kezelésére (pl. iloprosztot, epoprosztenolt, szildenafilfil), kezelőorvosa szükségesnek tarthatja az Ön állapotának rendszeres ellenőrzését.

→ **Mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének**, ha ezen gyógyszerek bármelyikét szedi.

Terhesség

A Volibris károsíthatja a magzatot, ha a fogamzás a kezelés megkezdése előtt, alatt vagy közvetlenül a kezelést követő időszakban történt.

→ **Ha fennáll a lehetősége, hogy teherbe essen, megbízható fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a Volibris szedése alatt.** Beszéljen erről kezelőorvosával.

→ **Ne szedje a Volibris-t, ha terhes vagy terhességet tervez.**

→ **Ha a Volibris-kezelés időtartama alatt teherbe esne, vagy úgy gondolja, hogy terhes, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához.**

Ha Önnél fennáll a teherbe esés lehetősége, mielőtt Ön elkezdene szedni a Volibris-t, illetve a gyógyszeres kezelés ideje alatt rendszeresen, kezelőorvosa **terhességi teszt elvégzését fogja kérni.**

Szoptatás

Nem ismert, hogy a Volibris hatóanyaga átjut-e az anyatejbe.

→ **Ne szoptasson a Volibris-kezelés időtartama alatt.** Beszéljen erről kezelőorvosával.

Termékenység

Ha Ön Volibris-t szedő férfi, lehetséges, hogy ez a gyógyszer csökkenti a spermiumszámát. Beszéljen kezelőorvosával, ha ezzel kapcsolatban bármilyen kérdése vagy aggodalma van.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Volibris okozhat olyan mellékhatásokat, pl. alacsony vérnyomást, szédülést, fáradtságot (lásd 4. pont), amelyek befolyásolhatják az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Betegségének tünetei szintén ronthatják a vezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

→ **Ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, ha nem érzi jól magát.**

A Volibris laktóz tartalmaz

A Volibris tabletták kis mennyiségben tejcukrot (laktózt) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny:

→ **Beszéljen kezelőorvosával,** mielőtt elkezdene szedni ezt a gyógyszert.

A Volibris szójaból származó lecitint tartalmaz

Amennyiben Ön allergiás a szójára, ne szedje ezt a gyógyszert (lásd 2. pont „Ne szedje a Volibris-t”).

A Volibris 5 mg és 10 mg tabletták egy színezőanyagot, alluravörös AC (E129) alumínium lakkot tartalmaz

Ez allergiás reakciókat okozhat (lásd 4. pont).

A Volibris nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Volibris-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Volibris-t kell szednie?

Felnőttek

A Volibris szokásos adagja egy 5 mg-os tabletták, naponta egyszer. Kezelőorvosa úgy dönthet, hogy naponta egyszer 10 mg-ra emeli az adagot.

Ha ciklosporin A-t szed, ne vegyen be többet, mint naponta egyszer egy 5 mg-os Volibris tablettát.

Serdülők és gyermekek 8 éves kortól 18 éves korig

A Volibris szokásos kezdő adagja	
35 kg-os vagy nagyobb testtömeg esetén	Egy 5 mg-os tablettá naponta egyszer
Legalább 20 kg-ostól 35 kg-os testtömegig	Egy 2,5 mg-os tablettá naponta egyszer

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy növeli az adagot. Fontos, hogy a gyermekek részt vegyenek a rendszeres orvosi ellenőrzéseken, mivel az életkor előrehaladtával vagy a testtömeggyarapodással módosítani kell az adagjukat.

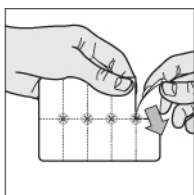
Hogyan kell szedni a Volibris-t?

Lehetőleg minden nap ugyanabban az időben vegye be a tablettát. A tablettát egészben, egy pohár vízzel kell lenyelni, nem szabad eltörni, összetörni vagy szétrágni. A Volibris-t be lehet venni étkezés közben vagy attól függetlenül is.

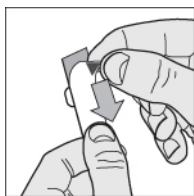
Egy tablettá kivétele a buboréksomagolásból (csak az 5 mg-os és a 10 mg-os tablettá esetében)

Ezek a tabletták speciális csomagolásban vannak, amelyből a gyermekek nem tudják kivenni.

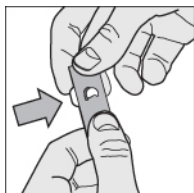
1. Válasszon le egy tablettát: a levelet tépje be a perforációnál, és válasszon le egy „buborékot”.



2. Húzza le a külső fóliát: kezdje a színes saroknál, emelje fel a fóliát és húzza le teljesen.



3. Nyomja ki a tablettát: óvatosan nyomja keresztül a tablettát a fólián.



A Volibris 2,5 mg tablettá nem buborékfóliában, hanem tartályban kerül forgalomba.

Ha az előírtnál több Volibris-t vett be

Ha túl sok tablettát vett be, akkor nagyobb valószínűséggel alakulnak ki Önnél olyan mellékhatások, mint például fejfájás, kipirulás, szédülés, émelygés vagy alacsony vérnyomás, amely szédülést okozhat:

→ **Forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez tanácsért**, ha az előírtnál több tablettát vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Volibris-t

Ha elfelejtette bevenni a Volibris egy adagját, vegye be a tablettát, mielőtt észébe jut, azután folytassa a gyógyszer szedését az addigiak szerint.

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Volibris szedését

A Volibris olyan gyógyszer, melyet a PAH betegség kezelésére folyamatosan kell szednie.

→ **Ne hagyja abba a Volibris szedését anélkül, hogy kezelőorvosával ezt megbeszélne.**

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Mondja el kezelőorvosának, ha ezek bármelyikét tapasztalja:

Allergiás reakciók

Ez gyakori mellékhatás, amely **10 betegből legfeljebb 1-et** érinthet. Az alábbiakat észlelheti:

- bőrküütést vagy viszketést és duzzanatot (rendszerint az arcon, az ajkakon, a nyelven és a torokban), amely légzési és nyelési nehézséget okozhat.

Duzzanat (ödéma), különösen a bokákon és a lábfejeken

Ez nagyon gyakori mellékhatás, amely **10 betegből több mint 1-et** érinthet.

Szívelégtelenség

Ezt az okozza, hogy a szív nem pumpál ki elég vért. Ez gyakori mellékhatás, amely **10 betegből legfeljebb 1-et** érinthet. Tünetei a következők:

- légszomj
- rendkívüli fáradtság
- a bokák és lábfejek duzzanata.

Csökkent vörösvértestszám (vérszegénység)

Ez nagyon gyakori mellékhatás, amely **10 betegből több mint 1-et** érinthet. Néha vérátömlesztést is szükségessé tehet. Tünetei a következők:

- fáradtság és gyengeség
- légszomj
- általános rossz közérzet.

Alacsony vérnyomás (hipotenzió)

Ez gyakori mellékhatás, amely **10 betegből legfeljebb 1-et** érinthet. Tünete a következő: enyhe szédülés.

→ **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát**, ha kialakulnak Önnél (vagy gyermekénél) ezek a mellékhatások, illetve, ha a Volibris bevitelét követően hirtelen jelennek meg.

Fontos, hogy rendszeresen végezzenek Önnél vérvizsgálatot a vérszegénység és a megfelelő májműködés ellenőrzésére. **Mindenképpen olvassa el a 2. pontban** szereplő „Rendszeres vérvizsgálatokra lesz szüksége”, illetve „A nem megfelelő májműködésre utaló jelek közé tartoznak az alábbiak” című részt.

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet)

- fejfájás,
- szédülés,
- szívdobogásérzés (szapora vagy szabálytalan szívverés),
- súlyosbodó légszomj röviddel a Volibris bevétele után,
- orrfolyás vagy orrdugulás, pangás vagy fájdalom az orrmelléküregekben,
- hányinger,
- hasmenés,
- fáradtságérzet.

A tadalafillal (egy másik, PAH-ban alkalmazott gyógyszerrel) kombinációban adva

A fentiekén túl:

- bőrpír,
- hányás,
- mellkasi fájdalom/kellemetlen érzés a mellkasban.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- homályos látás vagy a látás egyéb megváltozása,
- ájulás,
- a májműködéssel kapcsolatos vérvizsgálatok kóros eredményei,
- orrfolyás,
- székrekedés,
- hasi fájdalom,
- mellkasi fájdalom vagy szorító érzés,
- kipirulás,
- hányás,
- gyengeségérzet,
- orrvérzés,
- bőrkiütés.

A tadalafillal kombinációban adva

A fentiekén túl, a rendellenes májfunkciós vérvizsgálati eredmények kivételével:

- fülszengés (*tinnitus*).

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- májkárosodás,
- a szervezet saját védekezőrendszere által okozott májgyulladás (*autoimmun hepatitisz*).

A tadalafillal kombinációban adva

- hirtelen hallásvesztés.

Mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél

Várhatóan hasonlóak a felnőttek esetében fent felsoroltakhoz.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Volibris-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert.

A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Volibris?

A hatóanyag neve ambrizentán.

A filmtabletta 2,5 mg, 5 mg, illetve 10 mg ambrizentánt tartalmaz.

2,5 mg-os tabletták:

Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát, poli(vinil-alkohol), talkum (E553b), titán-dioxid (E171), makrogol 3350 és lecitin (szója) (E322).

5 mg-os és 10 mg-os tabletták:

Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát, poli(vinil-alkohol), talkum (E553b), titán-dioxid (E171), makrogol 3350, lecitin (szója) (E322) és Alluravörös AC (E129) alumínium lakk.

Milyen a Volibris külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Volibris 2,5 mg filmtabletta (tabletta) fehér, 7 mm átmérőjű, kerek, mindkét oldalán domború, filmbevonatú tabletták, egyik oldalán „GS”, másik oldalán „K11” mélynyomású jelzéssel.

A Volibris 5 mg filmtabletta (tabletta) halvány rózsaszínű, 6,6 mm-es, négyszögletes, mindkét oldalán domború tabletták, egyik oldalán „GS”, másik oldalán „K2C” mélynyomású jelzéssel.

A Volibris 10 mg filmtabletta (tabletta) sötét rózsaszínű, 9,8 mm × 4,9 mm-es, ovális, mindkét oldalán domború tabletták, egyik oldalán „GS”, másik oldalán „KE3” mélynyomású jelzéssel.

A Volibris 2,5 mg-os filmtabletta tartályban kerül forgalomba. Egy tartály 30 tablettát tartalmaz.

A Volibris 5 mg-os és 10 mg-os filmtabletták formájában, 10 × 1 és 30 × 1 tablettát tartalmazó egységadagos buboréksomagolásokban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Írország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.