

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Volibris 5 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 5 mg Ambrisentan.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält ca. 95 mg Lactose-Monohydrat, ca. 0,25 mg Sojalecithin (E322) und ca. 0,11 mg Allurarot AC Aluminium Lake (E129).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette (Tablette).

Hellrosa, eckige, konvexe Filmtablette mit der Prägung „GS“ auf der einen und „K2C“ auf der anderen Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Volibris ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III indiziert, zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit (siehe Abschnitt 5.1). Die Wirksamkeit wurde bei idiopathischer PAH (IPAH) und PAH assoziiert mit einer Bindegewebserkrankung nachgewiesen.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung darf nur von einem in der Behandlung der PAH erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

#### Dosierung

Volibris wird oral in einer Dosierung von 5 mg einmal täglich eingenommen.

Zusätzliche Wirksamkeit wurde mit 10 mg Ambrisentan bei Patienten mit Symptomen der Klasse III beobachtet, allerdings wurde ebenfalls ein Anstieg der peripheren Ödeme beobachtet. Patienten mit PAH assoziiert mit einer Bindegewebserkrankung benötigen zur Erzielung einer optimalen Wirksamkeit häufig 10 mg Ambrisentan. Bei diesen Patienten sollte zuerst die 5 mg-Dosis gut vertragen werden, bevor eine Erhöhung der Dosis auf 10 mg in Betracht gezogen wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Das vorliegende begrenzte Datenmaterial spricht dafür, dass das abrupte Absetzen von Ambrisentan nicht zu einer Verschlimmerung der PAH im Sinne einer Rebound-Reaktion führt.

Bei gleichzeitiger Einnahme mit Cyclosporin A sollte die Dosis von Ambrisentan auf 5 mg einmal täglich begrenzt und der Patient sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

## Besondere Patientengruppen

### Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. In dieser Subgruppe sollte die Therapie nur mit Vorsicht begonnen werden und es ist besondere Aufmerksamkeit geboten, wenn die Dosis auf 10 mg Ambrisentan erhöht wird.

### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Ambrisentan wurde bei Personen mit eingeschränkter Leberfunktion (mit oder ohne Zirrhose) nicht untersucht. Da die Verstoffwechslung von Ambrisentan hauptsächlich über Glukuronidierung und Oxidation mit anschließender Elimination in die Galle erfolgt, könnte erwartet werden, dass die Exposition ( $C_{\max}$  und AUC) gegenüber Ambrisentan bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion erhöht ist. Deshalb darf eine Behandlung mit Ambrisentan bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion oder klinisch relevantem Anstieg der Leber-Aminotransferasen (auf mehr als das Dreifache der oberen Normgrenze [ $> 3 \times \text{ULN}$ ]) nicht begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ambrisentan bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Es wird empfohlen, die Filmtablette unzerkaut zu schlucken. Sie kann mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Soja oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

Frauen, die im gebärfähigen Alter sind und keine sichere Kontrazeptionsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Stark eingeschränkte Leberfunktion (mit oder ohne Zirrhose) (siehe Abschnitt 4.2).

Ausgangswerte der Leber-Aminotransferasen (Aspartataminotransferasen [AST] und/oder Alaninaminotransferasen [ALT])  $> 3 \times \text{ULN}$  (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), mit oder ohne sekundäre pulmonale Hypertonie (siehe Abschnitt 5.1).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Ambrisentan wurde nicht bei einer ausreichenden Zahl von Patienten geprüft, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei PAH-Patienten der WHO-Funktionsklasse I charakterisieren zu können.

Die Wirksamkeit von Ambrisentan als Monotherapie bei PAH-Patienten der WHO-Funktionsklasse IV ist nicht erwiesen. Bei einer Verschlechterung des klinischen Zustands ist eine Umstellung auf eine für das schwere Krankheitsstadium empfohlene Therapie (z. B. Epoprostenol) in Erwägung zu ziehen.

##### Leberfunktion

Die PAH ist mit Leberfunktionsstörungen assoziiert. Bei der Behandlung mit Ambrisentan wurden Fälle beobachtet, die vereinbar waren mit einer Autoimmunhepatitis, einschließlich der möglichen Exazerbation einer vorbestehenden Autoimmunhepatitis, einer Leberschädigung und einem möglicherweise behandlungsbedingten Anstieg der Leberenzymwerte (siehe Abschnitt 5.1). Daher sollten vor Beginn einer Ambrisentan-Therapie die Leber-Aminotransferasewerte (ALT und AST) gemessen werden und bei Patienten mit ALT- und/oder AST-Anstieg auf  $> 3 \times \text{ULN}$  sollte keine Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten sollten auf Anzeichen von Leberschädigung kontrolliert werden und die monatliche Kontrolle von ALT und AST wird empfohlen. Bei Patienten, bei denen ALT und/oder AST aus ungeklärten Gründen anhaltend in klinisch relevantem Ausmaß erhöht sind oder der ALT- und/oder AST-Anstieg mit Symptomen oder Zeichen einer Leberschädigung (z. B. Ikterus) einhergeht, sollte die Ambrisentan-Therapie beendet werden.

Bei Patienten ohne Ikterus oder klinische Symptome einer Leberschädigung kann nach der Normalisierung der Leberenzyme eine Wiederaufnahme der Ambrisentan-Therapie in Erwägung gezogen werden. Es wird empfohlen, einen Hepatologen zu Rate zu ziehen.

##### Hämoglobinkonzentration

Die Behandlung mit Endothelinrezeptorantagonisten (ERAs), einschließlich Ambrisentan, ist mit einer Abnahme der Hämoglobinkonzentration und des Hämatokritwertes assoziiert. In den meisten Fällen wurde diese Abnahme in den ersten 4 Wochen der Behandlung beobachtet; danach stabilisierten sich die Hämoglobinwerte in der Regel. Die mittlere Abnahme der Hämoglobinkonzentration im Vergleich zum Ausgangswert (von 0,9 bis 1,2 g/dl reichend) dauerte bei Behandlung mit Ambrisentan in der langfristigen, offenen Verlängerung der pivotalen klinischen Phase-III-Studien für bis zu 4 Jahre an. Nach Markteinführung wurden Fälle von Anämie berichtet, die eine Blutzelltransfusion erforderlich machten (siehe Abschnitt 4.8).

Die Einleitung einer Ambrisentan-Therapie bei Patienten mit klinisch relevanter Anämie wird nicht empfohlen. Während der Behandlung mit Ambrisentan wird eine regelmäßige Kontrolle der Hämoglobin- und/oder Hämatokritwerte empfohlen, z. B. nach Monat 1 und Monat 3 sowie danach in regelmäßigen Abständen entsprechend der klinischen Praxis. Im Falle einer klinisch relevanten Verminderung von Hämoglobin oder Hämatokrit ist - nach Ausschluss anderer Ursachen - eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Behandlung zu erwägen.

##### Flüssigkeitsretention

Unter ERAs einschließlich Ambrisentan wurden periphere Ödeme beobachtet. Die meisten Fälle von peripheren Ödemen in den klinischen Studien mit Ambrisentan waren mild bis mäßiggradig im Schweregrad, allerdings schienen diese mit einer größeren Häufigkeit und einem größeren Schweregrad bei Patienten mit 65 Jahren oder älter aufzutreten. Periphere Ödeme wurden unter 10 mg Ambrisentan häufiger berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Nach der Markteinführung wurden Fälle von Flüssigkeitsretention in den ersten Wochen nach Beginn der Therapie mit Ambrisentan gemeldet. Bei einigen der betroffenen Patienten war eine Intervention mittels Diuretikum oder eine stationäre Aufnahme zur Regulierung des Flüssigkeitshaushalts oder einer dekompensierten Herzinsuffizienz erforderlich. Im Falle einer vorbestehenden Flüssigkeitsüberladung sollte diese vor dem Start einer Behandlung mit Ambrisentan klinisch angemessen behandelt werden.

Im Falle einer klinisch relevanten Flüssigkeitsretention während der Behandlung mit Ambrisentan mit oder ohne Gewichtszunahme sollte eine genauere Abklärung bezüglich der Ursache (z. B. Ambrisentan oder eine Herzinsuffizienz) vorgenommen und festgestellt werden, ob eine spezifische Therapie eingeleitet oder die Behandlung mit Ambrisentan beendet werden muss.

#### Frauen im gebärfähigen Alter

Eine Behandlung mit Volibris darf bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht begonnen werden ohne das Vorliegen eines negativen Schwangerschaftstests vor Beginn der Therapie und Durchführung einer zuverlässigen Kontrazeption. Wenn Unsicherheit besteht, welche kontrazeptive Empfehlung der individuellen Patientin gegeben werden soll, sollte die Konsultation eines Gynäkologen erwogen werden. Während der Behandlung mit Ambrisentan werden monatliche Schwangerschaftstests empfohlen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

#### Pulmonale venookklusive Erkrankung

Während der Anwendung von vasodilatierenden Arzneimitteln, wie beispielsweise ERAs, bei Patienten mit einer pulmonalen venookklusiven Erkrankung sind Fälle von pulmonalen Ödemen berichtet worden. Daher sollte die Möglichkeit einer pulmonalen venookklusiven Erkrankung in Erwägung gezogen werden, wenn PAH-Patienten bei der Behandlung mit Ambrisentan ein akutes Lungenödem entwickeln.

#### Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Wenn eine Behandlung mit Rifampicin begonnen wird, sollten Patienten unter einer Ambrisentan-Therapie engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

#### Sonstige Bestandteile

Volibris Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Volibris Filmtabletten enthalten den Azofarbstoff Allurarot AC Aluminium Lake (E129), der allergische Reaktionen auslösen kann.

Volibris Filmtabletten enthalten Lecithin, das aus Soja gewonnen wird. Falls ein Patient eine Überempfindlichkeit gegen Soja aufweist darf Ambrisentan nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

In nicht-klinischen *in-vitro*- und *in-vivo*-Studien wurde bei Verwendung klinisch relevanter Konzentrationen keine Ambrisentan-bedingte Inhibition oder Induktion der metabolisierenden Enzyme der Phase I oder II beobachtet; Ambrisentan scheint also nur ein geringes Potenzial für Veränderungen des Profils von Arzneimitteln aufzuweisen, die auf diesem Wege abgebaut werden.

Das CYP3A4-induzierende Potenzial von Ambrisentan wurde bei gesunden Probanden untersucht. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass Ambrisentan das CYP3A4-Isoenzym nicht induziert.

### Cyclosporin A

Die gleichzeitige Anwendung von Ambrisentan und Cyclosporin A führte bei gesunden Freiwilligen im Steady-State zu einem 2fachen Anstieg des Ambrisentan-Spiegels. Dies kann auf die Cyclosporin A-bedingte Hemmung von Transportern und metabolischen Enzymen, die bei der Pharmakokinetik von Ambrisentan eine Rolle spielen, zurückzuführen sein. Daher sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit Cyclosporin A die Dosis von Ambrisentan auf 5 mg einmal täglich begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Mehrfache Dosen von Ambrisentan hatten keine Auswirkung auf den Cyclosporin A-Spiegel und es ist keine Dosisanpassung von Cyclosporin A erforderlich.

### Rifampicin

Die gleichzeitige Anwendung von Ambrisentan und Rifampicin (einem Inhibitor der organischen Anionen-Exportpumpe [OATP], einem starken Induktor von CYP3A und 2C19 sowie einem Induktor von P-gp- und Uridin-diphosphoglucuronat-Glucuronosyltransferasen [UGTs]) war nach Initialdosen bei gesunden Freiwilligen mit einem vorübergehenden (ungefähr 2fachen) Anstieg des Ambrisentanspiegels assoziiert. Allerdings hatte die Steady-State-Verabreichung von Rifampicin am Tag 8 keine klinisch relevante Auswirkung auf den Ambrisentanspiegel. Patienten unter einer Ambrisentan-Therapie sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine Behandlung mit Rifampicin begonnen wird (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

### Andere PAH-Behandlungen

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ambrisentan bei gleichzeitiger Verabreichung mit anderen PAH-Medikamenten (z. B. Prostanoiden oder Phosphodiesterase-5-Inhibitoren) wurde nicht speziell in kontrollierten klinischen Studien bei PAH-Patienten untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Im Falle einer gleichzeitigen Anwendung ist daher Vorsicht geboten.

### Phosphodiesteraseinhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Ambrisentan mit einem Phosphodiesteraseinhibitor, entweder Sildenafil oder Tadalafil (beide Substrate von CYP3A4), hatte bei gesunden Probanden keine signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik des Phosphodiesteraseinhibitors oder von Ambrisentan (siehe Abschnitt 5.2).

### Orale Kontrazeptiva

In einer klinischen Studie mit gesunden Freiwilligen hatte eine Steady-State-Dosierung von 10 mg Ambrisentan einmal täglich keine signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik einer Einmaldosis der Ethinylestradiol- und Norethisteron-Komponenten eines kombinierten oralen Kontrazeptivums (siehe Abschnitt 5.2). Basierend auf dieser Pharmakokinetikstudie ist nicht zu erwarten, dass Ambrisentan die Exposition gegenüber Östrogen- oder Progesteron-basierten Kontrazeptiva signifikant verändert.

### Warfarin

In einer Studie mit gesunden Probanden veränderte Ambrisentan weder die Steady-State-Pharmakokinetik noch die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin (siehe Abschnitt 5.2). Umgekehrt hatte Warfarin auch keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ambrisentan. Darüber hinaus hatte Ambrisentan bei Patienten keine Auswirkungen auf die wöchentliche Dosis Warfarin-artiger Antikoagulanzen, die Prothrombinzeit (PT) oder den INR-Wert (International Normalized Ratio).

### Ketoconazol

Die Verabreichung von Ketoconazol (einem starken CYP3A4-Inhibitor) führte im Steady-State nicht zu einer klinisch relevanten Zunahme der Exposition gegenüber Ambrisentan (siehe Abschnitt 5.2).

#### Auswirkungen von Ambrisentan auf Transporter xenobiotischer Substanzen

*In vitro* hat Ambrisentan in klinisch relevanten Konzentrationen keine hemmende Wirkung auf menschliche Transportsysteme, einschließlich P-Glykoprotein-(P-gp), *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP), *Multidrug Resistance Related Protein 2* (MRP2), Gallensalz-Exportpumpe (BSEP), Transport-Polypeptide für organische Anionen (OATP1B1 und OATP1B3) und das Natrium-abhängige Taurocholat-Cotransporter Polypeptid (NTCP).

Ambrisentan ist ein Substrat des P-gp-vermittelten Effluxsystems.

*In-vitro*-Studien an Rattenhepatozyten zeigten außerdem, dass Ambrisentan keine Expression der Proteine P-gp, BSEP oder MRP2 induzierte.

Die Steady-State-Verabreichung von Ambrisentan hatte bei gesunden Probanden keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis des Pgp-Substrats Digoxin (siehe Abschnitt 5.2).

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter dürfen nur mit Ambrisentan behandelt werden, wenn ein vor Behandlungsbeginn durchgeführter Schwangerschaftstest negativ ausgefallen ist und eine sichere Kontrazeptionsmethode verwendet wird. Während der Behandlung mit Ambrisentan werden monatliche Schwangerschaftstests empfohlen.

#### Schwangerschaft

Ambrisentan ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). In Tierstudien wirkte Ambrisentan teratogen. Beim Menschen liegen keine Erfahrungen vor.

Frauen, die mit Ambrisentan behandelt werden, müssen auf das Risiko einer Schädigung des Fetus hingewiesen und im Falle einer Schwangerschaft muss eine alternative Therapie begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.3).

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ambrisentan in die Muttermilch ausgeschieden wird. Bei Tieren wurde die Ausscheidung von Ambrisentan in die Milch nicht untersucht. Frauen, die mit Ambrisentan behandelt werden, dürfen daher nicht stillen (siehe Abschnitt 4.3).

#### Männliche Fertilität

Die Entwicklung einer Atrophie der Hodentubuli bei männlichen Versuchstieren wurde mit der chronischen Gabe von ERAs, einschließlich Ambrisentan, in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 5.3). Obwohl keine Hinweise auf eine schädliche Wirkung von Ambrisentan bei Langzeitanwendung auf die Anzahl der Spermien in der ARIES-E-Studie gefunden wurden, war die chronische Anwendung von Ambrisentan mit Änderungen von Markern der Spermiogenese verbunden. Ein Abfall der Plasma-Inhibin-B-Konzentration und ein Anstieg der Plasma-FSH-Konzentration wurden beobachtet. Die Auswirkung auf die männliche Fertilität beim Menschen ist nicht bekannt, aber eine Beeinträchtigung der Spermatogenese kann nicht ausgeschlossen werden. In klinischen Studien hatte die chronische Verabreichung von Ambrisentan keine Auswirkungen auf die Testosteron-Konzentration im Plasma.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Ambrisentan hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Ambrisentan (wie Hypotonie, Schwindel, Schwäche, Müdigkeit) sollten bedacht werden, wenn die Fähigkeit des Patienten eingeschätzt werden soll, Aufgaben auszuführen, die Urteilsvermögen, motorische oder kognitive Fähigkeiten erfordern (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten sich vor dem Führen eines Fahrzeugs oder dem Bedienen von Maschinen darüber bewusst sein, wie sie von Ambrisentan beeinflusst sein könnten.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Ambrisentan wurde in klinischen Studien bei mehr als 483 PAH-Patienten geprüft (siehe Abschnitt 5.1). Die Nebenwirkungen, die in 12-wöchigen, placebokontrollierten, klinischen Studien festgestellt wurden, sind nachstehend, nach Systemorganklassen geordnet, mit ihrer Häufigkeitsklasse angegeben. Bei längerer Beobachtung in nicht kontrollierten Studien (mittlere Beobachtungsdauer 79 Wochen) wurde ein ähnliches Sicherheitsprofil ermittelt wie in den Kurzzeitstudien. Erfahrungen nach Markteinführung sind ebenfalls angegeben.

Periphere Ödeme, Flüssigkeitsretention und Kopfschmerzen (einschließlich Sinus-Kopfschmerzen, Migräne) waren die am häufigsten unter Ambrisentan beobachteten Nebenwirkungen. Die höhere Dosierung (10 mg) war mit einer größeren Inzidenz dieser Nebenwirkungen verbunden und periphere Ödeme waren bei Patienten mit 65 Jahren oder älter tendenziell schwerer (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Bei den dosisabhängigen unerwünschten Reaktionen ist die Häufigkeit bei der höheren Ambrisentan-Dosis angegeben. Bei den Angaben zur Häufigkeitsklasse wurden sonstige Faktoren wie, z. B. unterschiedliche Behandlungsdauer, Vorerkrankungen oder Ausgangsmerkmale der Patienten, nicht berücksichtigt. Die aufgrund der Erfahrungen in klinischen Studien erfolgte Einstufung der unerwünschten Reaktionen in die Häufigkeitsklassen muss nicht unbedingt der Häufigkeit des Auftretens in der normalen klinischen Praxis entsprechen. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.



<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
Anämie (erniedrigter Hämoglobinwert, erniedrigter Hämatokrit) <sup>1</sup>	Häufig
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Angioödem, Exanthem, Pruritus)	Gelegentlich
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Kopfschmerzen (einschließlich Sinus-Kopfschmerzen, Migräne) <sup>2</sup>	Sehr häufig
Schwindel	Häufig <sup>3</sup>
<i>Augenerkrankungen</i>	
Verschwommenes Sehen, Sehschwäche	Nicht bekannt
<i>Herzkrankungen</i>	
Herzinsuffizienz <sup>4</sup>	Häufig
Palpitationen	Häufig
<i>Gefäßerkrankungen</i>	
Hypotonie	Häufig <sup>3</sup>
Hautrötungen	Häufig
Synkope	Gelegentlich <sup>3</sup>
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum</i>	
Epistaxis	Häufig <sup>3</sup>
Atemnot <sup>5</sup>	Häufig <sup>3</sup>
Schleimhautschwellungen im Bereich der oberen Atemwege (z. B. verstopfte Nase <sup>6</sup> , verstopfte Nasennebenhöhlen), Sinusitis, Nasopharyngitis, Rhinitis	Häufig
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Bauchschmerzen	Häufig
Verstopfung	Häufig
Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	Häufig <sup>3</sup>
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	
Erhöhte Lebertransaminasen	Häufig <sup>3</sup>
Leberschädigung (siehe Abschnitt 4.4) <sup>7</sup>	Gelegentlich <sup>3</sup>
Autoimmunhepatitis (siehe Abschnitt 4.4) <sup>7</sup>	Gelegentlich <sup>3</sup>

<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Periphere Ödeme, Flüssigkeitsretention <sup>8</sup>	Sehr häufig
Brustschmerzen/Unbehagen	Häufig
Schwäche und Müdigkeit	Häufig <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Siehe Abschnitt „*Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*“

<sup>2</sup> Unter 10 mg Ambrisentan traten Kopfschmerzen häufiger auf.

<sup>3</sup> Daten stammen aus der Beobachtung nach Markteinführung und Häufigkeiten basieren auf den Erfahrungen aus placebokontrollierten klinischen Studien.

<sup>4</sup> Die Mehrzahl der berichteten Fälle von Herzinsuffizienz war mit Flüssigkeitsretention verbunden. Daten stammen aus den Erfahrungen nach Markteinführung, Häufigkeiten basierend auf statistischer Modellierung von placebokontrollierten klinischen Studien.

<sup>5</sup> Es wurden Fälle sich verschlechternder Atemnot unklarer Ursache kurz nach Beginn einer Therapie mit Ambrisentan berichtet.

<sup>6</sup> Die Häufigkeit von Schleimhautschwellungen im Bereich der Nase („verstopfte Nase“) während der Ambrisentan-Therapie war dosisabhängig.

<sup>7</sup> Fälle einer Autoimmunhepatitis, einschließlich Fälle von Exazerbationen einer Autoimmunhepatitis, und Leberschädigung wurden während einer Therapie mit Ambrisentan berichtet.

<sup>8</sup> Periphere Ödeme traten unter 10 mg Ambrisentan häufiger auf. In klinischen Studien waren periphere Ödeme bei Patienten mit 65 Jahren oder älter häufiger und tendenziell schwerer (siehe Abschnitt 4.4).

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Erniedrigter Hämoglobinwert*

Nach Markteinführung wurden Fälle von Anämie berichtet, die eine Blutzelltransfusion erforderlich machten (siehe Abschnitt 4.4). Die Häufigkeit eines erniedrigten Hämoglobinwertes (Anämie) war unter 10 mg Ambrisentan höher. In allen 12-wöchigen, placebokontrollierten klinischen Phase-3-Studien wurde bei den Patienten der Ambrisentan-Gruppe eine Abnahme der mittleren Hämoglobinkonzentration bereits ab Woche 4 beobachtet (Abnahme um 0,83 g/dL); in den darauffolgenden 8 Wochen stabilisierte sich die mittlere Differenz gegenüber dem Ausgangswert. Bei insgesamt 17 Patienten (6,5 %) der Ambrisentan-Gruppen fiel die Hämoglobinkonzentration um  $\geq 15$  % gegenüber dem Ausgangsbefund auf Werte unter der unteren Normgrenze.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Erfahrungen von PAH-Patienten mit Ambrisentan-Tagesdosen von mehr als 10 mg liegen nicht vor. Bei gesunden Probanden traten nach einmaliger Gabe von 50 und 100 mg Volibris (das 5- bis 10fache der maximalen empfohlenen Dosis) Kopfschmerzen, Hautrötungen, Benommenheit, Übelkeit und Fälle von verstopfter Nase auf.

Aufgrund des Wirkmechanismus könnte eine Überdosis Ambrisentan potenziell zu einem Blutdruckabfall führen (siehe Abschnitt 5.3). Im Falle einer ausgeprägten Hypotonie sind aktive Maßnahmen zur Stützung des Herz-Kreislauf-Systems erforderlich. Ein spezifisches Antidot ist nicht verfügbar.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertonika, Andere Antihypertonika, ATC-Code: C02KX02

#### Wirkmechanismus

Ambrisentan ist ein oral wirksamer, zur Klasse der Propionsäuren gehörender ERA mit Selektivität für den Endothelin-A-(ET<sub>A</sub>)-Rezeptor. Endothelin spielt eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der PAH.

- Ambrisentan ist ein potenter (K<sub>i</sub> 0,016 nM) und hochselektiver ET<sub>A</sub>-Antagonist (ca. 4000fach selektiver für ET<sub>A</sub> verglichen mit ET<sub>B</sub>).
- Ambrisentan blockiert den ET<sub>A</sub>-Rezeptor-Subtyp, der vorwiegend auf den glatten Muskelzellen der Gefäße und den Myozyten des Herzens lokalisiert ist. Dadurch wird die Endothelin-vermittelte Aktivierung von Second-Messenger-Systemen verhindert, die zur Vasokonstriktion und zur Proliferation der glatten Muskelzellen führen.
- Aufgrund der Selektivität von Ambrisentan für den ET<sub>A</sub>-Rezeptor im Verhältnis zum ET<sub>B</sub>-Rezeptor ist zu erwarten, dass die durch den ET<sub>B</sub>-Rezeptor vermittelte Produktion der Vasodilatoren Stickoxid und Prostazyklin erhalten bleibt.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurden zwei randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte, pivotale Phase-3-Studien (ARIES-1 und ARIES-2) durchgeführt. In der ARIES-1-Studie wurden Ambrisentan 5 mg und 10 mg bei 201 Patienten mit Placebo verglichen. In der ARIES-2-Studie wurden Ambrisentan 2,5 mg und 5 mg bei 192 Patienten mit Placebo verglichen. In beiden Studien wurde Ambrisentan zusätzlich zur supportiven/Basismedikation der Patienten verabreicht. Letztere konnte aus einer Kombination von Digoxin, Antikoagulanzen, Diuretika, Sauerstoff und Vasodilatoren (Calciumantagonisten, ACE-Hemmer) bestehen. Die Patienten litten an IPAH oder PAH assoziiert mit einer Bindegewebserkrankung (CTD-PAH). Die Mehrzahl der Patienten wies Symptome der WHO-Funktionsklasse II (38,4 %) oder III (55,0 %) auf. Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung (Zirrhose oder klinisch relevanter Anstieg der Aminotransferasen) und Patienten, die andere spezifische PAH-Medikamente (z. B. Prostanoiden) erhielten, waren ausgeschlossen. Häodynamische Parameter wurden in diesen Studien nicht untersucht.

Primärer Endpunkt in den Phase-3-Studien war die Besserung der körperlichen Belastbarkeit, beurteilt anhand der nach 12 Wochen feststellbaren Veränderung der im 6-Minuten-Gehtest (6MWD) erreichten Gehstrecke gegenüber dem Ausgangsbefund. In beiden Studien führte die Behandlung mit Ambrisentan in beiden Dosierungsstufen zu einer signifikanten Besserung des 6MWD-Ergebnisses.

Bei den Patienten der 5-mg-Gruppe betrug die Placebo-adjustierte Verlängerung der mittleren 6MWD-Gehstrecke nach Woche 12 im Vergleich zum Ausgangsbefund 30,6 m (95 %-KI: 2,9 bis 58,3; p=0,008) in der ARIES-1-Studie und 59,4 m (95 %-KI: 29,6 bis 89,3; p<0,001) in der ARIES-2-Studie. Bei den Patienten der 10-mg-Gruppe der ARIES-1-Studie betrug nach Woche 12 die Placebo-adjustierte Verlängerung der mittleren 6MWD-Gehstrecke 51,4 m (95 %-KI: 26,6 bis 76,2; p<0,001).

Eine prä-spezifizierte kombinierte Analyse beider Phase-3-Studien wurde durchgeführt (ARIES-C). Die Placebo-adjustierte mittlere Verlängerung der 6MWD-Gehstrecke betrug 44,6 m (95 %-KI: 24,3 bis 64,9; p<0,001) unter 5 mg und 52,5 m (95 %-KI: 28,8 bis 76,2; p<0,001) unter 10 mg Volibris.

In der ARIES-2-Studie verlängerte Ambrisentan (kombinierte Auswertung beider Dosierungsstufen) signifikant die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung der PAH im Vergleich zu Placebo (p<0,001); die Reduktion der Hazard Ratio betrug dabei 80 % (95 %-KI: 47 bis 92 %). Der Endpunkt schloss

folgende Ereignisse ein: Tod, Lungentransplantation, Krankenhausaufenthalt wegen PAH, atriale Septostomie, zusätzliche Gabe weiterer PAH-Therapeutika und Auftreten der Kriterien für einen vorzeitigen Therapieabbruch. In der kombinierten Verumgruppe wurde für die Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit im SF-36-Fragebogen zum Gesundheitszustand ein statistisch signifikant höherer Wert ( $3,41 \pm 6,96$ ) beobachtet als in der Placebogruppe ( $-0,20 \pm 8,14$ ;  $p=0,005$ ). Die Behandlung mit Ambrisentan führte zu einer statistisch signifikanten Besserung des Borg-Dyspnoe-Index (BDI) nach Woche 12 (Placebo-adjustierter BDI  $-1,1$  [95 %-KI:  $-1,8$  bis  $-0,4$ ;  $p=0,019$  für die kombinierte Verumgruppe]).

### Langzeitdaten

Die Auswirkung von Ambrisentan auf den Krankheitsverlauf ist unbekannt.

Die Patienten, die in die ARIES-1- und die ARIES-2-Studie aufgenommen wurden, konnten auch an der langfristigen, offenen Verlängerungsstudie ARIES E ( $n=383$ ) teilnehmen. Die kombinierte mittlere Exposition betrug etwa  $145 \pm 80$  Wochen und die maximale Exposition betrug etwa 295 Wochen. Die wichtigsten primären Endpunkte dieser laufenden Studie waren Inzidenz und Schwere der Nebenwirkungen, die mit der Langzeitexposition von Ambrisentan assoziiert waren, einschließlich Leberfunktionstests im Serum. Die Untersuchungsergebnisse zur Sicherheit, die bei langfristiger Exposition mit Ambrisentan in dieser Studie beobachtet wurden, waren generell konsistent mit denen, die in den placebokontrollierten Studien über 12 Wochen beobachtet wurden.

Die beobachtete Überlebenswahrscheinlichkeit betrug bei den Probanden unter Ambrisentan (kombinierte Ambrisentan-Gruppe) 93 % nach einem Jahr, 85 % nach zwei Jahren und 79 % nach drei Jahren.

In einer offenen Studie (AMB222) wurde Ambrisentan bei 36 Patienten geprüft, um die Inzidenz erhöhter Aminotransferase-Konzentrationen im Serum bei den Patienten zu evaluieren, bei denen eine frühere Therapie mit einem anderen ERA wegen Aminotransferase-Anstieg abgebrochen worden war. Während einer mittleren Behandlungsdauer von 53 Wochen wurde bei keinem der aufgenommenen Patienten unter Ambrisentan ein bestätigter Anstieg der ALT-Serumkonzentration auf mehr als das Dreifache der oberen Normgrenze ( $> 3 \times \text{ULN}$ ) verzeichnet, der die dauernde Beendigung der Behandlung erforderlich gemacht hätte. Bei 50 % der Patienten wurde die Ambrisentan-Dosierung während dieser Zeit von 5 mg auf 10 mg erhöht.

Die kumulative Inzidenz von Aminotransferase-Abweichungen im Serum auf  $> 3 \times \text{ULN}$  betrug in allen Phase-2- und Phase-3-Studien (einschließlich der jeweiligen offenen Verlängerungsphasen) 17 von 483 Probanden bei einer mittleren Expositionsdauer von 79,5 Wochen. Die Ereignisrate beträgt somit 2,3 pro 100 Patientenjahre mit Exposition gegenüber Ambrisentan. In der langfristigen, offenen Verlängerungsstudie ARIES E betrug das 2-Jahres-Risiko, Anstiege der Aminotransferase im Serum von  $> 3 \times \text{ULN}$  zu entwickeln, für Patienten, die mit Ambrisentan behandelt werden, 3,9 %.

### Weitere klinische Informationen

In einer Phase-2-Studie (AMB220) wurde nach 12 Wochen bei Patienten mit PAH eine Besserung der hämodynamischen Parameter beobachtet ( $n=29$ ). Die Behandlung mit Ambrisentan führte zur Zunahme des mittleren Herzindex, zur Abnahme des mittleren Pulmonalarteriendrucks und zur Abnahme des mittleren pulmonalen Gefäßwiderstands.

Unter Ambrisentan-Therapie wurde von einer Abnahme des systolischen und des diastolischen Blutdrucks berichtet. In 12-wöchigen, placebokontrollierten, klinischen Studien betrug die mittlere Reduktion des systolischen und des diastolischen Blutdrucks vom Ausgangswert bis zum Ende der Behandlung 3 mmHg bzw. 4,2 mmHg. Die mittlere Abnahme des systolischen und des diastolischen Blutdrucks dauerte bei Behandlung mit Ambrisentan in der langfristigen, offenen ARIES-E-Studie für bis zu 4 Jahre an.

Während einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie mit gesunden Probanden wurden keine klinisch bedeutsamen Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Ambrisentan oder Sildenafil festgestellt, und die Kombination wurde gut vertragen. Die Zahl der Patienten, die im Rahmen der ARIES-E- und der AMB222-Studie gleichzeitig Ambrisentan und Sildenafil erhielten, betrug 22 (5,7 %) bzw. 17 (47 %). Weitere Sicherheitsprobleme wurden bei diesen Patienten nicht festgestellt.

### Idiopathische pulmonale Fibrose

Es wurde eine Studie an 492 Patienten (Ambrisentan N=329, Placebo N=163) mit idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF) durchgeführt, von denen 11 % eine sekundäre pulmonale Hypertonie (WHO Gruppe 3) hatten. Diese Studie wurde jedoch frühzeitig beendet, da der primäre Wirksamkeitsendpunkt nicht erreicht werden konnte (ARTEMIS-IPF-Studie). Neunzig Ereignisse (27 %) einer Progression der IPF (einschließlich stationärer Behandlung infolge respiratorischer Probleme) oder Tod wurden in der Ambrisentan-Gruppe beobachtet, verglichen mit 28 Ereignissen (17 %) in der Placebo-Gruppe. Ambrisentan ist daher kontraindiziert bei Patienten mit IPF, mit oder ohne sekundäre pulmonale Hypertonie (siehe Abschnitt 4.3).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Ambrisentan wird beim Menschen rasch resorbiert. Nach oraler Verabreichung wurde die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) von Ambrisentan sowohl unter Nüchternbedingungen als auch bei Einnahme nach dem Essen in der Regel nach ca. 1,5 Stunden erreicht. Im therapeutischen Bereich nehmen die  $C_{max}$ -Werte und die Fläche unter der Plasmakonzentration/Zeit-Kurve (AUC) dosisproportional zu. Der Steady-State wird im Allgemeinen nach 4-tägiger wiederholter Einnahme erreicht.

In einer Studie zu den Auswirkungen der Nahrungsaufnahme, in deren Rahmen gesunde Probanden Ambrisentan auf nüchternen Magen und zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit erhielten, ging  $C_{max}$  um 12 % zurück, während die AUC unverändert blieb. Diese Abnahme der Spitzenkonzentration ist klinisch irrelevant. Ambrisentan kann also zusammen mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

### Verteilung

Ambrisentan wird stark an Plasmaproteine gebunden. *In vitro* lag der Protein-gebundene Anteil von Ambrisentan im Durchschnitt bei 98,8 % und war im Bereich von 0,2 bis 20 µg/ml unabhängig von der Konzentration. Ambrisentan wird hauptsächlich an Albumin (96,5 %) und zu einem geringeren Teil an saures Alpha<sub>1</sub>-Glykoprotein gebunden.

Eine Distribution von Ambrisentan in die roten Blutzellen findet nur in geringem Umfang statt; der mittlere Blut/Plasma-Quotient beträgt 0,57 bei Männern und 0,61 bei Frauen.

### Biotransformation

Ambrisentan ist ein sulfonamidfreier (Propionsäure-) ERA.

Ambrisentan wird durch verschiedene UGT-Isoenzyme (UGT1A9S, UGT2B7S und UGT1A3S) zu einem Ambrisentan-Glukuronid glukuronidiert (13 %). Die Substanz unterliegt auch einem oxidativen Abbau, hauptsächlich durch CYP3A4 sowie - in geringerem Umfang - durch CYP3A5 und CYP2C19 zu 4-Hydroxymethyl-Ambrisentan (21 %), welches weiter zu 4-Hydroxymethyl-Ambrisentan-Glukuronid glukuronidiert wird (5 %). Die Bindungsaffinität von 4-Hydroxymethyl-Ambrisentan für den Endothelin-Rezeptor ist beim Menschen 65-mal schwächer als die von Ambrisentan. Es ist daher nicht zu erwarten, dass 4-Hydroxymethyl-Ambrisentan in den vorliegenden Plasmakonzentrationen

(ca. 4 %, bezogen auf die Ausgangssubstanz Ambrisentan) zur pharmakologischen Aktivität von Ambrisentan beiträgt.

*In-vitro*-Daten zeigen, dass Ambrisentan (300 µM) in einer weniger als 50%igen Hemmung von UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (bis zu 30 %) oder von Cytochrom-P450-Enzymen 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4 (bis zu 25 %) resultierte. *In vitro* zeigt Ambrisentan in klinisch relevanten Konzentrationen keinen hemmenden Effekt auf menschliche Transportsysteme einschließlich Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 und NTCP. Außerdem induzierte Ambrisentan keine Expression von MRP2-, Pgp- oder BSEP-Proteinen in Rattenhepatozyten. Zusammengefasst weisen die *in-vitro*-Daten darauf hin, dass nicht zu erwarten ist, dass Ambrisentan bei klinisch relevanten Konzentrationen (Plasma  $C_{max}$  bis zu 3,2 µM) einen Effekt auf UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 oder die Cytochrom-P450-Enzyme 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 oder den Transport via BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 oder NTCP hat.

Die Steady-State-Wirkungen von Ambrisentan (10 mg einmal täglich) auf die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik einer Einmaldosis Warfarin (25 mg) wurden anhand der PT- und der INR-Werte bei 20 gesunden Probanden untersucht. Ambrisentan zeigte keinerlei klinisch relevante Wirkungen auf die Pharmakokinetik oder die Pharmakodynamik von Warfarin. Umgekehrt hatte die gleichzeitige Verabreichung mit Warfarin auch keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ambrisentan (siehe Abschnitt 4.5).

Die Wirkungen einer 7-tägigen Gabe von Sildenafil (20 mg dreimal täglich) auf die Pharmakokinetik einer Einmaldosis Ambrisentan und die Wirkungen einer 7-tägigen Gabe von Ambrisentan (10 mg einmal täglich) auf die Pharmakokinetik einer Einmaldosis Sildenafil wurden bei 19 gesunden Probanden untersucht. Mit Ausnahme eines Anstiegs der maximalen Sildenafil-Konzentration ( $C_{max}$ ) um 13 % nach Verabreichung zusammen mit Ambrisentan waren keine weiteren Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter von Sildenafil, N-Desmethyl-Sildenafil oder Ambrisentan festzustellen. Der leichte Anstieg des  $C_{max}$ -Wertes von Sildenafil wird als klinisch nicht relevant betrachtet (siehe Abschnitt 4.5).

Die Steady-State-Wirkungen von Ambrisentan (10 mg einmal täglich) auf die Pharmakokinetik einer Einmaldosis von Tadalafil und die Steady-State-Wirkungen von Tadalafil (40 mg einmal täglich) auf die Pharmakokinetik einer Einmaldosis von Ambrisentan wurden bei 23 gesunden Probanden untersucht. Ambrisentan zeigte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Tadalafil. Umgekehrt hatte die gleichzeitige Verabreichung mit Tadalafil auch keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ambrisentan (siehe Abschnitt 4.5).

Die Wirkungen einer wiederholten Gabe von Ketoconazol (400 mg einmal täglich) auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 10 mg Ambrisentan wurden bei 16 gesunden Probanden untersucht. Die Exposition gegenüber Ambrisentan, gemessen anhand der  $AUC_{(0-inf)}$ - und der  $C_{max}$ -Werte, nahm um 35 % bzw. 20 % zu. Diese Veränderung der Exposition ist wahrscheinlich klinisch nicht relevant, so dass Ambrisentan zusammen mit Ketoconazol angewendet werden kann.

Die Wirkungen einer wiederholten Gabe von Cyclosporin A (100 bis 150 mg zweimal täglich) auf die Steady-State-Pharmakokinetik von Ambrisentan (5 mg einmal täglich) und die Wirkungen einer wiederholten Gabe von Ambrisentan (5 mg einmal täglich) auf die Steady-State-Pharmakokinetik von Cyclosporin A (100 bis 150 mg zweimal täglich) wurden bei gesunden Freiwilligen untersucht. Die  $C_{max}$ - und  $AUC_{(0-t)}$ -Werte von Ambrisentan waren im Fall von wiederholten Dosen Cyclosporin A erhöht (um 48 % bzw. 121 %). Aufgrund dieser Veränderungen sollte die Dosis von Ambrisentan bei gleichzeitiger Anwendung mit Cyclosporin A auf 5 mg einmal täglich begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Allerdings hatten mehrfache Dosen von Ambrisentan keine klinisch relevante Auswirkung auf den Cyclosporin A-Spiegel und es ist keine Dosisanpassung von Cyclosporin A erforderlich.

Die Wirkungen von Einmal- und Mehrfachgaben von Rifampicin (600 mg einmal täglich) auf die Steady-State-Pharmakokinetik von Ambrisentan (10 mg einmal täglich) wurden bei gesunden

Freiwilligen untersucht. Nach initialen Dosen von Rifampicin wurde ein vorübergehender Anstieg der Ambrisentan  $AUC_{(0-\tau)}$  (121 % und 116 % nach der ersten bzw. zweiten Dosis von Rifampicin) beobachtet, wahrscheinlich bedingt durch eine Rifampicin-vermittelte OATP-Inhibition. Allerdings führte die mehrfache Verabreichung von Rifampicin am Tag 8 zu keiner klinisch relevanten Auswirkung auf den Ambrisentanspiegel. Patienten unter einer Ambrisentan-Therapie sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine Behandlung mit Rifampicin begonnen wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Die Wirkungen einer wiederholten Gabe von Ambrisentan (10 mg) auf die Pharmakokinetik einer Einmaldosis Digoxin wurden bei 15 gesunden Probanden untersucht. Mehrfache Gaben von Ambrisentan führten zu einem leichten Anstieg der  $AUC_{0-last}$  und der Talkonzentrationen von Digoxin sowie zu einer Zunahme des  $C_{max}$ -Wertes von Digoxin um 29 %. Die in Gegenwart wiederholter Ambrisentan-Dosen beobachtete Zunahme der Digoxin-Exposition wurde als klinisch nicht relevant betrachtet; eine Anpassung der Digoxin-Dosis ist somit nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

Die Wirkungen einer 12-tägigen Gabe von Ambrisentan (10 mg einmal täglich) auf die Pharmakokinetik einer Einmaldosis eines oralen Kontrazeptivums bestehend aus Ethinylestradiol (35 µg) und Norethisteron (1 mg) wurden bei gesunden, weiblichen Probanden untersucht. Die  $C_{max}$ - und  $AUC_{(0-\infty)}$ -Werte waren für Ethinylestradiol leicht erniedrigt (8 % bzw. 4 %) und für Norethisteron leicht erhöht (13 % bzw. 14 %). Diese Veränderungen der Exposition gegenüber Ethinylestradiol und Norethisteron sind gering und eine klinische Relevanz ist unwahrscheinlich (siehe Abschnitt 4.5).

### Elimination

Ambrisentan und seine Metabolite werden hauptsächlich mit der Galle ausgeschieden, nachdem sie in der Leber und/oder außerhalb von dieser verstoffwechselt wurden. Nach oraler Gabe werden ca. 22 % der verabreichten Dosis im Urin wiedergefunden, 3,3 % in unveränderter Form. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit liegt beim Menschen zwischen 13,6 und 16,5 Stunden.

### Besondere Patientengruppen

Wie die Ergebnisse einer pharmakokinetischen Populationsanalyse mit gesunden Probanden und PAH-Patienten belegen, wurde die Pharmakokinetik von Ambrisentan weder durch das Geschlecht noch durch das Alter signifikant beeinflusst (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Beeinträchtigte Nierenfunktion*

Ambrisentan wird nicht in signifikantem Umfang durch die Nieren abgebaut oder ausgeschieden (renale Clearance). Einer pharmakokinetischen Populationsanalyse zufolge erwies sich die Kreatinin-Clearance als statistisch signifikante Kovariable mit Einfluss auf die orale Clearance von Ambrisentan. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist die Größenordnung der Abnahme der oralen Clearance mäßig (20 bis 40 %); es ist daher unwahrscheinlich, dass diese Wirkung klinisch von Bedeutung ist. Allerdings ist bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion Vorsicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Beeinträchtigte Leberfunktion*

Ambrisentan wird hauptsächlich mittels Glukuronidierung und Oxidation abgebaut und anschließend in die Galle ausgeschieden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion könnte daher eine Zunahme der Exposition ( $C_{max}$  und AUC) gegenüber Ambrisentan erwartet werden. In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse wurde eine Verminderung der oralen Clearance in Abhängigkeit vom Anstieg des Bilirubinspiegels nachgewiesen. Die Größenordnung der Bilirubinwirkung ist jedoch mäßig (im Vergleich zum typischen Patienten mit einem Bilirubinwert von 0,6 mg/dl hat ein Patient mit einem erhöhten Bilirubinwert von 4,5 mg/dl eine um ca. 30 % reduzierte orale Ambrisentan-Clearance). Die Pharmakokinetik von Ambrisentan bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (mit oder ohne Zirrhose) wurde nicht untersucht. Ambrisentan darf

daher bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion oder klinisch relevantem Anstieg der Leber-Aminotransferasen ( $> 3 \times \text{ULN}$ ) nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aufgrund der primären pharmakologischen Wirkung der Substanzklasse könnte eine hohe Einmaldosis Ambrisentan (d. h. eine Überdosis) den arteriellen Blutdruck senken und möglicherweise eine Hypotonie sowie Symptome einer Vasodilatation hervorrufen.

Ambrisentan hat sich nicht als Inhibitor des Gallensäuretransports oder als Ursache einer manifesten Hepatotoxizität erwiesen.

Bei Nagetieren mit langfristiger Exposition gegenüber Konzentrationen, die unterhalb des therapeutischen Bereichs beim Menschen lagen, waren Entzündungen und Veränderungen des Nasenhöhlenepithels zu beobachten. Bei Hunden, denen chronisch so hohe Ambrisentan-Dosen verabreicht wurden, dass die Exposition mehr als 20fach über der therapeutischen Exposition bei Patienten lag, traten leichte entzündliche Reaktionen auf.

In der Nasenhöhle von Ratten, die mit Ambrisentan behandelt wurden, war bei einer Exposition, die um das Dreifache über den klinischen AUC-Werten lag, eine Hyperplasie der knöchernen ethmoidalen Nasenmuscheln zu beobachten. Bei Mäusen oder Hunden wurde dagegen unter Ambrisentan keine Nasenknochenhyperplasie festgestellt. Wie die Erfahrung mit anderen Substanzen zeigt, ist die Hyperplasie der knöchernen Nasenmuscheln bei der Ratte eine bekannte Reaktion auf Nasenschleimhautentzündungen.

Bei der *in-vitro*-Prüfung von hochdosiertem Ambrisentan an Säugetierzellen war eine klastogene Wirkung zu beobachten. Bei Bakterien sowie in zwei *in-vivo*-Studien mit Nagetieren konnten keine mutagenen oder genotoxischen Wirkungen von Ambrisentan nachgewiesen werden.

In zweijährigen oralen Studien bei Ratten und Mäusen gab es keinen Hinweis auf ein karzinogenes Potential. Bei männlichen Ratten gab es lediglich bei der höchsten Dosierung einen geringen Anstieg an mamillären Fibroadenomen, einem gutartigen Tumor. Die systemische Exposition gegenüber Ambrisentan bei männlichen Ratten betrug in dieser Dosis (basierend auf der Steady-State-AUC) das 6fache der bei der klinischen Dosis von 10 mg/Tag erzielten systemischen Exposition.

In Toxizitäts- und Fertilitätsstudien mit wiederholter oraler Verabreichung von Ambrisentan an männliche Ratten und Mäuse wurde ohne Sicherheitsmarge eine Atrophie der Hodentubuli beobachtet, die gelegentlich mit Aspermie einherging. Die Hodenveränderungen bildeten sich in der behandlungsfreien Beobachtungsphase nicht vollständig zurück. Dagegen wurden bei Hunden in Studien mit einer Dauer von bis zu 39 Wochen und einer Exposition, die – gemessen anhand der AUC – um das 35fache über der beim Menschen lag, keine Hodenveränderungen nachgewiesen. Bei männlichen Ratten wurden bei keiner der untersuchten Dosen (bis zu 300 mg/kg KG/Tag) Auswirkungen von Ambrisentan auf die Beweglichkeit der Spermien beobachtet. Eine geringfügige ( $< 10\%$ ) Abnahme des Anteils an morphologisch normalen Spermien wurde bei einer Dosierung von 300 mg/kg KG/Tag, aber nicht bei 100 mg/kg KG/Tag beobachtet ( $>$  das 9fache der klinischen Exposition von 10 mg/Tag beim Menschen). Die Auswirkung von Ambrisentan auf die männliche Fertilität beim Menschen ist nicht bekannt.

Ambrisentan hat sich bei Ratten und Kaninchen als teratogen erwiesen. Unter allen getesteten Dosen traten Fehlbildungen von Unterkiefer, Zunge und/oder Gaumen auf. Außerdem zeigte sich in der Studie mit Ratten eine erhöhte Inzidenz an Defekten des Septum interventriculare und/oder des Gefäßstamms, Fehlbildungen von Schilddrüse und Thymus, Ossifikation des Basisphenoidknochens sowie eine Lokalisation der Nabelschnurarterie auf der linken Seite der Harnblase statt auf der rechten Seite. Es besteht der Verdacht, dass Teratogenität zu den Klasseneffekten der ERAs gehört.



Die Verabreichung von Ambrisentan an Rattenweibchen von der Spätphase der Trächtigkeit bis zum Ende der Laktation führte zu unerwünschten Ereignissen in Form von Störungen des mütterlichen Verhaltens, verminderter Zahl überlebender Jungtiere und Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit bei den Nachkommen (mit der Feststellung kleiner Hoden bei der Autopsie) bei einer Exposition, die um das 3fache über der AUC bei der maximalen empfohlenen Dosis beim Menschen lag.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose  
Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat

#### Filmüberzug

Polyvinylalkohol (zum Teil hydrolysiert)  
Talkum (E553b)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol/PEG 3350  
Sojalecithin (E322)  
Allurarot AC Aluminium Lake (E129)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVDC/Aluminiumfolie-Blister. Packungsgrößen mit Einzeldosisblister von 10x1 oder 30x1 Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Glaxo Group Ltd  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/08/451/001

EU/1/08/451/002

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. April 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. April 2013

## **10. STAND DER INFORMATION**

{MM/JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Volibris 10 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 10 mg Ambrisentan.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält ca. 90 mg Lactose-Monohydrat, ca. 0,25 mg Sojalecithin (E322) und ca. 0,45 mg Allurarot AC Aluminium Lake (E129).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette (Tablette).

Dunkelrosa, ovale, konvexe Filmtablette mit der Prägung „GS“ auf der einen und „KE3“ auf der anderen Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Volibris ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III indiziert, zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit (siehe Abschnitt 5.1). Die Wirksamkeit wurde bei idiopathischer PAH (IPAH) und PAH assoziiert mit einer Bindegewebserkrankung nachgewiesen.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung darf nur von einem in der Behandlung der PAH erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

#### Dosierung

Volibris wird oral in einer Dosierung von 5 mg einmal täglich eingenommen.

Zusätzliche Wirksamkeit wurde mit 10 mg Ambrisentan bei Patienten mit Symptomen der Klasse III beobachtet, allerdings wurde ebenfalls ein Anstieg der peripheren Ödeme beobachtet. Patienten mit PAH assoziiert mit einer Bindegewebserkrankung benötigen zur Erzielung einer optimalen Wirksamkeit häufig 10 mg Ambrisentan. Bei diesen Patienten sollte zuerst die 5 mg-Dosis gut vertragen werden, bevor eine Erhöhung der Dosis auf 10 mg in Betracht gezogen wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Das vorliegende begrenzte Datenmaterial spricht dafür, dass das abrupte Absetzen von Ambrisentan nicht zu einer Verschlimmerung der PAH im Sinne einer Rebound-Reaktion führt.

Bei gleichzeitiger Einnahme mit Cyclosporin A sollte die Dosis von Ambrisentan auf 5 mg einmal täglich begrenzt und der Patient sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

## Besondere Patientengruppen

### Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit einer schweren Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. In dieser Subgruppe sollte die Therapie nur mit Vorsicht begonnen werden und es ist besondere Aufmerksamkeit geboten, wenn die Dosis auf 10 mg Ambrisentan erhöht wird.

### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Ambrisentan wurde bei Personen mit eingeschränkter Leberfunktion (mit oder ohne Zirrhose) nicht untersucht. Da die Verstoffwechslung von Ambrisentan hauptsächlich über Glukuronidierung und Oxidation mit anschließender Elimination in die Galle erfolgt, könnte erwartet werden, dass die Exposition ( $C_{max}$  und AUC) gegenüber Ambrisentan bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion erhöht ist. Deshalb darf eine Behandlung mit Ambrisentan bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion oder klinisch relevantem Anstieg der Leber-Aminotransferasen (auf mehr als das Dreifache der oberen Normgrenze [ $> 3 \times ULN$ ]) nicht begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ambrisentan bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Es wird empfohlen, die Filmtablette unzerkaut zu schlucken. Sie kann mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Soja oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

Frauen, die im gebärfähigen Alter sind und keine sichere Kontrazeptionsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Stark eingeschränkte Leberfunktion (mit oder ohne Zirrhose) (siehe Abschnitt 4.2).

Ausgangswerte der Leber-Aminotransferasen (Aspartataminotransferasen [AST] und/oder Alaninaminotransferasen [ALT])  $> 3 \times ULN$  (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), mit oder ohne sekundäre pulmonale Hypertonie (siehe Abschnitt 5.1).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Ambrisentan wurde nicht bei einer ausreichenden Zahl von Patienten geprüft, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei PAH-Patienten der WHO-Funktionsklasse I charakterisieren zu können.

Die Wirksamkeit von Ambrisentan als Monotherapie bei PAH-Patienten der WHO-Funktionsklasse IV ist nicht erwiesen. Bei einer Verschlechterung des klinischen Zustands ist eine Umstellung auf eine für das schwere Krankheitsstadium empfohlene Therapie (z. B. Epoprostenol) in Erwägung zu ziehen.

##### Leberfunktion

Die PAH ist mit Leberfunktionsstörungen assoziiert. Bei der Behandlung mit Ambrisentan wurden Fälle beobachtet, die vereinbar waren mit einer Autoimmunhepatitis, einschließlich der möglichen Exazerbation einer vorbestehenden Autoimmunhepatitis, einer Leberschädigung und einem möglicherweise behandlungsbedingten Anstieg der Leberenzymwerte (siehe Abschnitt 5.1). Daher sollten vor Beginn einer Ambrisentan-Therapie die Leber-Aminotransferasewerte (ALT und AST) gemessen werden und bei Patienten mit ALT- und/oder AST-Anstieg auf  $> 3 \times \text{ULN}$  sollte keine Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten sollten auf Anzeichen von Leberschädigung kontrolliert werden und die monatliche Kontrolle von ALT und AST wird empfohlen. Bei Patienten, bei denen ALT und/oder AST aus ungeklärten Gründen anhaltend in klinisch relevantem Ausmaß erhöht sind oder der ALT- und/oder AST-Anstieg mit Symptomen oder Zeichen einer Leberschädigung (z. B. Ikterus) einhergeht, sollte die Ambrisentan-Therapie beendet werden.

Bei Patienten ohne Ikterus oder klinische Symptome einer Leberschädigung kann nach der Normalisierung der Leberenzyme eine Wiederaufnahme der Ambrisentan-Therapie in Erwägung gezogen werden. Es wird empfohlen, einen Hepatologen zu Rate zu ziehen.

##### Hämoglobinkonzentration

Die Behandlung mit Endothelinrezeptorantagonisten (ERAs), einschließlich Ambrisentan, ist mit einer Abnahme der Hämoglobinkonzentration und des Hämatokritwertes assoziiert. In den meisten Fällen wurde diese Abnahme in den ersten 4 Wochen der Behandlung beobachtet; danach stabilisierten sich die Hämoglobinwerte in der Regel. Die mittlere Abnahme der Hämoglobinkonzentration im Vergleich zum Ausgangswert (von 0,9 bis 1,2 g/dl reichend) dauerte bei Behandlung mit Ambrisentan in der langfristigen, offenen Verlängerung der pivotalen klinischen Phase-III-Studien für bis zu 4 Jahre an. Nach Markteinführung wurden Fälle von Anämie berichtet, die eine Blutzelltransfusion erforderlich machten (siehe Abschnitt 4.8).

Die Einleitung einer Ambrisentan-Therapie bei Patienten mit klinisch relevanter Anämie wird nicht empfohlen. Während der Behandlung mit Ambrisentan wird eine regelmäßige Kontrolle der Hämoglobin- und/oder Hämatokritwerte empfohlen, z. B. nach Monat 1 und Monat 3 sowie danach in regelmäßigen Abständen entsprechend der klinischen Praxis. Im Falle einer klinisch relevanten Verminderung von Hämoglobin oder Hämatokrit ist - nach Ausschluss anderer Ursachen - eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Behandlung zu erwägen.

##### Flüssigkeitsretention

Unter ERAs einschließlich Ambrisentan wurden periphere Ödeme beobachtet. Die meisten Fälle von peripheren Ödemen in den klinischen Studien mit Ambrisentan waren mild bis mäßiggradig im Schweregrad, allerdings schienen diese mit einer größeren Häufigkeit und einem größeren Schweregrad bei Patienten mit 65 Jahren oder älter aufzutreten. Periphere Ödeme wurden unter 10 mg Ambrisentan häufiger berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Nach der Markteinführung wurden Fälle von Flüssigkeitsretention in den ersten Wochen nach Beginn der Therapie mit Ambrisentan gemeldet. Bei einigen der betroffenen Patienten war eine Intervention mittels Diuretikum oder eine stationäre Aufnahme zur Regulierung des Flüssigkeitshaushalts oder einer dekompensierten Herzinsuffizienz erforderlich. Im Falle einer vorbestehenden Flüssigkeitsüberladung sollte diese vor dem Start einer Behandlung mit Ambrisentan klinisch angemessen behandelt werden.

Im Falle einer klinisch relevanten Flüssigkeitsretention während der Behandlung mit Ambrisentan mit oder ohne Gewichtszunahme sollte eine genauere Abklärung bezüglich der Ursache (z. B. Ambrisentan oder eine Herzinsuffizienz) vorgenommen und festgestellt werden, ob eine spezifische Therapie eingeleitet oder die Behandlung mit Ambrisentan beendet werden muss.

#### Frauen im gebärfähigen Alter

Eine Behandlung mit Volibris darf bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht begonnen werden ohne das Vorliegen eines negativen Schwangerschaftstests vor Beginn der Therapie und Durchführung einer zuverlässigen Kontrazeption. Wenn Unsicherheit besteht, welche kontrazeptive Empfehlung der individuellen Patientin gegeben werden soll, sollte die Konsultation eines Gynäkologen erwogen werden. Während der Behandlung mit Ambrisentan werden monatliche Schwangerschaftstests empfohlen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

#### Pulmonale venookklusive Erkrankung

Während der Anwendung von vasodilatierenden Arzneimitteln, wie beispielsweise ERAs, bei Patienten mit einer pulmonalen venookklusiven Erkrankung sind Fälle von pulmonalen Ödemen berichtet worden. Daher sollte die Möglichkeit einer pulmonalen venookklusiven Erkrankung in Erwägung gezogen werden, wenn PAH-Patienten bei der Behandlung mit Ambrisentan ein akutes Lungenödem entwickeln.

#### Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Wenn eine Behandlung mit Rifampicin begonnen wird, sollten Patienten unter einer Ambrisentan-Therapie engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

#### Sonstige Bestandteile

Volibris Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Volibris Filmtabletten enthalten den Azofarbstoff Allurarot AC Aluminium Lake (E129), der allergische Reaktionen auslösen kann.

Volibris Filmtabletten enthalten Lecithin, das aus Soja gewonnen wird. Falls ein Patient eine Überempfindlichkeit gegen Soja aufweist darf Ambrisentan nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

In nicht-klinischen *in-vitro*- und *in-vivo*-Studien wurde bei Verwendung klinisch relevanter Konzentrationen keine Ambrisentan-bedingte Inhibition oder Induktion der metabolisierenden Enzyme der Phase I oder II beobachtet; Ambrisentan scheint also nur ein geringes Potenzial für Veränderungen des Profils von Arzneimitteln aufzuweisen, die auf diesem Wege abgebaut werden.

Das CYP3A4-induzierende Potenzial von Ambrisentan wurde bei gesunden Probanden untersucht. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass Ambrisentan das CYP3A4-Isoenzym nicht induziert.

#### Cyclosporin A

Die gleichzeitige Anwendung von Ambrisentan und Cyclosporin A führte bei gesunden Freiwilligen im Steady-State zu einem 2fachen Anstieg des Ambrisentan-Spiegels. Dies kann auf die Cyclosporin A-bedingte Hemmung von Transportern und metabolischen Enzymen, die bei der Pharmakokinetik von Ambrisentan eine Rolle spielen, zurückzuführen sein. Daher sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit Cyclosporin A die Dosis von Ambrisentan auf 5 mg einmal täglich begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Mehrfache Dosen von Ambrisentan hatten keine Auswirkung auf den Cyclosporin A-Spiegel und es ist keine Dosisanpassung von Cyclosporin A erforderlich.

#### Rifampicin

Die gleichzeitige Anwendung von Ambrisentan und Rifampicin (einem Inhibitor der organischen Anionen-Exportpumpe [OATP], einem starken Induktor von CYP3A und 2C19 sowie einem Induktor von P-gp- und Uridin-diphosphoglucuronat-Glucuronosyltransferasen [UGTs]) war nach Initialdosen bei gesunden Freiwilligen mit einem vorübergehenden (ungefähr 2fachen) Anstieg des Ambrisentanspiegels assoziiert. Allerdings hatte die Steady-State-Verabreichung von Rifampicin am Tag 8 keine klinisch relevante Auswirkung auf den Ambrisentanspiegel. Patienten unter einer Ambrisentan-Therapie sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine Behandlung mit Rifampicin begonnen wird (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### Andere PAH-Behandlungen

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ambrisentan bei gleichzeitiger Verabreichung mit anderen PAH-Medikamenten (z. B. Prostanoiden oder Phosphodiesterase-5-Inhibitoren) wurde nicht speziell in kontrollierten klinischen Studien bei PAH-Patienten untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Im Falle einer gleichzeitigen Anwendung ist daher Vorsicht geboten.

#### Phosphodiesteraseinhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Ambrisentan mit einem Phosphodiesteraseinhibitor, entweder Sildenafil oder Tadalafil (beide Substrate von CYP3A4), hatte bei gesunden Probanden keine signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik des Phosphodiesteraseinhibitors oder von Ambrisentan (siehe Abschnitt 5.2).

#### Orale Kontrazeptiva

In einer klinischen Studie mit gesunden Freiwilligen hatte eine Steady-State-Dosierung von 10 mg Ambrisentan einmal täglich keine signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik einer Einmaldosis der Ethinylestradiol- und Norethisteron-Komponenten eines kombinierten oralen Kontrazeptivums (siehe Abschnitt 5.2). Basierend auf dieser Pharmakokinetikstudie ist nicht zu erwarten, dass Ambrisentan die Exposition gegenüber Östrogen- oder Progesteron-basierten Kontrazeptiva signifikant verändert.

#### Warfarin

In einer Studie mit gesunden Probanden veränderte Ambrisentan weder die Steady-State-Pharmakokinetik noch die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin (siehe Abschnitt 5.2). Umgekehrt hatte Warfarin auch keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ambrisentan. Darüber hinaus hatte Ambrisentan bei Patienten keine Auswirkungen auf die wöchentliche Dosis Warfarin-artiger Antikoagulanzen, die Prothrombinzeit (PT) oder den INR-Wert (International Normalized Ratio).

#### Ketoconazol

Die Verabreichung von Ketoconazol (einem starken CYP3A4-Inhibitor) führte im Steady-State nicht zu einer klinisch relevanten Zunahme der Exposition gegenüber Ambrisentan (siehe Abschnitt 5.2).

### Auswirkungen von Ambrisentan auf Transporter xenobiotischer Substanzen

*In vitro* hat Ambrisentan in klinisch relevanten Konzentrationen keine hemmende Wirkung auf menschliche Transportsysteme, einschließlich P-Glykoprotein-(P-gp), *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP), *Multidrug Resistance Related Protein 2* (MRP2), Gallensalz-Exportpumpe (BSEP), Transport-Polypeptide für organische Anionen (OATP1B1 und OATP1B3) und das Natrium-abhängige Taurocholat-Cotransporter Polypeptid (NTCP).

Ambrisentan ist ein Substrat des P-gp-vermittelten Effluxsystems.

*In-vitro*-Studien an Rattenhepatozyten zeigten außerdem, dass Ambrisentan keine Expression der Proteine P-gp, BSEP oder MRP2 induzierte.

Die Steady-State-Verabreichung von Ambrisentan hatte bei gesunden Probanden keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis des Pgp-Substrats Digoxin (siehe Abschnitt 5.2).

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter dürfen nur mit Ambrisentan behandelt werden, wenn ein vor Behandlungsbeginn durchgeführter Schwangerschaftstest negativ ausgefallen ist und eine sichere Kontrazeptionsmethode verwendet wird. Während der Behandlung mit Ambrisentan werden monatliche Schwangerschaftstests empfohlen.

### Schwangerschaft

Ambrisentan ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). In Tierstudien wirkte Ambrisentan teratogen. Beim Menschen liegen keine Erfahrungen vor.

Frauen, die mit Ambrisentan behandelt werden, müssen auf das Risiko einer Schädigung des Fetus hingewiesen und im Falle einer Schwangerschaft muss eine alternative Therapie begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.3).

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ambrisentan in die Muttermilch ausgeschieden wird. Bei Tieren wurde die Ausscheidung von Ambrisentan in die Milch nicht untersucht. Frauen, die mit Ambrisentan behandelt werden, dürfen daher nicht stillen (siehe Abschnitt 4.3).

### Männliche Fertilität

Die Entwicklung einer Atrophie der Hodentubuli bei männlichen Versuchstieren wurde mit der chronischen Gabe von ERAs, einschließlich Ambrisentan, in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 5.3). Obwohl keine Hinweise auf eine schädliche Wirkung von Ambrisentan bei Langzeitanwendung auf die Anzahl der Spermien in der ARIES-E-Studie gefunden wurden, war die chronische Anwendung von Ambrisentan mit Änderungen von Markern der Spermiogenese verbunden. Ein Abfall der Plasma-Inhibin-B-Konzentration und ein Anstieg der Plasma-FSH-Konzentration wurden beobachtet. Die Auswirkung auf die männliche Fertilität beim Menschen ist nicht bekannt, aber eine Beeinträchtigung der Spermatogenese kann nicht ausgeschlossen werden. In klinischen Studien hatte die chronische Verabreichung von Ambrisentan keine Auswirkungen auf die Testosteron-Konzentration im Plasma.



#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Ambrisentan hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Ambrisentan (wie Hypotonie, Schwindel, Schwäche, Müdigkeit) sollten bedacht werden, wenn die Fähigkeit des Patienten eingeschätzt werden soll, Aufgaben auszuführen, die Urteilsvermögen, motorische oder kognitive Fähigkeiten erfordern (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten sich vor dem Führen eines Fahrzeugs oder dem Bedienen von Maschinen darüber bewusst sein, wie sie von Ambrisentan beeinflusst sein könnten.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Ambrisentan wurde in klinischen Studien bei mehr als 483 PAH-Patienten geprüft (siehe Abschnitt 5.1). Die Nebenwirkungen, die in 12-wöchigen, placebokontrollierten, klinischen Studien festgestellt wurden, sind nachstehend, nach Systemorganklassen geordnet, mit ihrer Häufigkeitsklasse angegeben. Bei längerer Beobachtung in nicht kontrollierten Studien (mittlere Beobachtungsdauer 79 Wochen) wurde ein ähnliches Sicherheitsprofil ermittelt wie in den Kurzzeitstudien. Erfahrungen nach Markteinführung sind ebenfalls angegeben.

Periphere Ödeme, Flüssigkeitsretention und Kopfschmerzen (einschließlich Sinus-Kopfschmerzen, Migräne) waren die am häufigsten unter Ambrisentan beobachteten Nebenwirkungen. Die höhere Dosierung (10 mg) war mit einer größeren Inzidenz dieser Nebenwirkungen verbunden und periphere Ödeme waren bei Patienten mit 65 Jahren oder älter tendenziell schwerer (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Bei den dosisabhängigen unerwünschten Reaktionen ist die Häufigkeit bei der höheren Ambrisentan-Dosis angegeben. Bei den Angaben zur Häufigkeitsklasse wurden sonstige Faktoren wie, z. B. unterschiedliche Behandlungsdauer, Vorerkrankungen oder Ausgangsmerkmale der Patienten, nicht berücksichtigt. Die aufgrund der Erfahrungen in klinischen Studien erfolgte Einstufung der unerwünschten Reaktionen in die Häufigkeitsklassen muss nicht unbedingt der Häufigkeit des Auftretens in der normalen klinischen Praxis entsprechen. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
Anämie (erniedrigter Hämoglobinwert, erniedrigter Hämatokrit) <sup>1</sup>	Häufig
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Angioödem, Exanthem, Pruritus)	Gelegentlich
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Kopfschmerzen (einschließlich Sinus-Kopfschmerzen, Migräne) <sup>2</sup>	Sehr häufig
Schwindel	Häufig <sup>3</sup>
<i>Augenerkrankungen</i>	
Verschwommenes Sehen, Sehschwäche	Nicht bekannt
<i>Herzerkrankungen</i>	
Herzinsuffizienz <sup>4</sup>	Häufig
Palpitationen	Häufig
<i>Gefäßerkrankungen</i>	
Hypotonie	Häufig <sup>3</sup>
Hautrötungen	Häufig
Synkope	Gelegentlich <sup>3</sup>
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	
Epistaxis	Häufig <sup>3</sup>
Atemnot <sup>5</sup>	Häufig <sup>3</sup>
Schleimhautschwellungen im Bereich der oberen Atemwege (z. B. verstopfte Nase <sup>6</sup> , verstopfte Nasennebenhöhlen), Sinusitis, Nasopharyngitis, Rhinitis	Häufig
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Bauchschmerzen	Häufig
Verstopfung	Häufig
Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	Häufig <sup>3</sup>
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	
Erhöhte Lebertransaminasen	Häufig <sup>3</sup>
Leberschädigung (siehe Abschnitt 4.4) <sup>7</sup>	Gelegentlich <sup>3</sup>
Autoimmunhepatitis (siehe Abschnitt 4.4) <sup>7</sup>	Gelegentlich <sup>3</sup>

<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Periphere Ödeme, Flüssigkeitsretention <sup>8</sup>	Sehr häufig
Brustschmerzen/Unbehagen	Häufig
Schwäche und Müdigkeit	Häufig <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Siehe Abschnitt „*Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*“

<sup>2</sup> Unter 10 mg Ambrisentan traten Kopfschmerzen häufiger auf.

<sup>3</sup> Daten stammen aus der Beobachtung nach Markteinführung und Häufigkeiten basieren auf den Erfahrungen aus placebokontrollierten klinischen Studien.

<sup>4</sup> Die Mehrzahl der berichteten Fälle von Herzinsuffizienz war mit Flüssigkeitsretention verbunden. Daten stammen aus den Erfahrungen nach Markteinführung, Häufigkeiten basierend auf statistischer Modellierung von placebokontrollierten klinischen Studien.

<sup>5</sup> Es wurden Fälle sich verschlechternder Atemnot unklarer Ursache kurz nach Beginn einer Therapie mit Ambrisentan berichtet.

<sup>6</sup> Die Häufigkeit von Schleimhautschwellungen im Bereich der Nase („verstopfte Nase“) während der Ambrisentan-Therapie war dosisabhängig.

<sup>7</sup> Fälle einer Autoimmunhepatitis, einschließlich Fälle von Exazerbationen einer Autoimmunhepatitis, und Leberschädigung wurden während einer Therapie mit Ambrisentan berichtet.

<sup>8</sup> Periphere Ödeme traten unter 10 mg Ambrisentan häufiger auf. In klinischen Studien waren periphere Ödeme bei Patienten mit 65 Jahren oder älter häufiger und tendenziell schwerer (siehe Abschnitt 4.4).

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### *Erniedrigter Hämoglobinwert*

Nach Markteinführung wurden Fälle von Anämie berichtet, die eine Blutzelltransfusion erforderlich machten (siehe Abschnitt 4.4). Die Häufigkeit eines erniedrigten Hämoglobinwertes (Anämie) war unter 10 mg Ambrisentan höher. In allen 12-wöchigen, placebokontrollierten klinischen Phase-3-Studien wurde bei den Patienten der Ambrisentan-Gruppe eine Abnahme der mittleren Hämoglobinkonzentration bereits ab Woche 4 beobachtet (Abnahme um 0,83 g/dL); in den darauffolgenden 8 Wochen stabilisierte sich die mittlere Differenz gegenüber dem Ausgangswert. Bei insgesamt 17 Patienten (6,5 %) der Ambrisentan-Gruppen fiel die Hämoglobinkonzentration um  $\geq 15$  % gegenüber dem Ausgangsbefund auf Werte unter der unteren Normgrenze.

##### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Erfahrungen von PAH-Patienten mit Ambrisentan-Tagesdosen von mehr als 10 mg liegen nicht vor. Bei gesunden Probanden traten nach einmaliger Gabe von 50 und 100 mg Volibris (das 5- bis 10fache der maximalen empfohlenen Dosis) Kopfschmerzen, Hautrötungen, Benommenheit, Übelkeit und Fälle von verstopfter Nase auf.

Aufgrund des Wirkmechanismus könnte eine Überdosis Ambrisentan potenziell zu einem Blutdruckabfall führen (siehe Abschnitt 5.3). Im Falle einer ausgeprägten Hypotonie sind aktive Maßnahmen zur Stützung des Herz-Kreislauf-Systems erforderlich. Ein spezifisches Antidot ist nicht verfügbar.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertonika, Andere Antihypertonika, ATC-Code: C02KX02

#### Wirkmechanismus

Ambrisentan ist ein oral wirksamer, zur Klasse der Propionsäuren gehörender ERA mit Selektivität für den Endothelin-A-(ET<sub>A</sub>)-Rezeptor. Endothelin spielt eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der PAH.

- Ambrisentan ist ein potenter (K<sub>i</sub> 0,016 nM) und hochselektiver ET<sub>A</sub>-Antagonist (ca. 4000fach selektiver für ET<sub>A</sub> verglichen mit ET<sub>B</sub>).
- Ambrisentan blockiert den ET<sub>A</sub>-Rezeptor-Subtyp, der vorwiegend auf den glatten Muskelzellen der Gefäße und den Myozyten des Herzens lokalisiert ist. Dadurch wird die Endothelin-vermittelte Aktivierung von Second-Messenger-Systemen verhindert, die zur Vasokonstriktion und zur Proliferation der glatten Muskelzellen führen.
- Aufgrund der Selektivität von Ambrisentan für den ET<sub>A</sub>-Rezeptor im Verhältnis zum ET<sub>B</sub>-Rezeptor ist zu erwarten, dass die durch den ET<sub>B</sub>-Rezeptor vermittelte Produktion der Vasodilatoren Stickoxid und Prostazyklin erhalten bleibt.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurden zwei randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte, pivotale Phase-3-Studien (ARIES-1 und ARIES-2) durchgeführt. In der ARIES-1-Studie wurden Ambrisentan 5 mg und 10 mg bei 201 Patienten mit Placebo verglichen. In der ARIES-2-Studie wurden Ambrisentan 2,5 mg und 5 mg bei 192 Patienten mit Placebo verglichen. In beiden Studien wurde Ambrisentan zusätzlich zur supportiven/Basismedikation der Patienten verabreicht. Letztere konnte aus einer Kombination von Digoxin, Antikoagulanzen, Diuretika, Sauerstoff und Vasodilatoren (Calciumantagonisten, ACE-Hemmer) bestehen. Die Patienten litten an IPAH oder PAH assoziiert mit einer Bindegewebserkrankung (CTD-PAH). Die Mehrzahl der Patienten wies Symptome der WHO-Funktionsklasse II (38,4 %) oder III (55,0 %) auf. Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung (Zirrhose oder klinisch relevanter Anstieg der Aminotransferasen) und Patienten, die andere spezifische PAH-Medikamente (z. B. Prostanoiden) erhielten, waren ausgeschlossen. Häodynamische Parameter wurden in diesen Studien nicht untersucht.

Primärer Endpunkt in den Phase-3-Studien war die Besserung der körperlichen Belastbarkeit, beurteilt anhand der nach 12 Wochen feststellbaren Veränderung der im 6-Minuten-Gehtest (6MWD) erreichten Gehstrecke gegenüber dem Ausgangsbefund. In beiden Studien führte die Behandlung mit Ambrisentan in beiden Dosierungsstufen zu einer signifikanten Besserung des 6MWD-Ergebnisses.

Bei den Patienten der 5-mg-Gruppe betrug die Placebo-adjustierte Verlängerung der mittleren 6MWD-Gehstrecke nach Woche 12 im Vergleich zum Ausgangsbefund 30,6 m (95 %-KI: 2,9 bis 58,3; p=0,008) in der ARIES-1-Studie und 59,4 m (95 %-KI: 29,6 bis 89,3; p<0,001) in der ARIES-2-Studie. Bei den Patienten der 10-mg-Gruppe der ARIES-1-Studie betrug nach Woche 12 die Placebo-adjustierte Verlängerung der mittleren 6MWD-Gehstrecke 51,4 m (95 %-KI: 26,6 bis 76,2; p<0,001).

Eine prä-spezifizierte kombinierte Analyse beider Phase-3-Studien wurde durchgeführt (ARIES-C). Die Placebo-adjustierte mittlere Verlängerung der 6MWD-Gehstrecke betrug 44,6 m (95 %-KI: 24,3 bis 64,9; p<0,001) unter 5 mg und 52,5 m (95 %-KI: 28,8 bis 76,2; p<0,001) unter 10 mg Volibris.

In der ARIES-2-Studie verlängerte Ambrisentan (kombinierte Auswertung beider Dosierungsstufen) signifikant die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung der PAH im Vergleich zu Placebo (p<0,001); die Reduktion der Hazard Ratio betrug dabei 80 % (95 %-KI: 47 bis 92 %). Der Endpunkt schloss

folgende Ereignisse ein: Tod, Lungentransplantation, Krankenhausaufenthalt wegen PAH, atriale Septostomie, zusätzliche Gabe weiterer PAH-Therapeutika und Auftreten der Kriterien für einen vorzeitigen Therapieabbruch. In der kombinierten Verumgruppe wurde für die Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit im SF-36-Fragebogen zum Gesundheitszustand ein statistisch signifikant höherer Wert ( $3,41 \pm 6,96$ ) beobachtet als in der Placebogruppe ( $-0,20 \pm 8,14$ ;  $p=0,005$ ). Die Behandlung mit Ambrisentan führte zu einer statistisch signifikanten Besserung des Borg-Dyspnoe-Index (BDI) nach Woche 12 (Placebo-adjustierter BDI  $-1,1$  [95 %-KI:  $-1,8$  bis  $-0,4$ ;  $p=0,019$  für die kombinierte Verumgruppe]).

### Langzeitdaten

Die Auswirkung von Ambrisentan auf den Krankheitsverlauf ist unbekannt.

Die Patienten, die in die ARIES-1- und die ARIES-2-Studie aufgenommen wurden, konnten auch an der langfristigen, offenen Verlängerungsstudie ARIES E ( $n=383$ ) teilnehmen. Die kombinierte mittlere Exposition betrug etwa  $145 \pm 80$  Wochen und die maximale Exposition betrug etwa 295 Wochen. Die wichtigsten primären Endpunkte dieser laufenden Studie waren Inzidenz und Schwere der Nebenwirkungen, die mit der Langzeitexposition von Ambrisentan assoziiert waren, einschließlich Leberfunktionstests im Serum. Die Untersuchungsergebnisse zur Sicherheit, die bei langfristiger Exposition mit Ambrisentan in dieser Studie beobachtet wurden, waren generell konsistent mit denen, die in den placebokontrollierten Studien über 12 Wochen beobachtet wurden.

Die beobachtete Überlebenswahrscheinlichkeit betrug bei den Probanden unter Ambrisentan (kombinierte Ambrisentan-Gruppe) 93 % nach einem Jahr, 85 % nach zwei Jahren und 79 % nach drei Jahren.

In einer offenen Studie (AMB222) wurde Ambrisentan bei 36 Patienten geprüft, um die Inzidenz erhöhter Aminotransferase-Konzentrationen im Serum bei den Patienten zu evaluieren, bei denen eine frühere Therapie mit einem anderen ERA wegen Aminotransferase-Anstieg abgebrochen worden war. Während einer mittleren Behandlungsdauer von 53 Wochen wurde bei keinem der aufgenommenen Patienten unter Ambrisentan ein bestätigter Anstieg der ALT-Serumkonzentration auf mehr als das Dreifache der oberen Normgrenze ( $> 3 \times \text{ULN}$ ) verzeichnet, der die dauernde Beendigung der Behandlung erforderlich gemacht hätte. Bei 50 % der Patienten wurde die Ambrisentan-Dosierung während dieser Zeit von 5 mg auf 10 mg erhöht.

Die kumulative Inzidenz von Aminotransferase-Abweichungen im Serum auf  $> 3 \times \text{ULN}$  betrug in allen Phase-2- und Phase-3-Studien (einschließlich der jeweiligen offenen Verlängerungsphasen) 17 von 483 Probanden bei einer mittleren Expositionsdauer von 79,5 Wochen. Die Ereignisrate beträgt somit 2,3 pro 100 Patientenjahre mit Exposition gegenüber Ambrisentan. In der langfristigen, offenen Verlängerungsstudie ARIES E betrug das 2-Jahres-Risiko, Anstiege der Aminotransferase im Serum von  $> 3 \times \text{ULN}$  zu entwickeln, für Patienten, die mit Ambrisentan behandelt werden, 3,9 %.

### Weitere klinische Informationen

In einer Phase-2-Studie (AMB220) wurde nach 12 Wochen bei Patienten mit PAH eine Besserung der hämodynamischen Parameter beobachtet ( $n=29$ ). Die Behandlung mit Ambrisentan führte zur Zunahme des mittleren Herzindex, zur Abnahme des mittleren Pulmonalarteriendrucks und zur Abnahme des mittleren pulmonalen Gefäßwiderstands.

Unter Ambrisentan-Therapie wurde von einer Abnahme des systolischen und des diastolischen Blutdrucks berichtet. In 12-wöchigen, placebokontrollierten, klinischen Studien betrug die mittlere Reduktion des systolischen und des diastolischen Blutdrucks vom Ausgangswert bis zum Ende der Behandlung 3 mmHg bzw. 4,2 mmHg. Die mittlere Abnahme des systolischen und des diastolischen Blutdrucks dauerte bei Behandlung mit Ambrisentan in der langfristigen, offenen ARIES-E-Studie für bis zu 4 Jahre an.

Während einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie mit gesunden Probanden wurden keine klinisch bedeutsamen Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Ambrisentan oder Sildenafil festgestellt, und die Kombination wurde gut vertragen. Die Zahl der Patienten, die im Rahmen der ARIES-E- und der AMB222-Studie gleichzeitig Ambrisentan und Sildenafil erhielten, betrug 22 (5,7 %) bzw. 17 (47 %). Weitere Sicherheitsprobleme wurden bei diesen Patienten nicht festgestellt.

### Idiopathische pulmonale Fibrose

Es wurde eine Studie an 492 Patienten (Ambrisentan N=329, Placebo N=163) mit idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF) durchgeführt, von denen 11 % eine sekundäre pulmonale Hypertonie (WHO Gruppe 3) hatten. Diese Studie wurde jedoch frühzeitig beendet, da der primäre Wirksamkeitsendpunkt nicht erreicht werden konnte (ARTEMIS-IPF-Studie). Neunzig Ereignisse (27 %) einer Progression der IPF (einschließlich stationärer Behandlung infolge respiratorischer Probleme) oder Tod wurden in der Ambrisentan-Gruppe beobachtet, verglichen mit 28 Ereignissen (17 %) in der Placebo-Gruppe. Ambrisentan ist daher kontraindiziert bei Patienten mit IPF, mit oder ohne sekundäre pulmonale Hypertonie (siehe Abschnitt 4.3).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Ambrisentan wird beim Menschen rasch resorbiert. Nach oraler Verabreichung wurde die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) von Ambrisentan sowohl unter Nüchternbedingungen als auch bei Einnahme nach dem Essen in der Regel nach ca. 1,5 Stunden erreicht. Im therapeutischen Bereich nehmen die  $C_{max}$ -Werte und die Fläche unter der Plasmakonzentration/Zeit-Kurve (AUC) dosisproportional zu. Der Steady-State wird im Allgemeinen nach 4-tägiger wiederholter Einnahme erreicht.

In einer Studie zu den Auswirkungen der Nahrungsaufnahme, in deren Rahmen gesunde Probanden Ambrisentan auf nüchternen Magen und zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit erhielten, ging  $C_{max}$  um 12 % zurück, während die AUC unverändert blieb. Diese Abnahme der Spitzenkonzentration ist klinisch irrelevant. Ambrisentan kann also zusammen mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

### Verteilung

Ambrisentan wird stark an Plasmaproteine gebunden. *In vitro* lag der Protein-gebundene Anteil von Ambrisentan im Durchschnitt bei 98,8 % und war im Bereich von 0,2 bis 20 µg/ml unabhängig von der Konzentration. Ambrisentan wird hauptsächlich an Albumin (96,5 %) und zu einem geringeren Teil an saures Alpha<sub>1</sub>-Glykoprotein gebunden.

Eine Distribution von Ambrisentan in die roten Blutzellen findet nur in geringem Umfang statt; der mittlere Blut/Plasma-Quotient beträgt 0,57 bei Männern und 0,61 bei Frauen.

### Biotransformation

Ambrisentan ist ein sulfonamidfreier (Propionsäure-) ERA.

Ambrisentan wird durch verschiedene UGT-Isoenzyme (UGT1A9S, UGT2B7S und UGT1A3S) zu einem Ambrisentan-Glukuronid glukuronidiert (13 %). Die Substanz unterliegt auch einem oxidativen Abbau, hauptsächlich durch CYP3A4 sowie - in geringerem Umfang - durch CYP3A5 und CYP2C19 zu 4-Hydroxymethyl-Ambrisentan (21 %), welches weiter zu 4-Hydroxymethyl-Ambrisentan-Glukuronid glukuronidiert wird (5 %). Die Bindungsaffinität von 4-Hydroxymethyl-Ambrisentan für den Endothelin-Rezeptor ist beim Menschen 65-mal schwächer als die von Ambrisentan. Es ist daher nicht zu erwarten, dass 4-Hydroxymethyl-Ambrisentan in den vorliegenden Plasmakonzentrationen

(ca. 4 %, bezogen auf die Ausgangssubstanz Ambrisentan) zur pharmakologischen Aktivität von Ambrisentan beiträgt.

*In-vitro*-Daten zeigen, dass Ambrisentan (300 µM) in einer weniger als 50%igen Hemmung von UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (bis zu 30 %) oder von Cytochrom-P450-Enzymen 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4 (bis zu 25 %) resultierte. *In vitro* zeigt Ambrisentan in klinisch relevanten Konzentrationen keinen hemmenden Effekt auf menschliche Transportsysteme einschließlich Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 und NTCP. Außerdem induzierte Ambrisentan keine Expression von MRP2-, Pgp- oder BSEP-Proteinen in Rattenhepatozyten. Zusammengefasst weisen die *in-vitro*-Daten darauf hin, dass nicht zu erwarten ist, dass Ambrisentan bei klinisch relevanten Konzentrationen (Plasma  $C_{max}$  bis zu 3,2 µM) einen Effekt auf UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 oder die Cytochrom-P450-Enzyme 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 oder den Transport via BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 oder NTCP hat.

Die Steady-State-Wirkungen von Ambrisentan (10 mg einmal täglich) auf die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik einer Einmaldosis Warfarin (25 mg) wurden anhand der PT- und der INR-Werte bei 20 gesunden Probanden untersucht. Ambrisentan zeigte keinerlei klinisch relevante Wirkungen auf die Pharmakokinetik oder die Pharmakodynamik von Warfarin. Umgekehrt hatte die gleichzeitige Verabreichung mit Warfarin auch keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ambrisentan (siehe Abschnitt 4.5).

Die Wirkungen einer 7-tägigen Gabe von Sildenafil (20 mg dreimal täglich) auf die Pharmakokinetik einer Einmaldosis Ambrisentan und die Wirkungen einer 7-tägigen Gabe von Ambrisentan (10 mg einmal täglich) auf die Pharmakokinetik einer Einmaldosis Sildenafil wurden bei 19 gesunden Probanden untersucht. Mit Ausnahme eines Anstiegs der maximalen Sildenafil-Konzentration ( $C_{max}$ ) um 13 % nach Verabreichung zusammen mit Ambrisentan waren keine weiteren Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter von Sildenafil, N-Desmethyl-Sildenafil oder Ambrisentan festzustellen. Der leichte Anstieg des  $C_{max}$ -Wertes von Sildenafil wird als klinisch nicht relevant betrachtet (siehe Abschnitt 4.5).

Die Steady-State-Wirkungen von Ambrisentan (10 mg einmal täglich) auf die Pharmakokinetik einer Einmaldosis von Tadalafil und die Steady-State-Wirkungen von Tadalafil (40 mg einmal täglich) auf die Pharmakokinetik einer Einmaldosis von Ambrisentan wurden bei 23 gesunden Probanden untersucht. Ambrisentan zeigte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Tadalafil. Umgekehrt hatte die gleichzeitige Verabreichung mit Tadalafil auch keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ambrisentan (siehe Abschnitt 4.5).

Die Wirkungen einer wiederholten Gabe von Ketoconazol (400 mg einmal täglich) auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 10 mg Ambrisentan wurden bei 16 gesunden Probanden untersucht. Die Exposition gegenüber Ambrisentan, gemessen anhand der  $AUC_{(0-inf)}$ - und der  $C_{max}$ -Werte, nahm um 35 % bzw. 20 % zu. Diese Veränderung der Exposition ist wahrscheinlich klinisch nicht relevant, so dass Ambrisentan zusammen mit Ketoconazol angewendet werden kann.

Die Wirkungen einer wiederholten Gabe von Cyclosporin A (100 bis 150 mg zweimal täglich) auf die Steady-State-Pharmakokinetik von Ambrisentan (5 mg einmal täglich) und die Wirkungen einer wiederholten Gabe von Ambrisentan (5 mg einmal täglich) auf die Steady-State-Pharmakokinetik von Cyclosporin A (100 bis 150 mg zweimal täglich) wurden bei gesunden Freiwilligen untersucht. Die  $C_{max}$ - und  $AUC_{(0-t)}$ -Werte von Ambrisentan waren im Fall von wiederholten Dosen Cyclosporin A erhöht (um 48 % bzw. 121 %). Aufgrund dieser Veränderungen sollte die Dosis von Ambrisentan bei gleichzeitiger Anwendung mit Cyclosporin A auf 5 mg einmal täglich begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Allerdings hatten mehrfache Dosen von Ambrisentan keine klinisch relevante Auswirkung auf den Cyclosporin A-Spiegel und es ist keine Dosisanpassung von Cyclosporin A erforderlich.

Die Wirkungen von Einmal- und Mehrfachgaben von Rifampicin (600 mg einmal täglich) auf die Steady-State-Pharmakokinetik von Ambrisentan (10 mg einmal täglich) wurden bei gesunden

Freiwilligen untersucht. Nach initialen Dosen von Rifampicin wurde ein vorübergehender Anstieg der Ambrisentan  $AUC_{(0-\tau)}$  (121 % und 116 % nach der ersten bzw. zweiten Dosis von Rifampicin) beobachtet, wahrscheinlich bedingt durch eine Rifampicin-vermittelte OATP-Inhibition. Allerdings führte die mehrfache Verabreichung von Rifampicin am Tag 8 zu keiner klinisch relevanten Auswirkung auf den Ambrisentanspiegel. Patienten unter einer Ambrisentan-Therapie sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine Behandlung mit Rifampicin begonnen wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Die Wirkungen einer wiederholten Gabe von Ambrisentan (10 mg) auf die Pharmakokinetik einer Einmaldosis Digoxin wurden bei 15 gesunden Probanden untersucht. Mehrfache Gaben von Ambrisentan führten zu einem leichten Anstieg der  $AUC_{0-last}$  und der Talkonzentrationen von Digoxin sowie zu einer Zunahme des  $C_{max}$ -Wertes von Digoxin um 29 %. Die in Gegenwart wiederholter Ambrisentan-Dosen beobachtete Zunahme der Digoxin-Exposition wurde als klinisch nicht relevant betrachtet; eine Anpassung der Digoxin-Dosis ist somit nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

Die Wirkungen einer 12-tägigen Gabe von Ambrisentan (10 mg einmal täglich) auf die Pharmakokinetik einer Einmaldosis eines oralen Kontrazeptivums bestehend aus Ethinylestradiol (35 µg) und Norethisteron (1 mg) wurden bei gesunden, weiblichen Probanden untersucht. Die  $C_{max}$ - und  $AUC_{(0-\infty)}$ -Werte waren für Ethinylestradiol leicht erniedrigt (8 % bzw. 4 %) und für Norethisteron leicht erhöht (13 % bzw. 14 %). Diese Veränderungen der Exposition gegenüber Ethinylestradiol und Norethisteron sind gering und eine klinische Relevanz ist unwahrscheinlich (siehe Abschnitt 4.5).

### Elimination

Ambrisentan und seine Metabolite werden hauptsächlich mit der Galle ausgeschieden, nachdem sie in der Leber und/oder außerhalb von dieser verstoffwechselt wurden. Nach oraler Gabe werden ca. 22 % der verabreichten Dosis im Urin wiedergefunden, 3,3 % in unveränderter Form. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit liegt beim Menschen zwischen 13,6 und 16,5 Stunden.

### Besondere Patientengruppen

Wie die Ergebnisse einer pharmakokinetischen Populationsanalyse mit gesunden Probanden und PAH-Patienten belegen, wurde die Pharmakokinetik von Ambrisentan weder durch das Geschlecht noch durch das Alter signifikant beeinflusst (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Beeinträchtigte Nierenfunktion*

Ambrisentan wird nicht in signifikantem Umfang durch die Nieren abgebaut oder ausgeschieden (renale Clearance). Einer pharmakokinetischen Populationsanalyse zufolge erwies sich die Kreatinin-Clearance als statistisch signifikante Kovariable mit Einfluss auf die orale Clearance von Ambrisentan. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist die Größenordnung der Abnahme der oralen Clearance mäßig (20 bis 40 %); es ist daher unwahrscheinlich, dass diese Wirkung klinisch von Bedeutung ist. Allerdings ist bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion Vorsicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Beeinträchtigte Leberfunktion*

Ambrisentan wird hauptsächlich mittels Glukuronidierung und Oxidation abgebaut und anschließend in die Galle ausgeschieden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion könnte daher eine Zunahme der Exposition ( $C_{max}$  und AUC) gegenüber Ambrisentan erwartet werden. In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse wurde eine Verminderung der oralen Clearance in Abhängigkeit vom Anstieg des Bilirubinspiegels nachgewiesen. Die Größenordnung der Bilirubinwirkung ist jedoch mäßig (im Vergleich zum typischen Patienten mit einem Bilirubinwert von 0,6 mg/dl hat ein Patient mit einem erhöhten Bilirubinwert von 4,5 mg/dl eine um ca. 30 % reduzierte orale Ambrisentan-Clearance). Die Pharmakokinetik von Ambrisentan bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (mit oder ohne Zirrhose) wurde nicht untersucht. Ambrisentan darf



daher bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion oder klinisch relevantem Anstieg der Leber-Aminotransferasen ( $> 3 \times \text{ULN}$ ) nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aufgrund der primären pharmakologischen Wirkung der Substanzklasse könnte eine hohe Einmaldosis Ambrisentan (d. h. eine Überdosis) den arteriellen Blutdruck senken und möglicherweise eine Hypotonie sowie Symptome einer Vasodilatation hervorrufen.

Ambrisentan hat sich nicht als Inhibitor des Gallensäuretransports oder als Ursache einer manifesten Hepatotoxizität erwiesen.

Bei Nagetieren mit langfristiger Exposition gegenüber Konzentrationen, die unterhalb des therapeutischen Bereichs beim Menschen lagen, waren Entzündungen und Veränderungen des Nasenhöhlenepithels zu beobachten. Bei Hunden, denen chronisch so hohe Ambrisentan-Dosen verabreicht wurden, dass die Exposition mehr als 20fach über der therapeutischen Exposition bei Patienten lag, traten leichte entzündliche Reaktionen auf.

In der Nasenhöhle von Ratten, die mit Ambrisentan behandelt wurden, war bei einer Exposition, die um das Dreifache über den klinischen AUC-Werten lag, eine Hyperplasie der knöchernen ethmoidalen Nasenmuscheln zu beobachten. Bei Mäusen oder Hunden wurde dagegen unter Ambrisentan keine Nasenknochenhyperplasie festgestellt. Wie die Erfahrung mit anderen Substanzen zeigt, ist die Hyperplasie der knöchernen Nasenmuscheln bei der Ratte eine bekannte Reaktion auf Nasenschleimhautentzündungen.

Bei der *in-vitro*-Prüfung von hochdosiertem Ambrisentan an Säugetierzellen war eine klastogene Wirkung zu beobachten. Bei Bakterien sowie in zwei *in-vivo*-Studien mit Nagetieren konnten keine mutagenen oder genotoxischen Wirkungen von Ambrisentan nachgewiesen werden.

In zweijährigen oralen Studien bei Ratten und Mäusen gab es keinen Hinweis auf ein karzinogenes Potential. Bei männlichen Ratten gab es lediglich bei der höchsten Dosierung einen geringen Anstieg an mamillären Fibroadenomen, einem gutartigen Tumor. Die systemische Exposition gegenüber Ambrisentan bei männlichen Ratten betrug in dieser Dosis (basierend auf der Steady-State-AUC) das 6fache der bei der klinischen Dosis von 10 mg/Tag erzielten systemischen Exposition.

In Toxizitäts- und Fertilitätsstudien mit wiederholter oraler Verabreichung von Ambrisentan an männliche Ratten und Mäuse wurde ohne Sicherheitsmarge eine Atrophie der Hodentubuli beobachtet, die gelegentlich mit Aspermie einherging. Die Hodenveränderungen bildeten sich in der behandlungsfreien Beobachtungsphase nicht vollständig zurück. Dagegen wurden bei Hunden in Studien mit einer Dauer von bis zu 39 Wochen und einer Exposition, die – gemessen anhand der AUC – um das 35fache über der beim Menschen lag, keine Hodenveränderungen nachgewiesen. Bei männlichen Ratten wurden bei keiner der untersuchten Dosen (bis zu 300 mg/kg KG/Tag) Auswirkungen von Ambrisentan auf die Beweglichkeit der Spermien beobachtet. Eine geringfügige ( $< 10\%$ ) Abnahme des Anteils an morphologisch normalen Spermien wurde bei einer Dosierung von 300 mg/kg KG/Tag, aber nicht bei 100 mg/kg KG/Tag beobachtet ( $>$  das 9fache der klinischen Exposition von 10 mg/Tag beim Menschen). Die Auswirkung von Ambrisentan auf die männliche Fertilität beim Menschen ist nicht bekannt.

Ambrisentan hat sich bei Ratten und Kaninchen als teratogen erwiesen. Unter allen getesteten Dosen traten Fehlbildungen von Unterkiefer, Zunge und/oder Gaumen auf. Außerdem zeigte sich in der Studie mit Ratten eine erhöhte Inzidenz an Defekten des Septum interventriculare und/oder des Gefäßstamms, Fehlbildungen von Schilddrüse und Thymus, Ossifikation des Basisphenoidknochens sowie eine Lokalisation der Nabelschnurarterie auf der linken Seite der Harnblase statt auf der rechten Seite. Es besteht der Verdacht, dass Teratogenität zu den Klasseneffekten der ERAs gehört.

Die Verabreichung von Ambrisentan an Rattenweibchen von der Spätphase der Trächtigkeit bis zum Ende der Laktation führte zu unerwünschten Ereignissen in Form von Störungen des mütterlichen Verhaltens, verminderter Zahl überlebender Jungtiere und Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit bei den Nachkommen (mit der Feststellung kleiner Hoden bei der Autopsie) bei einer Exposition, die um das 3fache über der AUC bei der maximalen empfohlenen Dosis beim Menschen lag.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose  
Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat

#### Filmüberzug

Polyvinylalkohol (zum Teil hydrolysiert)  
Talkum (E553b)  
Titandioxid (E171)  
Macrogol/PEG 3350  
Sojalecithin (E322)  
Allurarot AC Aluminium Lake (E129)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVDC/Aluminiumfolie-Blister. Packungsgrößen mit Einzeldosisblistern von 10x1 oder 30x1 Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Glaxo Group Ltd  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/08/451/003

EU/1/08/451/004

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. April 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. April 2013

## **10. STAND DER INFORMATION**

{MM/JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Aspen Bad Oldesloe GmbH  
Industriestrasse 32-36  
D-23843 Bad Oldesloe  
Deutschland

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

### **• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

Bis vom CHMP anderweitig entschieden, muss der PSUR Einreichungs-Zyklus des Arzneimittels einem halbjährlichen Zyklus folgen.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

### **• Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

### **• Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss die Einzelheiten eines kontrollierten Distributionssystems mit den national zuständigen Behörden abstimmen und ein solches Programm auf nationaler Ebene einführen, um sicherzustellen, dass vor einer Verordnung (und wo zutreffend

und in Übereinstimmung mit den national zuständigen Behörden, einer Abgabe an Patienten) alle Ärzte, die beabsichtigen, Volibris zu verschreiben (oder wo zutreffend, an Patienten abzugeben) die nachfolgend genannten Materialien erhalten:

- Produktinformationen (Fachinformation [SmPC] und Gebrauchsinformation)
- Informationsmaterial zu Volibris für medizinische Fachkreise
- Checkliste für Ärzte zur Überprüfung vor jeder Verschreibung
- Informationsmaterial über die Überwachungsstudie nach Markteinführung
- Informationsbroschüren für Patienten
- Informationsbroschüren für männliche Partner von Patientinnen im gebärfähigen Alter
- Patientenerinnerungskarten
- Meldebögen zur Erfassung von Schwangerschaften
- Meldebögen zur Erfassung von Unerwünschten Arzneimittel-Wirkungen (UAW)

#### Information für medizinische Fachkreise

Das für medizinische Fachkreise bestimmte Informationsmaterial zu Volibris muss die folgenden Kernelemente beinhalten:

#### **Pflichten des Arztes im Zusammenhang mit der Verschreibung von Volibris:**

- Die Patienten müssen in der Lage sein, die Anforderungen an die sichere Anwendung von Volibris zu erfüllen.
- Die Patienten müssen umfassend unterwiesen und beraten werden.
- Den Patienten müssen geeignete Informationsbroschüren und Patientenerinnerungskarten ausgehändigt werden.
- Es sollte monatlich möglichst nur der Bedarf für eine 30-tägige Anwendung verschrieben werden, um sicherzustellen, dass die Patienten und die wichtigsten Untersuchungsbefunde vor einer erneuten Verschreibung überprüft werden.
- Die Datengrundlage zur Sicherheit von Volibris ist begrenzt; daher werden die Ärzte aufgefordert, Patienten in eine Überwachungsstudie nach Markteinführung aufzunehmen.
- Meldung von Unerwünschten Arzneimittel-Wirkungen und Schwangerschaften.

#### **Volibris ist teratogen**

- Volibris ist in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, kontraindiziert.
- Frauen, die Volibris erhalten, müssen auf das Risiko fötaler Schädigungen hingewiesen werden.
- Anleitung zur Identifizierung von Frauen im gebärfähigen Alter, sowie die Maßnahmen, die der Arzt in Zweifelsfällen durchführen sollte.

Für Frauen im gebärfähigen Alter:

- Ausschluss einer Schwangerschaft vor Beginn der Behandlung sowie monatlicher Schwangerschaftstest im Verlauf der Behandlung.
- Dass Frauen (auch bei bestehender Amenorrhoe) über die Anwendung zuverlässiger Methoden zur Empfängnisverhütung im Verlauf der Therapie sowie für die Dauer eines Monats nach dem dauerhaften Absetzen der Behandlung informiert werden müssen.
- Definition zuverlässiger Methoden zur Empfängnisverhütung sowie die Notwendigkeit, einen Spezialisten zu konsultieren, wenn Unsicherheit im Hinblick auf die für eine einzelne Patientin geeignete Methode besteht.
- Dass Frauen im gebärfähigen Alter, die ihre Verhütungsmethode wechseln oder absetzen möchten, den Arzt, der ihnen das Kontrazeptivum verschreibt, über die Einnahme von Volibris informieren.

- Dass Frauen im gebärfähigen Alter, die ihre Verhütungsmethode wechseln oder absetzen möchten, den Arzt, der ihnen Volibris verschreibt, informieren.
- Dass Patientinnen bei einer vermuteten Schwangerschaft unverzüglich ihren Arzt hierüber informieren müssen, und dass bei einer gesicherten Schwangerschaft eine alternative Behandlung einzuleiten ist.
- Dass Patientinnen, die im Verlauf der Behandlung schwanger werden, an einen Arzt überwiesen werden müssen, der über Erfahrungen oder eine Weiterbildung auf dem Gebiet der Teratologie verfügt; dessen Diagnose ist im Hinblick auf die Evaluation der Situation und die gebotene Beratung einzuholen.
- Meldung aller im Verlauf der Therapie eintretenden Schwangerschaften.

### **Volibris ist potentiell hepatotoxisch**

- Kontraindikation bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (mit oder ohne Zirrhose) und bei Patienten mit Erhöhung der Ausgangswerte der Leber-Aminotransferasen (AST und/oder ALT) auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes.
- Vor Beginn einer Behandlung mit Ambrisentan sollten die Leber-Aminotransferasewerte (ALT und AST) gemessen werden.
- Während der Therapie wird die monatliche Kontrolle von ALT und AST empfohlen.
- Absetzen der Therapie mit Ambrisentan bei Patienten, bei denen ALT und/oder AST aus ungeklärten Gründen anhaltend in klinisch relevantem Ausmaß erhöht sind oder der ALT- und/oder AST-Anstieg mit Symptomen oder Zeichen einer Leberschädigung (z. B. Ikterus) einhergeht.
- Bei Patienten ohne Ikterus oder klinische Symptome einer Leberschädigung kann nach der Normalisierung der Leberenzyme eine Wiederaufnahme der Therapie mit Ambrisentan in Erwägung gezogen werden. Es wird empfohlen, einen Hepatologen zu Rate zu ziehen.

### **Die Behandlung mit Volibris führt häufig zu einem Abfall des Hämoglobins und des Hämatokrits**

- Die Einleitung einer Volibris-Therapie bei Patienten mit klinisch relevanter Anämie wird nicht empfohlen.
- Bei den Patienten sollten während der Einnahme von Volibris regelmäßige Kontrollen des Hämoglobin- und/oder des Hämatokritwertes durchgeführt werden.
- Im Falle einer klinisch relevanten Verminderung von Hämoglobin oder Hämatokrit ist - nach Ausschluss anderer Ursachen - eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Behandlung zu erwägen.

### **Die Behandlung mit Volibris kann periphere Ödeme und eine Flüssigkeitsretention verursachen**

- Sollte ein Patient klinisch relevante periphere Ödeme mit oder ohne begleitende Gewichtszunahme entwickeln, sind weitere Untersuchungen zur Abklärung der Ursache durchzuführen; gegebenenfalls ist ein Absetzen von Volibris zu erwägen.

**Die chronische Verabreichung von Volibris wurde bei Tieren mit einer Atrophie der Samenkanäle und einer Beeinträchtigung der Fertilität in Zusammenhang gebracht.** Die Auswirkungen von Volibris auf die Hodenfunktion beim Menschen und auf die männliche Fertilität sind nicht bekannt.

**Die Behandlung mit Volibris muss bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung vorsichtig eingeleitet werden.**

**Im Zusammenhang mit Volibris wurde - wenngleich selten - über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet.**

## Checkliste für den Arzt

Die Checkliste für den Arzt vor Verordnung wird gezielt auf die Kontraindikationen für die Anwendung von Ambrisentan sowie auf wichtige, vor einer Verschreibung durchzuführende Maßnahmen hinweisen. Hierzu gehören:

- Leberfunktionstests.
- Abklärung der Empfängnisfähigkeit bei Frauen.
- Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter.
- Abklärung, ob Frauen im gebärfähigen Alter eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

## Patienteninformation

Die Broschüre für die Patienten muss die folgenden Informationen enthalten:

- Dass Volibris zu schweren Missbildungen bei ungeborenen Kindern führen kann, die vor, während oder innerhalb eines Monats nach dem Ende der Behandlung empfangen werden.
- Dass eine Therapie mit Volibris bei Schwangeren nicht begonnen werden darf.
- Dass bei Frauen im gebärfähigen Alter unmittelbar vor der ersten Verordnung sowie in monatlichen Abständen im Verlauf der Einnahme von Volibris ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden muss.
- Dass es erforderlich ist sicherzustellen, dass Frauen im gebärfähigen Alter eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden und dass die Patientinnen vor einer erneuten Verschreibung ihren Arzt über jeden Anhaltspunkt für eine mögliche Schwangerschaft informieren müssen.
- Dass Frauen im gebärfähigen Alter, die ihre Verhütungsmethode wechseln oder absetzen möchten, den Arzt, der ihnen das Kontrazeptivum verschreibt, über die Einnahme von Volibris informieren.
- Dass Frauen im gebärfähigen Alter, die ihre Verhütungsmethode wechseln oder absetzen möchten, den Arzt, der ihnen Volibris verschreibt, informieren.
- Dass Patientinnen ihren behandelnden Arzt unverzüglich darüber informieren müssen, wenn sie glauben, schwanger zu sein.
- Dass Patientinnen mit ihrem Arzt darüber sprechen müssen, wenn sie schwanger werden möchten.
- Dass Volibris Leberschäden verursachen kann.
- Dass bei den Patienten aufgrund des möglichen Auftretens eines Leberschadens oder einer Anämie regelmäßige Blutuntersuchungen durchgeführt werden müssen, und dass sie ihren Arzt über etwaige Symptome einer Leberschädigung informieren müssen.
- Dass die Patienten Volibris nicht an Dritte weitergeben dürfen.
- Dass die Patienten ihren behandelnden Arzt über jede Nebenwirkung informieren müssen.

## Informationsbroschüren für männliche Partner von Frauen im gebärfähigen Alter

Die Informationsbroschüren für männliche Partner von Frauen im gebärfähigen Alter müssen die folgenden Informationen enthalten:

- Dass Volibris zu schweren Missbildungen bei ungeborenen Kindern führen kann, die vor, während oder innerhalb eines Monats nach dem Ende der Behandlung empfangen werden.
- Die Notwendigkeit, dass Frauen im gebärfähigen Alter eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.
- Dass Volibris nicht von Frauen eingenommen werden darf, die schwanger sind oder schwanger werden könnten.



### Patientenerinnerungskarten

Diese muss klare Hinweise auf die Notwendigkeit regelmäßiger Blutuntersuchungen und Schwangerschaftstests enthalten und freie Felder zum Eintragen der vereinbarten Untersuchungstermine und der Testergebnisse enthalten.

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Nicht zutreffend.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Volibris 5 mg Filmtabletten

Ambrisentan

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 5 mg Ambrisentan.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose, Sojalecithin (E322) und Allurarot AC Aluminium Lake (E129). Weitere Informationen siehe Packungsbeilage

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10x1 Filmtablette.

30x1 Filmtablette.

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Glaxo Group Ltd  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex TW8 9GS  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/08/451/001 10 Filmtabletten

EU/1/08/451/002 30 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT**

Volibris 5 mg

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Volibris 10 mg Filmtabletten

Ambrisentan

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 10 mg Ambrisentan.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose, Sojalecithin (E322) und Allurarot AC Aluminium Lake (E129). Weitere Informationen siehe Packungsbeilage

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10x1 Filmtablette.

30x1 Filmtablette.

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Glaxo Group Ltd  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex TW8 9GS  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/08/451/003 10 Filmtabletten

EU/1/08/451/004 30 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT**

Volibris 10 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**Blisterpackung**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Volibris 5 mg Tabletten

Ambrisentan

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Glaxo Group Ltd

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**



**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**Blisterpackung**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Volibris 10 mg Tabletten

Ambrisentan

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Glaxo Group Ltd

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Volibris 5 mg Filmtabletten Volibris 10 mg Filmtabletten

Ambrisentan

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Volibris und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Volibris beachten?
3. Wie ist Volibris einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Volibris aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Volibris und wofür wird es angewendet?

Volibris enthält den Wirkstoff Ambrisentan. Volibris gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als „Andere Antihypertonika“ (angewendet zur Behandlung von hohem Blutdruck) bezeichnet werden.

Es wird zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei Erwachsenen angewendet. Bei der PAH ist der Blutdruck in den Blutgefäßen erhöht, durch die das Blut vom Herzen in die Lungen fließt (Pulmonalarterien). Bei Personen mit PAH verengen sich diese Arterien, so dass das Herz schwerer arbeiten muss, um das Blut hindurchzupumpen. Die Betroffenen leiden deshalb an Müdigkeit, Benommenheit und Atemnot.

Volibris erweitert die Pulmonalarterien und erleichtert dadurch dem Herzen die Pumparbeit. Der Blutdruck sinkt und die Symptome bessern sich.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Volibris beachten?

##### Nehmen Sie Volibris nicht ein:

- wenn Sie **allergisch** gegen Ambrisentan, Soja oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- **wenn Sie schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder schwanger werden können**, weil Sie keine sichere Methode zur Verhütung einer Schwangerschaft (Kontrazeption) anwenden. Bitte lesen Sie die Informationen unter „Schwangerschaft“.
- wenn Sie **stillen**. Lesen Sie die Informationen unter „Stillzeit“.
- wenn Sie eine **Lebererkrankung haben**. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt; er wird entscheiden, ob dieses Arzneimittel für Sie geeignet ist.
- wenn Sie **Vernarbungen der Lunge** unbekannter Ursache haben (idiopathische pulmonale Fibrose).

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden, wenn Sie an Folgendem leiden:

- Leberprobleme
- Anämie (verminderte Zahl roter Blutzellen)
- Schwellungen der Hände, Knöchel oder Füße, die durch Flüssigkeit verursacht sind (*periphere Ödeme*)
- Lungenerkrankung, bei der die Venen in der Lunge blockiert sind (*pulmonale venookklusive Erkrankung*).

→ **Ihr Arzt wird entscheiden**, ob Volibris für Sie geeignet ist.

#### Es werden regelmäßige Blutuntersuchungen bei Ihnen erforderlich sein

Vor Beginn der Behandlung mit Volibris sowie in regelmäßigen Abständen während der Behandlung wird Ihr Arzt Ihnen Blut abnehmen, um zu untersuchen:

- ob Sie eine Anämie haben
- ob Ihre Leber richtig arbeitet.

→ Es ist wichtig, dass diese Blutuntersuchungen regelmäßig durchgeführt werden, solange Sie Volibris einnehmen.

Folgende Zeichen können darauf hinweisen, dass Ihre Leber nicht richtig arbeitet:

- Appetitlosigkeit
- Übelkeit
- Erbrechen
- Fieber
- Bauchschmerzen
- Gelbfärbung der Haut und Augen (Gelbsucht)
- Dunkelfärbung des Urins
- Hautjucken

Wenn Sie eines oder mehrere dieser Zeichen bei sich bemerken:

→ **Informieren Sie sofort Ihren Arzt.**

### **Kinder und Jugendliche**

Volibris wird für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe nicht bekannt ist.

### **Einnahme von Volibris zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Es kann sein, dass Ihr Arzt Ihre Dosis von Volibris anpasst, wenn Sie beginnen Cyclosporin A einzunehmen (ein Arzneimittel, das nach einer Transplantation oder zur Behandlung von Psoriasis eingesetzt wird).

Wenn Sie Rifampicin einnehmen (ein Antibiotikum zur Behandlung schwerer Infektionen) wird Ihr Arzt Sie überwachen, wenn Sie Volibris zum ersten Mal einnehmen.

Wenn Sie andere Arzneimittel zur Behandlung der PAH einnehmen (z. B. Iloprost, Epoprostenol, Sildenafil) kann es sein, dass Ihr Arzt Sie überwachen muss.

→ **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker**, wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen.

### **Schwangerschaft**

Volibris kann ein ungeborenes Kind schädigen, das vor, während oder kurz nach der Behandlung empfangen wurde.

→ **Wenn Sie schwanger werden können, verwenden Sie eine sichere Methode der Schwangerschaftsverhütung** (Kontrazeption), solange Sie Volibris einnehmen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber.

→ **Nehmen Sie Volibris nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen.**

→ **Wenn Sie während der Behandlung mit Volibris schwanger werden oder vermuten, dass Sie schwanger sein könnten, suchen Sie bitte sofort Ihren Arzt auf.**

**Bei Frauen, die schwanger werden können: Ihr Arzt wird Sie bitten, Schwangerschaftstests durchführen zu lassen**, bevor Sie mit der Einnahme von Volibris beginnen sowie regelmäßig während der Behandlung mit diesem Arzneimittel.

### **Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob Volibris in die Muttermilch übergeht.

→ **Solange Sie Volibris einnehmen, dürfen Sie nicht stillen.** Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber.

### **Fertilität**

Bei Männern, die mit Volibris behandelt werden: Volibris wird möglicherweise zu einer Abnahme Ihrer Spermienzahl führen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie hierzu Fragen oder Bedenken haben.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Volibris kann Nebenwirkungen, wie z. B. niedrigen Blutdruck, Schwindel, Müdigkeit (siehe Abschnitt 4) hervorrufen, die Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen kann. Die Symptome Ihrer Erkrankung können auch Ihre Fähigkeit zum Führen eines Fahrzeugs oder zum Bedienen von Maschinen herabsetzen.

→ **Fahren Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich nicht wohl fühlen.**

### **Volibris enthält Lactose, Sojalecithin und Allurarot AC Aluminium Lake (E129)**

Volibris Filmtabletten enthalten geringe Mengen eines Zuckers, der als Lactose (Milchzucker) bezeichnet wird. Wenn Ihr Arzt Ihnen mitgeteilt hat, dass Sie eine Unverträglichkeit gegenüber einigen Zuckerarten haben:

→ **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, bevor Sie Volibris einnehmen.

Volibris Filmtabletten enthalten Lecithin, das aus Soja gewonnen wurde. Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn Sie gegenüber Soja allergisch reagieren (siehe Abschnitt 2 „Nehmen Sie Volibris nicht ein“).

Volibris Filmtabletten enthalten den Azofarbstoff Allurarot AC Aluminium Lake (E129), der allergische Reaktionen auslösen kann (siehe Abschnitt 4).

### 3. Wie ist Volibris einzunehmen?

**Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein.** Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### **Wieviel Volibris Sie einnehmen sollen**

Die übliche Dosis von Volibris ist eine 5 mg-Tablette einmal täglich. Ihr Arzt kann die Dosis bei Ihnen auf 10 mg einmal täglich erhöhen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Cyclosporin A sollten Sie nicht mehr als eine 5 mg-Tablette Volibris einmal täglich einnehmen.

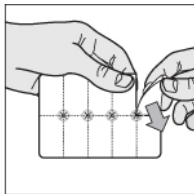
#### **Wie Volibris einzunehmen ist**

Am besten nehmen Sie Ihre Tablette jeden Tag zur gleichen Zeit ein. Schlucken Sie die Tablette unzerkaut mit einem Glas Wasser. Kauen oder zerbrechen Sie die Tablette nicht. Sie können Volibris mit oder ohne eine Mahlzeit einnehmen.

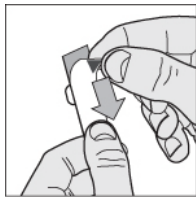
#### **Entnahme einer Tablette**

Diese Tabletten werden in einer speziellen Verpackung geliefert, um einer Entnahme der Tabletten durch Kinder vorzubeugen.

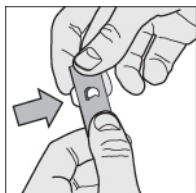
**1. Trennen Sie eine Tablette ab:** Reißen Sie einen Streifen entlang der Ausstanzung von der Durchdrückpackung ab.



**2. Ziehen Sie die Außenschicht ab:** Beginnen Sie am farblich markierten Ende, legen Sie die Außenschicht frei und lösen Sie diese von der Aussparung ab.



**3. Drücken Sie die Tablette heraus:** Drücken Sie behutsam ein Ende der Tablette durch den Folienüberzug.



#### **Wenn Sie eine größere Menge von Volibris eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie zu viele Volibris Filmtabletten eingenommen haben, können Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Hautrötungen, Schwindel, Übelkeit (Unwohlsein) oder niedriger Blutdruck, der zu Benommenheit führen kann, mit höherer Wahrscheinlichkeit auftreten:

→ **Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, wenn Sie mehr Tabletten eingenommen haben als Sie sollten.**

#### **Wenn Sie die Einnahme von Volibris vergessen haben**

Wenn Sie eine Dosis Volibris vergessen haben, nehmen Sie die Tablette einfach, sobald Sie daran denken. Danach setzen Sie die Einnahme wie gewohnt fort.

→ **Nehmen Sie nicht zwei Dosen auf einmal, um die vergessene Dosis nachzuholen.**

#### **Beenden Sie die Einnahme von Volibris nicht ohne Anweisung Ihres Arztes**

Volibris ist ein Arzneimittel, das Sie langfristig anwenden müssen, um Ihre PAH kontrollieren zu können.

→ **Beenden Sie die Einnahme von Volibris nur, wenn Sie dies mit Ihrem Arzt vereinbart haben.**

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### **Gegebenheiten, auf die Sie und Ihr Arzt achten sollten:**

#### **Allergische Reaktionen**

Dies ist eine gelegentlich auftretende Nebenwirkung, die **bis zu 1 von 100** Patienten betreffen kann. Es kann sein, dass Sie einen Hautausschlag oder Juckreiz und Schwellungen bemerken (gewöhnlich sind Gesicht, Lippen, Zunge oder Rachen betroffen), die Ihnen das Atmen oder das Schlucken erschweren können

#### **Schwellungen (Ödeme), insbesondere an Knöcheln und Füßen**

Dies ist eine sehr häufig auftretende Nebenwirkung, die **mehr als 1 von 10** Patienten betreffen kann

#### **Herzschwäche**

Diese beruht darauf, dass das Herz nicht genug Blut auspumpt, was zu Kurzatmigkeit, extremer Müdigkeit und Schwellungen in den Knöcheln und Beinen führt. Dies ist eine häufig auftretende Nebenwirkung, die **bis zu 1 von 10** Patienten betreffen kann

#### **Anämie (verminderte Zahl roter Blutzellen)**

Dies ist eine Bluterkrankung, die zu Müdigkeit, Schwäche, Kurzatmigkeit und allgemeinem Unwohlsein führen kann. Manchmal erforderte dies eine Bluttransfusion. Dies ist eine häufig auftretende Nebenwirkung, die **bis zu 1 von 10** Patienten betreffen kann

#### **Niedriger Blutdruck**

Dieser kann Benommenheit hervorrufen. Dies ist eine häufig auftretende Nebenwirkung, die **bis zu 1 von 10** Patienten betreffen kann

→ **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt**, wenn Sie diese Nebenwirkungen bemerken oder wenn diese plötzlich nach der Einnahme von Volibris auftreten.

**Es ist wichtig, dass regelmäßig Blutuntersuchungen durchgeführt werden**, um zu kontrollieren, ob die Zahl Ihrer roten Blutzellen normal ist und ob Ihre Leber richtig arbeitet. **Lesen Sie unbedingt auch die Informationen in Abschnitt 2** unter „Es werden regelmäßige Blutuntersuchungen bei Ihnen

erforderlich sein“ und „Folgende Zeichen können darauf hinweisen, dass Ihre Leber möglicherweise nicht richtig arbeitet“.

### **Andere Nebenwirkungen beinhalten**

#### **Sehr häufige Nebenwirkungen:**

- Kopfschmerzen.

#### **Häufige Nebenwirkungen:**

- Anormale Leberwerte im Bluttest
- Verschlechterung der Kurzatmigkeit kurz nach Beginn der Behandlung mit Volibris
- Laufende oder verstopfte Nase, Schleimhautschwellungen oder Schmerzen in den Nasennebenhöhlen
- Verstopfung
- Bauchschmerzen
- Brustschmerzen oder Unbehagen
- Hautrötungen
- Palpitationen (rascher oder unregelmäßiger Herzschlag)
- Sich unwohl fühlen oder Unwohlsein (Übelkeit oder Erbrechen)
- Schwindel
- Durchfall
- Sich müde oder schwach fühlen
- Nasenbluten.

#### **Gelegentlich auftretende Nebenwirkungen:**

- Ohnmacht
- Leberschädigung
- Entzündung der Leber verursacht durch die körpereigene Abwehr (*Autoimmunhepatitis*).

#### **Nebenwirkungen nicht bekannter Häufigkeit:**

Einige Patienten können die folgende Nebenwirkung haben, die genaue Häufigkeit ist jedoch nicht bekannt.

- Verschwommenes Sehen oder andere Veränderungen des Sehens.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Volibris aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und Blister nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.



Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Volibris enthält**

Der arzneilich wirksame Bestandteil ist Ambrisentan.  
Jede Filmtablette enthält 5 oder 10 mg.

Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Polyvinylalkohol, Talkum (E553b), Titandioxid (E171), Macrogol/Polyethylenglykol 3350, Sojalecithin (E322) und Allurarot AC Aluminium Lake (E129).

### **Wie Volibris aussieht und Inhalt der Packung**

Die Volibris 5 mg-Filmtablette (Tablette) ist eine hellrosa, eckige, konvexe Tablette mit der Prägung „GS“ auf der einen und „K2C“ auf der anderen Seite.

Die Volibris 10 mg-Filmtablette (Tablette) ist eine dunkelrosa, ovale, konvexe Tablette mit der Prägung „GS“ auf der einen und „KE3“ auf der anderen Seite.

Volibris ist als 5 mg- und 10 mg-Filmtablette in Einzeldosis-Blisterpackungen mit 10x1 oder 30x1 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Glaxo Group Ltd  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex TW8 9GS  
Vereinigtes Königreich

### **Hersteller**

Aspen Bad Oldesloe GmbH  
Industriestraße 32-36  
D-23843 Bad Oldesloe  
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

**България**

ГлаксoСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
estonia@gsk.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 902 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 385 1 6051 999

**Ireland**

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

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: + 354 530 3700

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)30 6938100  
nlinfo@gsk.com

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.  
Tel: + 4021 3028 208

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
repcia.sk@gsk.com

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 9218 111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus)  
Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
gskcyprus@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia  
SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Sverige**

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

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK Ltd  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}.**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.