

Volibris 5 mg

Volibris 10 mg

**Informace
pro zdravotníky**



Obsah

Úvod	3
Edukační materiály pro pacienty	3
Důležité informace o možných rizicích	4
Teratogenita	4
Ženy v reprodukčním věku	4
Pokud žena otěhotní při léčbě přípravkem Volibris	6
Mužská plodnost	6
Jaterní funkce	7
Koncentrace hemoglobinu	8
Idiopatická plicní fibróza	8
Dodatečné informace o bezpečnosti	9
Postmarketingové sledování bezpečnosti	10
Zkrácená informace o přípravku Volibris	11

Úvod

Seznamte se, prosím, s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku Volibris ještě předtím, než přípravek předepíšete nebo vydáte. Tato příručka pouze shrnuje některé z nejdůležitějších informací o přípravku Volibris.

Volibris je perorálně podávaný ETA-selektivní antagonista endotelinových receptorů (ERA).

Volibris je indikován k léčbě pacientů s plicní arteriální hypertenzí (PAH) II. a III. funkční třídy podle klasifikace WHO ke zlepšení zátěžové kapacity. Účinnost byla prokázána u idiopatické PAH a u PAH spojené s onemocněním pojivové tkáně.

- Léčba může být zahájena pouze lékařem se zkušeností s terapií PAH.

! Při předepsání přípravku Volibris je třeba:

- zajistit, aby byl pacient schopen dodržovat požadavky na bezpečné užívání přípravku Volibris
- poskytnout pacientovi srozumitelným způsobem potřebné rady a informace
- předat pacientovi příslušné informační brožurky a připomínkové karty
- zvážit předepisování přípravku vždy pouze na 1 měsíc, aby bylo zajištěno vyšetření pacienta v měsíčních intervalech a zhodnocení výsledků důležitých testů před další preskripcí léčiva
- hlásit suspektní nežádoucí účinky a těhotenství.

Edukační materiály pro pacienty

Při první preskripci přípravku Volibris vydejte pacientům:

- brožurku „Léčba přípravkem Volibris 5 mg (Volibris 10 mg) – co byste měli vědět“, která obsahuje informace a doporučení ohledně léčby přípravkem Volibris.
- „Připomínkovou kartu pacienta“, která obsahuje prostor pro záznam dat dalších kontrol u lékaře specialisty a výsledků laboratorních vyšetření jako např. krevní obraz a těhotenský test a pomůže zajistit kontinuitu sledování pacienta podle doporučených směrnic.

Brožurka i Připomínková karta pacienta obsahují místo pro zapsání **kontaktních údajů** na lékaře specialistu a dalších důležitých informací. Kontaktní údaje na specializované pracoviště PAH prosím vyplňte před předáním brožurky pacientovi.

Připomínková karta také obsahuje prostor pro záznam vstupních výsledků vyšetření daného pacienta.

Pro partnery pacientek v reprodukčním věku, které by mohly otěhotnět a které užívají přípravek Volibris, je určena příručka:

- **„Informace pro partnery pacientek v reprodukčním věku užívajících přípravek Volibris“**, vysvětlující důležitost používání spolehlivých forem antikoncepce.

Důležité informace o možných rizicích

Teratogenita

Ve studiích na zvířatech byla prokázána teratogenita ambrisentanu. Vzhledem k tomu, že nejsou známy žádné důkazy o tom, zda je ambrisentan teratogenní také u lidí, je jeho **podávání u těhotných a kojících žen kontraindikováno**.

Ženy v reprodukčním věku

Volibris je kontraindikován u žen v reprodukčním věku, které **nepoužívají účinnou antikoncepci**.

Sem patří i ženy s oligomenoreou, ženy v perimenopauze a mladé ženy, kterým začíná menstruace (ačkoliv Volibris není registrován pro použití u pacientů mladších 18 let).

Ženy u nichž může být zvažováno, že nemají schopnost otěhotnět, jsou ženy, které splňují nejméně jedno z následujících kritérií:

- věk nejméně 50 let a přirozená zástava menstruace po dobu nejméně 1 roku (amenorea vyvolaná protinádorovou léčbou nevylučuje možnost otěhotnění)
- předčasné selhání funkce vaječnicků, potvrzené specializovaným gynekologem
- další doložená porucha funkce vejcovodů nebo dělohy, která by způsobila sterilitu
- anamnéza oboustranné ovariectomie nebo hysterektomie
- genotyp XY, Turnerův syndrom nebo ageneze dělohy.

Pokud máte jakékoliv pochybnosti o možnosti otěhotnění u dané pacientky nebo o vhodné antikoncepci pro danou pacientku, **vyžádejte si odbornou radu** gynekologa.

Ženy v reprodukčním věku nesmí začít užívat přípravek Volibris pokud:

- neužívají spolehlivou antikoncepci (je upřednostňováno, aby byly použity 2 doplňující se metody bránící početí např. dvoubarierová metoda + jedna další)
a
- nemají negativní těhotenský test stanovený v posledních 3 dnech před plánovaným zahájením léčby Volibrisem.

U žen v reprodukčním věku užívajících Volibris se doporučuje provádět **těhotenský test** každý měsíc po celou dobu léčby a dále až 4 týdny po jeho vysazení.

U žen, které by mohly otěhotnět, je důležité výslovně probrat význam spolehlivé antikoncepce a zabránění otěhotnění.

Je upřednostňováno, aby byly použity dvě doplňující se metody kontracepce např. dvoubarierová metoda + jedna další).

Mezi obecně uznávané **účinné metody antikoncepce**

(to znamená pravděpodobnost selhání méně než 1 % ročně při setrvalém a správném použití a v souladu s příbalovými informacemi) se považují:

- perorální antikoncepce, buď kombinovaná nebo samotný gestagen
- injekční gestagen
- implantáty etonogestrelu nebo levonorgestrelu
- estrogenní vaginální kroužek
- perkutánní antikoncepční náplast
- nitroděložní tělísko nebo nitroděložní systém, které mají uvedeno v příbalové informaci pravděpodobnost selhání méně než 1 % ročně
- sterilizace mužského partnera (vasektomie s doloženou azoospermií)
- dvoubarierová metoda: kondom v kombinaci s cervikálním kloboučkem s/bez vaginální spermicidní látky (pěna/gel/film/krém/čípek) nebo okluzivní klobouček (pesar)
- pohlavní abstinence tam kde je tato forma ženou upřednostňována

V průběhu léčby pravidelně zdůrazňujte důležitost spolehlivé antikoncepce a ověřujte, zda pacientka dodržuje antikoncepční doporučení.

Účinnou antikoncepci je potřeba používat po celou dobu léčby a dále ještě jeden měsíc po ukončení podávání přípravku Volibris. Pokud žena léčená přípravkem Volibris musí změnit antikoncepci nebo ukončit její užívání, musí učinit následující kroky:

- oznámit lékaři, který předepisuje antikoncepci, že užívá přípravek Volibris
- oznámit lékaři, který předepisuje přípravek Volibris, změnu/ukončení užívání antikoncepce.

Zajistěte, že partneři těchto žen také dostanou výtisk

„Informace pro partnery pacientek v reprodukčním věku užívajících přípravek Volibris“.

Zvažte měsíční (30-denní) vydávání Volibrisu.

Ženy, které užívají přípravek Volibris, by měly vědět o **riziku poškození plodu**.

Pokud žena otěhotní při léčbě přípravkem Volibris

- měla by dostat alternativní léčbu PAH
- pokud v těhotenství pokračuje, měla by být odeslána na speciální prenatální pracoviště k teratologickému vyšetření a doporučení dalšího postupu

Pacientky, které se domnívají, že mohou být těhotné, by se měly dostavit ke svému lékaři co nejdříve. V takovém případě je nutné co nejdříve provést **těhotenský test**.

Prosíme, hlaseť veškerá těhotenství a výsledek těchto těhotenství společnosti GSK. Sem patří i případy zjištěné do 1 měsíce po ukončení léčby (viz kontakt na straně 10).

Mužská plodnost

Ve studiích na zvířatech bylo dlouhodobé podávání přípravku Volibris spojeno s tubulární atrofií varlat a poruchou fertility.

Pacienti by měli být o této skutečnosti informováni. Účinek přípravku Volibris na testikulární funkci u lidí a mužskou plodnost není znám.

V klinických studiích nebylo chronické podání ambrisentanu spojeno se změnou v plazmatické koncentraci testosteronu.

Pacienti, kteří mají zvláštní obavy z možného účinku ambrisentanu na budoucí plodnost, mohou zvážit **uložení vzorku** spermatu.

Jaterní funkce

Volibris je kontraindikován u pacientů s těžkým poškozením jater (s cirhózou nebo bez ní) a u pacientů s výchozími hodnotami jaterních aminotransferáz (ALT a/nebo AST) nad trojnásobek horní hranice normy.

V souvislosti s PAH byly pozorovány odchylky v jaterních funkcích. Byly pozorovány případy odpovídající autoimunitní hepatitidě včetně možné exacerbace již existující autoimunitní hepatitidy poškození jater a zvýšené hodnoty jaterních enzymů vznikající v možné souvislosti s léčbou Volibrisem. Proto je nutné před zahájením léčby přípravkem Volibris vyšetřit hodnoty jaterních aminotransferáz (alanin aminotransferáza [ALT] a aspartát aminotransferáza [AST]).

U pacientů se vstupními hodnotami ALT a/nebo AST > 3x horní limit normy **nezahajujte léčbu přípravkem Volibris**. Tito pacienti nebyli zahrnuti do klinického hodnocení.

Hodnoty jaterních aminotransferáz (ALT a AST) musí být posouzeny před zahájením léčby a dále pak monitorovány 1x měsíčně. Pacient by měl být také klinicky sledován, zda se u něj nevyskytnou známky či příznaky poškození jater.

Pacienti se zvýšenými jaterními enzymy

Pokud u pacientů dojde k přetrvávajícímu, nejasnému, klinicky významnému zvýšení hodnot ALT a/nebo AST nebo pokud je zvýšení ALT a/nebo AST provázeno známkami či příznaky poškození jater (např. žloutenka), **přerušete léčbu přípravkem Volibris**. Tyto pacienty pečlivě monitorujte.

Pokud tito pacienti nemají klinické příznaky poškození jater nebo žloutenku, může být po úpravě hodnot jaterních enzymů zváženo opětovné podávání přípravku Volibris. Zvažte vyžádání odborné konzultace hepatologa.

Edukace pacientů

Edukujte pacienty o důležitosti pravidelné měsíční kontroly a sledování možných známek a příznaků poškození jater. Zvažte měsíční (30-denní) vydávání Volibrisu.

- !** **Prosíme hlase společnosti GSK klinicky významné elevace ALT a/nebo AST nebo jakékoli další nežádoucí účinky vztahené k játrům (viz kontakt na straně 10).**

Koncentrace hemoglobinu

Při léčbě ERA včetně Volibrisu byl zaznamenán **pokles koncentrace hemoglobinu a hladiny hematokritu** a to většinou během prvních 4 týdnů léčby. Později se koncentrace hemoglobinu obvykle stabilizovala. Po uvedení přípravku na trh byly také hlášeny případy anémií vyžadujících podání transfuze.

Zahájení léčby přípravkem Volibris se nedoporučuje u pacientů s klinicky významnou anémií.

Pacienti léčení přípravkem Volibris by měli mít pravidelně kontrolovánu koncentraci hemoglobinu a/nebo hodnotu hematokritu – například po 1 měsíci, po 3 měsících léčby a dále pravidelně v souladu s klinickou praxí.

Pokud výsledky vyšetření ukazují klinicky významný pokles hemoglobinu nebo hematokritu a další příčiny jsou vyloučeny, zvažte snížení dávky přípravku Volibris nebo zastavení léčby.

Prosíme hlase klinicky významné poklesy hemoglobinu nebo hematokritu a nežádoucí příhody společnosti GSK (viz kontakt na straně 10).

Idiopatická plicní fibróza

Volibris je kontraindikován u pacientů s idiopatickou plicní fibrózou se sekundární plicní hypertenzí nebo bez ní.

Byla prováděna studie s 492 pacienty (ambrisentan $n = 163$) s idiopatickou plicní fibrózou (IPF) z nichž u 11 % byla současně přítomna sekundární plicní hypertenze (WHO skupina 3). Studie byla ukončena předčasně, když bylo zjištěno, že primární parametr účinnosti nemůže být naplněn (studie ARTEMIS-IPF). Ve skupině s ambrisentanem došlo k 90 případům (27 %) progresu IPF (včetně hospitalizace z důvodů zhoršení respirace) a úmrtí ve srovnání s 28 případy (17 %) v placebové větvi.

Dodatečné informace o bezpečnosti

U pacientů s těžkým poškozením funkce ledvin

($Cl_{\text{kreat}} < 30 \text{ ml/min}$, tj. $< 0,5 \text{ ml/sec}$) postupujte při zahajování léčby přípravkem Volibris s opatrností.

Při léčbě ERA včetně Volibrisu jsou popisovány **periferní edémy**. Mohou být také klinickým důsledkem PAH. V klinických studiích Volibrisu byla většina případů periferních edémů mírného až středně těžkého stupně, zdá se však, že se vyskytovaly častěji v závažnější formě u starších pacientů.

Z post-marketingového sledování je hlášena **retence tekutin**, ke které došlo během několika týdnů po zahájení léčby přípravkem Volibris.

V některých případech bylo nutné k obnově rovnováhy tekutin podat diuretikum nebo pacienta hospitalizovat.

Dojde-li k rozvoji klinicky významné retence tekutin (s nárůstem tělesné hmotnosti nebo bez něj), proveďte další vyšetření ke stanovení příčiny (např. odlišení vlivu Volibrisu od srdečního selhání). Zvažte možnost eventuální specifické léčby nebo přerušování léčby ambrisentanem.

V klinických studiích nebyl ambrisentan přímo spojen s příhodami symptomatické hypotenze. Nicméně vzhledem k mechanismu účinku je při předávkování tato nežádoucí příhoda možná.

Další nežádoucí účinky spojené s přípravkem Volibris jsou shodné s nežádoucími účinky typickými pro ERA:

- bolesti hlavy, návaly horka, palpitace, kongesce horních dýchacích cest včetně nosu a vedlejších nosních dutin, sinusitida, nasofaryngitida
- gastrointestinální potíže, např. zácpa a bolesti břicha.

Případy hypersenzitivity (např. angioedém a vyrážka) byly hlášeny jako méně časté.

Postmarketingové sledování bezpečnosti

Domníváme se, že hlavní a možná rizika spojená s přípravkem Volibris již byla identifikována v programu klinického vývoje.

Jako u každého nového léku však dosud nebyl zcela objasněn bezpečnostní profil přípravku Volibris v klinické praxi.

Proto je důležité, abyste neprodleně hlásili všechna podezření na nežádoucí účinky přípravku Volibris a tím napomohli k lepšímu objasnění bezpečnostního profilu tohoto přípravku.

Navíc je nutné hlásit veškeré případy těhotenství.

Kontaktujte společnost GSK

Podezření na nežádoucí účinky a veškerá těhotenství prosím nahlaste společnosti GSK. Vaše hlášení budou zaslána Státnímu Ústavu pro kontrolu léčiv:

GlaxoSmithKline s.r.o.
MUDr. Vlasta Trojanová – odd. farmakovigilance
Hvězdova 1734/2c
140 00 Praha 4
tel.: 222 001 415, 724 085 450
fax: 261 220 254
cz.safety@gsk.com

Reference:

SPC Volibris

Tento materiál byl připraven na základě požadavku SUKLu a European Medicines Agency. EMA [online]. © 1995-2012 EMA [cit. 2012-8-15]. Volibris - Podmínky nebo omezení s ohledem na bezpečné a účinné používání. Dostupné z WWW: <http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Conditions_imposed_on_member_states_for_safe_and_effective_use_-_Annex_IV/human/000839/WC500053059.pdf>

Zkrácená informace o přípravku

Název přípravku: Volibris 5 mg a Volibris 10 mg potahované tablety; antagonistá endotelinových receptorů. Složení: 1 tbl. obsahuje 5 mg resp. 10 mg ambrisentanu. **Indikace:** léčba pacientů s plicní arteriální hypertenzí (PAH) II. a III. funkční třídy WHO ke zlepšení zatěžované kapacity. Účinnost prokázána u idiopatické PAH a PAH spojené s onemocněním pojivové tkáně. **Dávkování:** Volibris 5 mg p.o. 1x denně. U PAH spojené s onemocněním pojivové tkáně může být nezbytné podávat Volibris 10 mg. Před zvýšením dávky na 10 mg se ujistěte, že je dávka 5 mg dobře tolerována. Při současném podávání s cyklosporinem A omezte dávku Volibrisu na 5 mg 1xd a pacienta pečlivě monitorujte. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku, sóju nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku, těhotenství, ženy v reprodukčním věku neužívající účinnou antikoncepci, kojení, těžké poškození jater (s/bez cirhózy), výchozí hodnoty ALT a/nebo AST > 3x ULN, idiopatická plicní fibróza (IPF) se sekundární plicní hypertenzí nebo bez ní. * **Zvláštní skupiny pacientů a upozornění:** podávání pacientům < 18 let nedoporučeno. Opatrnost u pacientů s těžkou poruchou ledvin (Clkreat < 30 ml/min, tj. 0,5 ml/s). Léčba Volibrisem se nemá zahajovat u pacientů s těžkým jaterním poškozením nebo s klinicky významně zvýšenými hodnotami jaterních aminotransferáz (> 3 násobek horního limitu normalních hodnot (> 3x ULN)). Byly zaznamenány případy odpovídající autoimunitní hepatitidě/exacerbace již existující autoimunitní hepatitidy, poškození jater a zvýšené hodnoty JT.* Před zahájením léčby nutno posoudit JT, nezahajujte léčbu je-li výchozí ALT/AST > 3x ULN. Monitorace JT 1x měsíčně. Přeúste podávání Volibrisu při rozvoji přetrvávajícího, nejasného klinicky významného zvýšení ALT/AST nebo zvýšení ALT/AST spolu se známkami jaterního poškození (např. žloutenka). U pacientů s PAH IV. funkční třídy nebyla účinnost Volibrisu v monoterapii hodnocena. Při zhoršení klinického stavu zvážte léčbu doporučenou pro těžké stadia tohoto onemocnění. Koncentrace hemoglobinu: možný pokles Hgb a Htc. Při klinicky významné anémii nedoporučeno zahájení léčby Volibrisem, vhodná monitorace Hgb a/nebo Htc. Při klinicky významném poklesu Hgb/Htc bez jiné zjevné příčiny zvážte redukcí dávky/ přerušení léčby. Retence tekutin: zaznamenány případy periferního edému. Dojde-li k rozvoji klinicky významné retence tekutin, zvažte možnost even. specifické léčby nebo přerušení léčby ambrisentanem. Plicní venookluzivní nemoc: dojde-li při léčbě ambrisentanem ke vzniku akutního edému plic, musí být zvažována možnost venookluzivní nemoci. Ženy v reprodukčním věku: léčba Volibrisem může být zahájena pouze v případě negativity těhotenského testu před zahájením léčby a pouze při používání účinné antikoncepce. Kontrola těhotenského testu 1x měsíčně. Ženy musí být upozorněny na riziko poškození plodu. Při otěhotnění musí být zahájena alternativní léčba. Volibris v těhotenství kontraindikován. Kojení při užívání Volibrisu kontraindikováno. Fertilita u mužů: chronické podávání ambrisentanu spojováno se změnami markerů spermatogeneze. Vliv na fertilitu u mužů není znám, narušení spermatogeneze nelze vyloučit.* Ostatní: Volibris (obsahuje laktózu) by neměli užívat pacienti s dědičnou intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorcí glukózy a galaktózy. Tablety Volibrisu obsahují E129 a sóju, které mohou vyvolat alergickou reakci. **Lékové interakce:** redukce dávky ambrisentanu na 5 mg/den při současném podávání s cyklosporinem A. Pacienti na ambrisentanu musí být po zahájení léčby rifampicinem pečlivě sledováni. Opatrnost při současném podávání s další léčbou PAH (např. prostanoidy a inhibitory fosfodiesterázy V). **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** studie nebyly provedeny. **Nežádoucí účinky:** bolest hlavy, periferní otok, retence tekutin, anémie (pokles Hgb a/nebo Htc), závrať, srdeční selhání, palpatace, hypotenze, návaly horka/zrudnutí, dyspnoe, kongesce horních cest dýchacích, sinusitida, nazofaryngitida, rininitida, epistaxe*, bolest břicha, zácpa, nauzea, zvracení, průjem, zvýšení jaterních transamináz, bolest/nepříjemný pocit na hrudi, astenie, únava*, reakce přecitlivělosti (např. angioedém, vyrážka, pruritus), synkopa, poškození jater, autoimunitní hepatitida*. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Druh obalu a velikost balení:** PVC/PVDC/Al blistry. Balení o obsahu 10 nebo 30 potahovaných tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Glaxo Group Ltd, Greenford Middlesex, UB6 0NN, Velká Británie. **Registrační čísla:** EU/1/08/451/001, EU/1/08/451/002, EU/1/08/451/003, EU/1/08/451/004. **Datum registrace:** 21. 4. 2008. **Datum revize textu SPC:** 3. 8. 2012. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis, léčivý přípravek je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Úplnou informaci pro předepisování přípravku najdete v Souboru údajů o přípravku nebo se obraťte na zastoupení GlaxoSmithKline s.r.o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4, Česká republika, tel.: 222 001 111, fax: 222 001 444; e-mail.: gsk.czmail@gsk.com; www.gsk.cz. Případné nežádoucí účinky nám, prosím, nahlaste na cz.safety@gsk.com. Zkrácená informace o přípravku je platná k datu vydání materiálu 30. 9. 2012.

* Všiměte si, prosím, změn v informaci o přípravku.



Datum přípravy: 09/2012

CZ/ABT/0005/12