

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Volibris 2,5 mg filmovertrukne tabletter
Volibris 5 mg filmovertrukne tabletter
Volibris 10 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Volibris 2,5 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 2,5 mg ambrisentan

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder ca. 92,6 mg lactose (som monohydrat), ca. 0,25 mg lecithin (soja) (E322).

Volibris 5 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 5 mg ambrisentan.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder ca. 90,3 mg lactose (som monohydrat), ca. 0,25 mg lecithin (soja) (E322) og ca. 0,11 mg allura red AC aluminium lake (E129).

Volibris 10 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 10 mg ambrisentan.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder ca. 85,5 mg lactose (som monohydrat), ca. 0,25 mg lecithin (soja) (E322) og ca. 0,45 mg allura red AC aluminium lake (E129).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

Volibris 2,5 mg filmovertrukne tabletter

Hvid, 7 mm rund, konveks, filmovertrukket tablet, der er præget "GS" på den ene side og "K11" på den anden side.

Volibris 5 mg filmovertrukne tabletter

Svag pink, 6,6 mm firkantet, konveks, filmovertrukket tablet, der er præget "GS" på den ene side og "K2C" på den anden side.

Volibris 10 mg filmovertrukne tabletter

Dyb pink, 9,8 x 4,9 mm oval, konveks, filmovertrukket tablet, der er præget "GS" på den ene side og "KE3" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Volibris er indiceret til behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH) hos voksne patienter med WHO-funktionsklasse (FC) II til III, herunder til kombinationsbehandling (se pkt. 5.1). Der er påvist effekt ved idiopatisk PAH (IPAH) og ved PAH associeret med bindevævssygdom.

Volibris er indiceret til behandling af PAH hos unge og børn (i alderen 8 til 18 år) med WHO-funktionsklasse (FC) II til III, herunder også til kombinationsbehandling. Der er påvist effekt ved IPAH, arvelig, korrigeret kongenital og ved PAH associeret med bindevævssygdom (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal indledes af en læge med erfaring i behandling af PAH.

Dosering

Voksne

Ambrisentan monoterapi

Volibris skal tages oralt. Den sædvanlige initialdosis er 5 mg en gang daglig, som kan øges til 10 mg dagligt afhængigt af klinisk respons og tolerabilitet.

Ambrisentan i kombination med tadalafil

Ved anvendelse i kombination med tadalafil bør Volibris titreres til 10 mg en gang daglig.

I AMBITION-studiet fik patienterne 5 mg ambrisentan dagligt i de første 8 uger, før de blev titreret op til 10 mg, afhængigt af tolerabilitet (se pkt. 5.1). Ved kombination med tadalafil fik patienterne initialt 5 mg ambrisentan og 20 mg tadalafil. Afhængigt af tolerabiliteten blev tadalafildosis øget til 40 mg efter 4 uger, og ambrisentandosis blev øget til 10 mg efter 8 uger. Flere end 90 % af patienterne kom op på dette dosisniveau. Dosis kunne også nedsættes afhængigt af tolerabilitet.

Begrænsede data tyder på, at brat ophør med ambrisentan ikke er forbundet med *rebound*-forværring af PAH.

Ambrisentan i kombination med ciclosporin

Hos voksne, ved administration sammen med ciclosporin må ambrisentandosis højst være 5 mg daglig, og patienten skal monitoreres omhyggeligt (se pkt. 4.5 og 5.2).

Pædiatrisk patienter i alderen 8 til 18 år

Ambrisentan monoterapi eller i kombination med andre PAH terapier

Volibris skal tages oralt ifølge doseringsregimet beskrevet nedenunder.

kropsvægt (kg)	Daglige initial dosis (mg)	Efterfølgende daglige titreringsdosis (mg) ^a
≥50	5	10
≥35 to <50	5	7,5
≥20 to <35	2.5	5

a = afhængigt af klinisk respons og tolerabilitet (se pkt. 5.1)

Ambrisentan i kombination med ciclosporin

Hos pædiatriske patienter, ved administration sammen med ciclosporin må ambrisentandosis, for patienter ≥ 50 kg, højst være 5 mg daglig, eller begrænses til 2,5 mg en gang dagligt for patienter mellem ≥ 20 til < 50 kg. Patienten skal monitoreres omhyggeligt (se pkt. 4.5 og 5.2).

Specielle populationer

Ældre patienter

Der kræves ingen dosisjusteringer hos patienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen dosisjusteringer hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Der er kun begrænset erfaring med brug af ambrisentan hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min). Behandlingen skal derfor indledes med forsigtighed hos disse patienter, og der skal udvises særlig forsigtighed, hvis dosis øges til 10 mg ambrisentan.

Patienter med nedsat leverfunktion

Ambrisentan er ikke undersøgt hos personer med nedsat leverfunktion (med eller uden cirrose). Da ambrisentans primære metaboliseringsvej er via glukuronidering og oxidation med efterfølgende udskillelse i galden, kan det forventes, at nedsat leverfunktion vil øge eksponeringen (C_{max} og AUC) for ambrisentan. Behandling med ambrisentan må derfor ikke indledes hos patienter med svært nedsat leverfunktion eller med klinisk signifikant forhøjede leveraminotransferaser (større end 3 gange øvre normalgrænse ($> 3 \times ULN$ (*Upper Limit of Normal*))); se pkt. 4.3 og 4.4).

Pædiatrisk population

Ambrisentans sikkerhed og virkning hos børn under 8 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen kliniske data (se pkt. 5.3 vedrørende data, der er tilgængelige hos unge dyr).

Administration

Volibris skal tages oralt. Det anbefales, at tabletten synkes hel. Tabletten kan tages med eller uden mad. Det anbefales, at tabletten ikke deles, knuses eller tygges.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, over for soja eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Graviditet (se pkt. 4.6).

Kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker prævention (se pkt. 4.4 og 4.6).

Amning (se pkt. 4.6).

Svært nedsat leverfunktion (med eller uden cirrose) (se pkt. 4.2).

Baseline-værdier for leveraminotransferaser (aspartat-aminotransferase (ASAT) og/eller alanin-aminotransferase (ALAT)) $> 3 \times ULN$ (se pkt. 4.2 og 4.4).

Idiopatisk pulmonal fibrose (IPF) med og uden sekundær pulmonal hypertension (se pkt. 5.1).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Risk/benefit-profilen for ambrisentan kan ikke fastslås hos patienter med PAH WHO-funktionsklasse I, da ambrisentan ikke er undersøgt hos et tilstrækkeligt antal af disse patienter.

Effekten af ambrisentan som monoterapi er ikke fastslået hos patienter med PAH WHO-funktionsklasse IV. Behandling, som anbefales i sygdommens svære stadier (f.eks. epoprostenol), bør overvejes, hvis den kliniske tilstand forringes.

Leverfunktion

Abnormiteter i leverfunktionen er blevet forbundet med PAH. Tilfælde forenelige med autoimmun hepatitis inklusive mulig eksacerbation af en underliggende autoimmun hepatitis, leverskade og forhøjede leverenzymmer med mulig sammenhæng med behandlingen er set i forbindelse med ambrisentan (se pkt. 4.8 og 5.1). Derfor skal leveraminotransferaserne (ALAT og ASAT) vurderes, før behandling med ambrisentan igangsættes, og behandling må ikke indledes hos patienter med *baseline*-værdier for ALAT og/eller ASAT > 3 x ULN (se pkt. 4.3).

Patienterne skal monitoreres for tegn på leverskade, og månedlig monitorering af ALAT og ASAT anbefales. Hvis en patient udvikler vedvarende, uforklarlig klinisk signifikant ALAT- og/eller ASAT-forhøjelse, eller hvis ALAT- og/eller ASAT-forhøjelse ledsages af tegn eller symptomer på leverskader (f.eks. gulsot), skal ambrisentan seponeres.

Hos patienter, der ikke har kliniske symptomer på leverskade eller gulsot, kan genoptagelse af behandlingen med ambrisentan overvejes, når abnormiteterne i leverenzymmerne er forsvundet. Det anbefales, at konsultere en leverspecialist.

Hæmoglobinkoncentration

Nedsat hæmoglobinkoncentration og hæmatokrit er blevet forbundet med anvendelse af endotelin-receptorantagonister (ERAer) herunder ambrisentan. De fleste tilfælde optrådte løbet af de første 4 behandlingsuger, og generelt stabiliseredes hæmoglobin herefter. Middelfaldene i forhold til *baseline* (rangerende fra 0,9 til 1,2 g/dl) i hæmoglobinkoncentrationerne blev opretholdt i op til 4 år under behandling med ambrisentan i den langvarige, ublindede forlængelse af de pivotale kliniske fase 3 studier. I post-marketing-perioden har der været rapporter om transfusionskrævende anæmi (se pkt. 4.8).

Påbegyndelse af behandling med ambrisentan frarådes hos patienter med klinisk signifikant anæmi. Det anbefales, at hæmoglobin og/eller hæmatokrit måles undervejs i behandlingen med ambrisentan, f.eks. efter 1 måned, 3 måneder og derefter periodisk iht. klinisk praksis. Hvis der ses et klinisk signifikant fald i hæmoglobin eller hæmatokrit, og andre årsager er udelukket, skal det overvejes at reducere dosis eller afbryde behandlingen. Incidencen af anæmi var øget, når ambrisentan blev givet i kombination med tadalafil (bivirkningshyppighed 15 %) sammenlignet med incidencen af anæmi, når ambrisentan og tadalafil blev givet som monoterapi (henholdsvis 7 % og 11 %).

Væskeretention

Der er set perifere ødemer ved anvendelse af ERA herunder ambrisentan. De fleste tilfælde af perifere ødemer, der blev observeret i kliniske studier med ambrisentan, var lette til moderate, men hos patienter ≥ 65 år kan ødemer forekomme med større hyppighed, og være mere alvorlige. Perifere ødemer forekom hyppigere med 10 mg ambrisentan i kliniske studier af kort varighed (se pkt. 4.8).

Der er modtaget postmarketing-rapporter om væskeretention, der opstod inden for nogle uger efter påbegyndt behandling med ambrisentan, og som i nogle tilfælde har krævet intervention med diuretikum eller hospitalsindlæggelse for genopretning af væskebalancen eller behandling af dekompenseret hjerteinsufficiens. Hvis patienterne har eksisterende væskeretention, skal denne korrigeres med passende behandling før opstart af ambrisentan.

Hvis der udvikles klinisk signifikant væskeretention under behandling med ambrisentan, med eller uden vægtøgning, skal der foretages en yderligere vurdering for at fastlægge årsagen. Årsagen kan f.eks være ambrisentan eller eksisterende hjerteinsufficiens, og det skal vurderes, om der kræves specifik behandling eller seponering af ambrisentan. Incidencen af perifere ødemer var øget, når ambrisentan blev givet i kombination med tadalafil (bivirkningshyppighed 45 %) sammenlignet med incidencen af perifere ødemer, når ambrisentan og tadalafil blev givet som monoterapi (henholdsvis 38 % og 28 %). Forekomsten af perifere ødemer var højest indenfor den første måned efter behandlingsstart.

Kvinder i fertil alder

Behandling med Volibris må ikke indledes hos kvinder i den fertile alder, medmindre der foreligger negativ graviditetstest, og der anvendes sikker prævention. Hvis der er tvivl om, hvilken prævention den enkelte patient skal bruge, bør henvisning til en gynækolog overvejes. Det anbefales, at der tages graviditetstest hver måned under behandling med ambrisentan (se pkt. 4.3 og 4.6).

Pulmonal veno-okklusiv sygdom

Tilfælde af lungeødem er rapporteret i forbindelse med administration af vasodilaterende lægemidler, f.eks. ERA, til patienter med pulmonal veno-okklusiv sygdom. Hvis PAH-patienter udvikler lungeødem under behandling med ambrisentan, skal muligheden for pulmonal veno-okklusiv sygdom derfor overvejes.

Samtidig administration med andre lægemidler

Patienter, som er i ambrisentanbehandling, skal nøje overvåges, når behandling med rifampicin påbegyndes (se pkt. 4.5 og 5.2).

Hjælpestoffer

Volibris 2,5 mg, 5 mg og 10 mg filmovertrukne tabletter:

Lactose

Dette lægemiddel indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Lecithin (soja)

Dette lægemiddel indeholder sojalecithin og må ikke anvendes til patienter med overfølsomhed over for soja (se pkt. 4.3).

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium per tablet, dvs. lægemidlet er i det væsentlige ”natrium-frit”.

Volibris 5 mg og 10 mg filmovertrukne tabletter:

Allura red AC aluminium lake

Volibris 5 mg og 10 mg indeholder azo-farvestoffet allura red AC aluminium lake (E129), som kan fremkalde allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

In vitro- og *in vivo*- non-kliniske undersøgelser har vist at ambrisentan hverken hæmmer eller fremmer fase I- eller II-lægemiddelmetaboliserende enzymer ved klinisk relevante koncentrationer. Dette tyder på, at ambrisentan ikke ændrer profilen for lægemidler, som metaboliseres af disse pathways.

Ambrisentans potentiale for at inducere CYP3A4 er undersøgt hos raske frivillige. Resultaterne tyder på, at ambrisentan ikke har induktiv effekt på CYP3A4-isoenzymet.

Ciclosporin

Samtidig *steady state*-administration af ambrisentan og ciclosporin gav en fordobling af ambrisentan-eksponeringen hos raske frivillige. Dette kan skyldes ciclosporins hæmning af transportører og metaboliske enzymer, som er involveret i ambrisentans farmakokinetik. Ved administration sammen med ciclosporin bør ambrisentandosis begrænses, hos voksne eller pædiatriske patienter som vejer ≥ 50 kg, til 5 mg daglig, hos pædiatriske patienter som vejer ≥ 20 to < 50 kg, bør dosis begrænses til 2,5 mg dagligt (se pkt. 4.2). Gentagne doser ambrisentan har ingen indvirkning på ciclosporins eksponering, og dosisjustering af ciclosporin er ikke påkrævet.

Rifampicin

Samtidig administration af rifampicin (en hæmmer af organisk anion-transport-polypeptid [OATP], en stærk CYP3A- og 2C19-inducer samt inducer af P-glykoprotein (P-gp) og uridindifosfatglukuronosyl-transferaser [UGTs]) er blevet kædet sammen med en forbigående stigning (omtrent en fordobling) i eksponeringen af ambrisentan efter første dosis hos raske frivillige personer. På dag 8 har *steady state*-administration af rifampicin dog ingen klinisk relevant effekt på eksponeringen af ambrisentan. Patienter i ambrisentanbehandling skal nøje overvåges, når rifampicinbehandling påbegyndes (se pkt. 4.4 og 5.2).

Fosfodiesterasehæmmere

Samtidig administration af ambrisentan og en fosfodiesterasehæmmer, enten sildenafil eller tadalafil (begge substrater af CYP3A4), til raske frivillige, påvirkede ikke farmakokinetikken af fosfodiesterasehæmmeren eller ambrisentan signifikant (se pkt. 5.2).

Andre målrettede PAH-behandlinger

Ambrisentans virkning og sikkerhed ved administration sammen med anden PAH-behandling (f.eks. prostanoider og opløselige guanylatcyklase-stimulatorer) er ikke specifikt undersøgt i kontrollerede kliniske studier med PAH-patienter (se pkt. 5.1). Baseret på data fra den kendte biotransformation forventes ingen interaktioner mellem ambrisentan og opløselige guanylatcyklase-stimulatorer eller prostanoider (se pkt. 5.2). Der er dog ikke foretaget interaktionsstudier med disse lægemidler, og forsigtighed anbefales derfor ved samtidig administration.

Orale antikonceptiva

I et klinisk studie med raske personer påvirkede *steady state*-dosering (10 mg ambrisentan en gang daglig) ikke signifikant enkeltdosis-farmakokinetikken af et oralt kombinations-antikonceptionsmiddel indeholdende ethinylestradiol og norethindron (se pkt. 5.2). På baggrund af dette farmakokinetikstudie forventes ambrisentan ikke at påvirke eksponeringen af antikonceptionsmidler indeholdende østrogen eller progestogen signifikant.

Warfarin

I en undersøgelse med raske frivillige påvirkede ambrisentan ikke *steady state*-farmakokinetikken og antikoagulationsaktiviteten af warfarin (se pkt. 5.2). Warfarin havde heller ingen klinisk signifikant indvirkning på farmakokinetikken af ambrisentan. Ambrisentan havde heller ingen samlet virkning på den ugentlige dosis af warfarinantikoagulant, protrombintid (PT) og international normalized ratio (INR) hos patienterne.

Ketoconazol

Steady state-administration af ketoconazol (en potent CYP3A4-hæmmer) resulterede ikke i en klinisk signifikant stigning i eksponeringen af ambrisentan (se pkt. 5.2).

Ambrisentans virkning på xenobiotiske transportører

Ved klinisk relevante koncentrationer har ambrisentan *in vitro* ingen hæmmende effekt på humane transportører, herunder P-glykoprotein (P-gp), brystcancer-resistensprotein (BCRP), multidrug-resistensprotein 2 (MRP2), galtesalttransportpumpe (BSEP), organisk anion-transporterende

polypeptider (OATP1B1 og OATP1B3) og det natriumafhængige taurocholat co-transporterende polypeptid (NTCP).

Ambrisentan er et substrat for P-gp-medieret effluks.

In vitro-studier i rotte-hepatocytter har desuden vist, at ambrisentan ikke inducerede ekspression af P-gp, BSEP eller MRP2.

Steady state-administration af ambrisentan til raske frivillige havde ingen klinisk relevant virkning på enkelt dosis-farmakokinetikken af digoxin (et substrat for P-gp) (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Behandling med ambrisentan må ikke indledes hos kvinder i den fertile alder, medmindre der foreligger en negativ graviditetstest, og der anvendes sikker prævention. Det anbefales, at der tages en graviditetstest hver måned under behandling med ambrisentan.

Graviditet

Ambrisentan er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). Dyrestudier har vist, at ambrisentan er teratogent. Der er ingen erfaring med behandling af mennesker.

Kvinder, der behandles med ambrisentan, skal informeres om risikoen for fosterskader, og anden behandling skal igangsættes, hvis kvinden bliver gravid (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.3).

Amning

Det vides ikke, om ambrisentan udskilles i human mælk. Det er ikke undersøgt i dyrestudier, om ambrisentan udskilles i mælk. Amning er derfor kontraindiceret hos patienter, der tager ambrisentan (se pkt. 4.3).

Mandlig fertilitet

Udviklingen af testikeltubulæratrofi hos dyr er blevet forbundet med kronisk indgift af ERA herunder ambrisentan (se pkt. 5.3). I studiet ARIES-E blev der ikke fundet klart bevis for en skadelig virkning af længerevarende eksposition for ambrisentan på sædtallet, men kronisk administration af ambrisentan blev sat i forbindelse med ændringer i markører for spermatogenese. Et fald i plasmakoncentrationen for inhibin-B og en øget plasmakoncentration af FSH blev observeret. Virkningen på fertiliteten hos mænd kendes ikke, men en ugunstig påvirkning af spermatogenesis kan ikke udelukkes. I kliniske studier er kronisk administration af ambrisentan ikke blevet forbundet med en ændring i plasma-testosteron.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ambrisentan påvirker i mindre til moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patientens kliniske tilstand og ambrisentans bivirkningsprofil (såsom hypotension, svimmelhed, asteni og træthed) skal tages i betragtning ved vurdering af patientens evne til at udføre opgaver, der kræver dømmekraft, motoriske eller kognitive færdigheder (se pkt. 4.8). Patienten skal være klar over, hvordan de kan blive påvirket af ambrisentan, før de kører bil og betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger, der blev observeret med ambrisentan, var perifert ødem (37 %) og hovedpine (28 %). Den høje dosis (10 mg) var associeret med en højere bivirkningshyppighed, og

perifert ødem havde tendens til at være mere alvorlig hos patienter ≥ 65 år i kliniske studier af kort varighed (se pkt. 4.4).

Alvorlige bivirkninger er forbundet med anvendelsen af ambrisentan, som inkluderer anæmi (nedsat hæmoglobin, nedsat hæmatokrit) og hepatotoksicitet.

Reduktioner i hæmoglobin koncentrationer og hæmatokrit (10%) er blevet forbundet med ERA'er inklusive ambrisentan. De fleste af disse fald blev påvist i løbet af de første 4 uger i behandlingen, og hæmoglobinkoncentrationen stabiliseredes generelt derefter (se pkt. 4.4).

Forhøjelser af leverenzym (2%), leverskade og autoimmun hepatitis (inklusive forværring af underliggende sygdom) er blevet observeret med ambrisentan (se pkt. 4.4 og 5.1).

Liste over bivirkninger

Hypigheden defineres som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), meget sjælden ($< 1/10000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). For dosisrelaterede bivirkninger afspejler hyppighedskategorien den høje dosis af ambrisentan. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter hvor alvorlige de er med de mest alvorlige først.

Organklasse	Hypighed	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Anæmi (nedsat hæmoglobin, nedsat hæmatokrit) ¹
Immunsystemet	Almindelig	Overfølsomhedsreaktioner (f.eks angioødem, udslæt, kløe)
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine (inkl. sinushovedpine, migræne) ² , svimmelhed
Øjne	Almindelig	Sløret syn, nedsat syn
Øre og labyrinth	Almindelig	Tinnitus ³
	Ikke almindelig	Pludseligt høretab ³
Hjertet	Meget almindelig	Palpitationer
	Almindelig	Hjerteinsufficiens ⁴
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig	Flushing ⁵
	Almindelig	Hypotension, synkope
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	Dyspnø ⁶ , kongestion i øvre luftveje (f.eks næse, sinus) ⁷ , nasopharyngitis ⁷
	Almindelig	Epistaxis, rhinitis ⁷ , sinusitis ⁷
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme, diarré, opkastning ⁵
	Almindelig	Abdominalmerter, obstipation
Lever og galdeveje	Almindelig	Aminotransferasestigning
	Ikke almindelig	Lever-skade (se pkt. 4.4), autoimmun hepatitis (se pkt. 4.4)
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt ⁸

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Perifert ødem, Væskeretention, Smerter/ubehag i brystet ⁵ , Udmattelse
	Almindelig	Asteni

¹ Se afsnittet nedenfor ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger”.

² Hyppigheden af hovedpine var højere med 10 mg ambrisentan.

³ Tilfælde var kun observeret under et placebokontrolleret klinisk studie af anvendelsen af ambrisentan i kombination med tadalafil.

⁴ De fleste tilfælde af hjerteinsufficiens var forbundet med væskeretention.

⁵ Hyppigheden var observeret under et placebokontrolleret klinisk studie af anvendelsen af ambrisentan i kombination med tadalafil. Færre tilfælde blev observeret med ambrisentan monoterapi.

⁶ Tilfælde af forværret dyspnø af ukendt ætiologi er set kort efter behandlingsstart med ambrisentan.

⁷ Hyppigheden af tilstoppet næse under behandling med ambrisentan var dosisafhængig.

⁸ Udslæt inkluderer erytematøst udslæt, generaliseret udslæt, papuløst udslæt og kløende udslæt.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Lavt hæmoglobin (se pkt. 4.4).

I post-marketing-perioden er der rapporteret tilfælde af transfusionskrævende anæmi (se pkt. 4.4). Forekomsten af lavt hæmoglobin (anæmi) var højere med 10 mg ambrisentan. Igennem de 12 ugers placebokontrollerede fase 3-studier faldt middelhæmoglobinkoncentrationerne for patienterne i ambrisentan-grupperne. Faldene blev fundet så tidligt som i uge 4 (fald på 0,83 g/dl). Middelændringerne i forhold til *baseline* så ud til at stabiliseres i løbet af de efterfølgende 8 uger. 17 patienter (6,5 %) i ambrisentan-gruppen havde et fald i hæmoglobin, som var ≥ 15 % i forhold til *baseline*, og som faldt til under normalgrænsen.

Pædiatrisk population

Sikkerheden af ambrisentan hos pædiatriske patienter med PAH i alderen 8 til 18 år blev evalueret hos 41 patienter, der blev behandlet med ambrisentan en gang dagligt 2,5 mg eller 5 mg (lavdosisgruppe) eller en gang dagligt 2,5 mg eller 5 mg titreret til 5 mg, 7,5 mg eller 10 mg baseret på kropsvægt (højdosigruppe), alene eller i kombination med andre PAH-lægemidler, i 24 uger i et fase 2b ublindt studie. Sikkerheden blev yderligere evalueret i et igangværende og længerevarende, forlængelsesstudie hos 38 af de 41 forsøgspersoner. De observerede bivirkninger, der blev vurderet som relaterede til ambrisentan, var i overensstemmelse bivirkninger set i de kontrollerede studier hos voksne patienter. De mest forekommende bivirkninger var hovedpine (15%, 6/41 forsøgspersoner under de 24 uger i fase 2b åbent label studiet og 8%, 3/38 forsøgspersoner under det langvarige forlængede studie) og stoppet næse (8%, 3/41 forsøgspersoner under de 24 uger i det fase 2b ublindede studie).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Hos raske frivillige blev der i forbindelse med enkeltdoser på 50 og 100 mg (5 - 10 gange den maksimalt anbefalede dosis) set hovedpine, rødmen, svimmelhed, kvalme og tilstopning af næsen.

Pga. virkningsmekanismen kan en overdosis af ambrisentan resultere i hypotension (se pkt. 5.3). I tilfælde af udtalt hypotension kan det være nødvendigt med aktiv hjertekarstøtte. Der findes ingen specifik antidot.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antihypertensiva, andre antihypertensiva, ATC-kode: C02KX02

Virkningsmekanisme

Ambrisentan er et oralt aktivt ERA af gruppen propionsyre, som er selektiv for endotelin A-receptoren (ET_A). Endotelin spiller en signifikant rolle i patofysiologien for PAH.

Ambrisentan er en ET_A-antagonist (ca. 4000 gange mere selektiv over for ET_A end over for ET_B). Ambrisentan blokkerer ET_A-receptor-undertypen, som hovedsagelig findes på karrenes glatte muskelceller og på hjertemyocytter. Blokeringen forhindrer endotelin-medieret aktivering af ”*second messenger*”-systemer, der ellers ville resultere i vasokonstriktion og proliferation af glatte muskelceller. Ambrisentans selektivitet over for ET_A-receptoren forventes at medføre bevaret ET_B-receptor-medieret produktion af vasodilatorernes nitrogenoxid og prostacyclin.

Klinisk effekt og sikkerhed

Der er gennemført to randomiserede, dobbeltblinde, multicenter, placebokontrollerede, fase 3 pivotale studier (ARIES-1 og -2). ARIES-1 omfattede 201 patienter og sammenlignede 5 mg og 10 mg ambrisentan med placebo. ARIES-2 omfattede 192 patienter og sammenlignede 2,5 mg og 5 mg ambrisentan med placebo. I begge studier blev ambrisentan tilføjet til patienternes støttende/bagvedliggende medicin, som kunne omfatte en kombination af digoxin, antikoagulantia, diuretika, oxygen og vasodilatorer (kalciumkanalblokkere, ACE-hæmmere). De patienter, der indgik i studiet, havde IPAH eller PAH associeret med bindevævssygdom (PAH-CTD). Hovedparten af patienterne havde symptomer i WHO's funktionsklasse II (38,4 %) eller III (55,0 %). Patienter med forud eksisterende leversygdom (cirrose eller klinisk signifikant, forhøjede aminotransferaser) og patienter, som var i anden behandling for PAH (f.eks. prostanoider), blev udelukket. Hæmodynamiske parametre blev ikke vurderet i disse studier.

For fase 3-studierne blev det primære endepunkt defineret som forbedring i funktionskapaciteten ved 6 minutters gang (6MWD). Funktionskapaciteten blev opgjort som ændring i forhold til *baseline* efter 12 ugers behandling. I begge studier resulterede behandling med ambrisentan, uanset dosis, i en signifikant forbedring af 6MWD.

For 5 mg-gruppen i ARIES-1 og -2 var den placebojusterede forbedring i middel-6MWD efter 12 uger henholdsvis 30,6 m (95 % CI: 2,9 til 58,3; p = 0,008) og 59,4 m (95 % CI: 29,6 til 89,3; p < 0,001) sammenlignet med *baseline*. For 10 mg-gruppen i ARIES-1 var den placebojusterede forbedring i middel-6MWD efter 12 uger 51,4 m (95 % CI: 26,6 to 76,2; p < 0,001).

Der blev gennemført en pre-specificeret kombinationsanalyse af fase 3-studierne (ARIES-C). Den placebojusterede middelforbedring i 6MWD var for 5 mg dosis: 44,6 m (95 % CI: 24,3 til 64,9; p < 0,001) og for 10 mg dosis: 52,5 m (95 % CI: 28,8 til 76,2; p < 0,001).

ARIES-2 viste, at ambrisentan (kombineret dosis-gruppe) i signifikant grad udsatte tiden til klinisk forværring af PAH sammenlignet med placebo (p < 0,001). Hazard-ratioen viste en reduktion på 80 % (95 % CI: 47 % til 92 %). Klinisk forværring blev defineret som dødsfald, lungetransplantation, indlæggelse pga. PAH, atriaseptostomi, tilføjelse af endnu et lægemiddel til behandling af PAH samt kriterierne for udtræden før tid. I gruppen, der blev behandlet med kombineret dosis, blev der observeret en statistisk signifikant stigning (3,41 +/- 6,96) i den fysiske funktionsskala på helbredsskemaet SF-36 sammenlignet med placebo (-0,20 +/- 8,14; p = 0,005). 12 ugers behandling med ambrisentan medførte en statistisk signifikant forbedring på Borgs dyspnøskala (BDI) (placebojusteret BDI på -1,1 (95 % CI: -1,8 til -0,4; p = 0,019; kombineret dosis-gruppe)).

Langtidsdata

Patienterne, der indgik i ARIES-1 og -2, var egnede til at indgå i et længerevarende, ublindt forlængelsesstudie, ARIES-E (n = 383). Den kombinerede middeleksponering var på ca. 145 ± 80 uger, og den maksimale eksponering var på ca. 295 uger. De vigtigste primære endepunkter i dette studie var forekomsten og sværhedsgraden af bivirkninger forbundet med langvarig eksponering for ambrisentan, inklusive serum-LFT'er. De sikkerhedsmæssige fund, der blev observeret ved langvarig eksponering for ambrisentan i dette studie, var generelt i overensstemmelse med de resultater, der blev set i de 12-ugers placebokontrollerede studier.

Hos de personer, der fik ambrisentan (gruppe med kombineret ambrisentan-dosering), var den observerede sandsynlighed for overlevelse efter 1, 2 og 3 år hhv. 93 %, 85 % og 79 %.

I et ublindt studie (AMB222) blev ambrisentan undersøgt hos 36 patienter til vurdering af forekomst af øgede serumaminotransferasekoncentrationer hos patienter, som tidligere var ophørt med anden ERA-behandling pga. abnormiteter i aminotransferase. Efter en middelbehandlingstid på 53 uger med ambrisentan havde ingen af de inkluderede patienter et bekræftet serum-ALAT $> 3 \times \text{ULN}$, som krævede permanent ophør med behandlingen. I løbet af den tid var 50 % af patienterne skiftet fra 5 mg til 10 mg ambrisentan.

Den kumulative forekomst af abnormiteter i serumaminotransferase $> 3 \times \text{ULN}$ for alle fase 2- og fase 3-studierne (inkl. respektive ublindede forlængelser) var 17 ud af 483 personer i løbet af en middel eksponeringsvarighed på 79,5 uger. Dette svarer til en hyppighed på 2,3 hændelser pr. 100 patientår på ambrisentan. I ARIES-E, et langvarigt, ublindt forlængelsesstudie, var der en risiko på 3,9 % for udvikling af serumaminotransferase-stigninger $> 3 \times \text{ULN}$ inden for 2 år hos de patienter, der blev behandlet med ambrisentan.

Anden klinisk information

I et fase 2-studie (AMB220) blev der efter 12 uger observeret forbedrede hæmodynamiske parametre hos patienter med PAH (n = 29). Behandling med ambrisentan resulterede i en stigning i middel hjerteindeks, et fald i middel lungearterietryk og et fald i middel pulmonal vaskulær resistens.

Der er rapporteret om fald i det systoliske og diastoliske blodtryk i forbindelse med ambrisentanbehandling. I placebokontrollerede kliniske studier af 12 ugers varighed var det gennemsnitlige systoliske og diastoliske blodtryksfald fra *baseline* til afslutning af behandlingen på hhv. 3 mm Hg og 4,2 mm Hg. Middelfaldene i det systoliske og diastoliske blodtryk blev opretholdt i op til 4 år under behandling med ambrisentan i det langvarige, ublindede ARIES-E-studie.

I et interaktionsstudie med raske frivillige blev kombinationen af ambrisentan og sildenafil undersøgt. Der sås ingen klinisk betydende effekt på farmakokinetikken for hverken ambrisentan eller sildenafil, og kombinationen blev tålt godt. Antallet af patienter, der fik ambrisentan og sildenafil samtidig i ARIES-E og AMB222, var henholdsvis 22 (5,7 %) og 17 (47 %). Der var ingen yderligere problemer med sikkerhed hos disse patienter.

Klinisk virkning ved kombination med tadalafil

For at vurdere virkningen af initial kombination af ambrisentan og tadalafil *vs.* monoterapi med enten ambrisentan eller tadalafil alene, blev der udført et randomiseret, dobbeltblindt, hændelsesdrevet fase 3 *outcome*-studie med aktiv komparator, (AMB112565/AMBITION) hos 500 behandlingsnaive PAH-patienter, der blev randomiseret 2:1:1. Ingen patienter fik placebo som monoterapi. Den primære analyse omfattede kombinationsgruppen *vs.* de puljede monoterapi-grupper. Der blev også foretaget supporterende sammenligninger af kombinationsbehandlingsgruppen *vs.* de individuelle monoterapi-grupper. Patienter med signifikant anæmi, væskeretention eller sjældne nethindesygdomme blev ekskluderet i henhold til investigators kriterier. Patienter med ALAT- og ASAT-værdier $> 2 \times \text{ULN}$ ved *baseline* blev også ekskluderet.

Ved *baseline* var 96 % af patienterne naive overfor enhver tidligere PAH-specifik behandling og mediantiden fra diagnose til inklusion i studiet var 22 dage. Patienterne blev initieret på 5 mg ambrisentan og 20 mg tadalafil og blev titreret op til 40 mg tadalafil ved uge 4 og 10 mg ambrisentan ved uge 8, medmindre der var tolerabilitetsproblemer. Den mediane dobbeltblindede behandlingsvarighed for kombinationsbehandling var længere end 1,5 år.

Det primære endepunkt var tiden til første tilfælde af klinisk behandlingssvigt, defineret som:

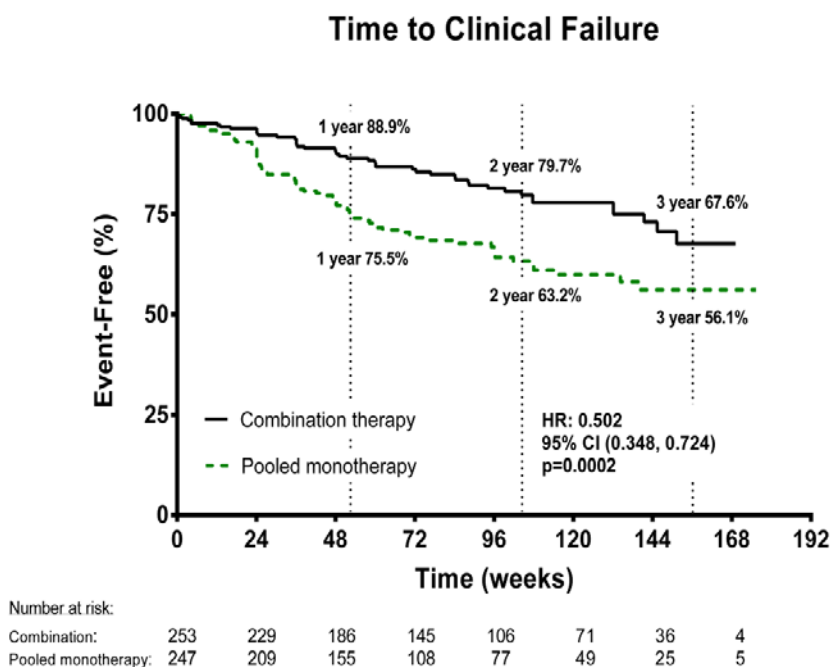
- død, eller
- hospitalsindlæggelse for forværring af PAH,
- sygdomsprogression;
- utilfredsstillende langvarigt klinisk respons.

Gennemsnitsalderen af alle patienter var 54 år (standardafvigelse 15; interval 18-75 år). Patienternes WHO-FC ved *baseline* var II (31 %) og III (69 %). Idiopatisk eller hereditær PAH var den mest almindelige ætiologi i studiepopulationen (56 %), efterfulgt af PAH som følge af bindevævssygdomme (37 %), PAH associeret med lægemidler og toksiner (3 %), korrigeret simpel kongenital hjertesygdom (2 %) og hiv (2 %). Patienter med WHO-FC II og III havde en gennemsnitlig 6MWD på 353 m ved *baseline*.

Outcome endepunkter

Kombinationsbehandling resulterede i en 50 % reduktion i risiko (*hazard ratio* [HR] 0,502; 95 % CI: 0,348 til 0,724; $p=0,0002$) for det sammensatte endepunkt for klinisk behandlingssvigt inden det afsluttende vurderingsbesøg, ved sammenligning med den puljede monoterapi-gruppe (figur 1 og tabel 1). Behandlingseffekten blev drevet af en reduktion på 63 % i hospitalsindlæggelser ved kombinationsbehandling, der blev opnået tidligt, og som blev fastholdt. Virkningen af kombinationsbehandling på det primære endepunkt var konsistent ved sammenligning med de individuelle monoterapi-grupper og over subgrupper med alder, etnisk oprindelse, geografisk oprindelse, ætiologi (IPAH/hPAH og PAH-CTD). Virkningen var signifikant for både FC II- og FC III-patienter.

Figur 1



Tabel 1

	Ambrisentan + tadalafil (N=253)	Monoterapi puljede (N=247)	Ambrisentan- monoterapi (N=126)	Tadalafil- monoterapi (N=121)
Varighed til første hændelse af klinisk behandlingssvigt (evalueret)				
Klinisk behandlingssvigt, antal (%)	46 (18 %)	77 (31 %)	43 (34 %)	34 (28 %)
<i>Hazard ratio</i> (95 % CI)		0,502 (0,348 – 0,724)	0,477 (0,314 – 0,723)	0,528 (0,338 – 0,827)
P-værdi, Log-rank test		0,0002	0,0004	0,0045
Komponent som første hændelse af klinisk behandlingssvigt (evalueret)				
Død (alle årsager)	9 (4 %)	8 (3 %)	2 (2 %)	6 (5 %)
Hospitalsindlæggelse for forværret PAH	10 (4 %)	30 (12 %)	18 (14 %)	12 (10 %)
Sygdomsprogression	10 (4 %)	16 (6 %)	12 (10 %)	4 (3 %)
<u>Utilfredsstillende langvarigt klinisk respons</u>	17 (7 %)	23 (9 %)	11 (9 %)	12 (10 %)
Varighed til første hospitalsindlæggelse for forværret PAH (evalueret)				
Første hospitalsindlæggelse, antal (%)	19 (8 %)	44 (18 %)	27 (21 %)	17 (14 %)
<i>Hazard ratio</i> (95 % CI)		0,372	0,323	0,442
P-værdi, Log-rank test		0,0002	<0,0001	0,0124

Sekundære endepunkter

Sekundære endepunkter testet:

Tabel 2

Sekundære endepunkter (ændring fra <i>baseline</i> til uge 24)	Ambrisentan + tadalafil	Monoterapi puljede	Difference og konfidensinterval	p-værdi
NT-proBNP (N-terminal pro B-type natriuretisk peptid) (% reduktion)	-67,2	-50,4	% difference -33,8; 95 % CI: -44,8 – -20,7	p<0,0001
% forsøgspersoner, som opnåede tilfredsstillende klinisk respons ved uge 24	39	29	Odds ratio 1,56; 95 % CI: 1,05 – 2,32	p=0,026
6MWD (m, median ændring)	49,0	23,8	22,75m; 95 % CI: 12,00 – 33,50	p<0,0001

Idiopatisk pulmonal fibrose

Der har været udført et studie med 492 patienter (ambrisentan n = 329, placebo n = 163) med idiopatisk pulmonal fibrose (IPF), hvoraf 11 % havde sekundær pulmonal hypertension (WHO-gruppe 3). Studiet blev imidlertid stoppet tidligt, efter at det blev fastslået, at studiet ikke kunne nå det primære endepunkt for effekt (ARTEMIS-IPF studie). 90 tilfælde (27 %) af IPF-progression (inklusive respiratorisk betingede hospitalsindlæggelser) eller død blev set i ambrisentan-gruppen sammenlignet med 28 tilfælde (17 %) i placebo-gruppen. Ambrisentan er derfor kontraindiceret hos patienter med IPF med eller uden sekundær pulmonal hypertension (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

AMB112529 studie

Sikkerheden og tolerabilitet af ambrisentan en gang dagligt i 24 uger blev evalueret i et ublindt, ukontrolleret studie hos 41 pædiatriske patienter med PAH i alderen 8 til under 18 år (median: 13 år). Ætiologien af PAH var idiopatisk (n = 26; 63%), vedvarende medfødt PAH på trods af kirurgisk reparation (n = 11; 27%), sekundær til bindevævssygdom (n=1; 2%), eller arvelig (n=3; 7,3%). Blandt de 11 forsøgspersoner med medfødt hjertesygdom, havde 9 ventrikulære septumdefekter, 2 havde atriaseptumdefekter og 1 havde en persisterende ductus arteriosus. Patienterne var WHO-funktionsklasse II (n = 32; 78%) eller klasse III (n = 9; 22%) ved studie start.. Ved studiets start blev patienter behandlet med PAH-lægemidler (hyppigst PDE5i monoterapi [n = 18; 44%], PDE5i og prostanoid kombinationsbehandling [n = 8; 20%]) eller prostanoid monoterapi [n = 1; 2%], og de fortsatte deres PAH-behandling under studiet. Patienterne blev opdelt i to dosisgrupper: ambrisentan en gang dagligt 2,5 mg eller 5 mg (lav dosis, n = 21) og ambrisentan en gang dagligt 2,5 mg eller 5 mg titreret til 5 mg, 7,5 mg eller 10 mg baseret på kropsvægt (høj dosis, n = 20). I alt 20 patienter fra begge dosisgrupper blev titreret ved 2 uger baseret på klinisk respons og tolerabilitet; 37 patienter afsluttede studiet; 4 patienter trak sig ud af studiet.

Der blev ikke observeret nogen relation mellem størrelse af dosis og effekt, som målt ved en evt. øgning af arbejdskapaciteten (6MWD).

Den gennemsnitlige ændring fra baseline ved uge 24 i 6MWD for patienter i lav- og højdosisgrupperne med en måling ved baseline og efter 24 uger var +55,14 m (95% CI: 4,32 til 105,95) hos 18 patienter og +26,25 m (95 % CI: 4,59 til 57,09) hos henholdsvis 18 patienter. Den gennemsnitlige ændring fra baseline ved uge 24 i 6MWD for de 36 samlede patienter (begge doser samlet) var +40,69 m (95% CI: 12,08 til 69,31). Disse resultater var i overensstemmelse med dem, der blev observeret hos voksne. I uge 24 forblev 95% og 100% af patienterne i henholdsvis den lave- og høje dosisgruppe stabile (funktionel klasse uændret eller forbedret). Kaplan-Meier-begivenhedsfri overlevelses estimat for forværring af PAH (død [alle årsager], lungetransplantation eller hospitalsindlæggelse for PAH-forværring eller PAH-relateret forringelse) ved 24 uger var henholdsvis 86% og 85% i den lave og høje dosis gruppe.

Hæmodynamik blev målt hos 5 patienter (lavdosisgruppe). Den gennemsnitlige stigning i hjerteindeks fra *baseline* var +0,94 L / min / m², det gennemsnitlige fald i det gennemsnitlige pulmonale arterielle tryk var -2,2 mmHg, og det gennemsnitlige fald i PVR var -277 dyn s/cm⁵ (-3,46 mmHg / L / min).

Hos pædiatriske patienter med PAH, der fik ambrisentan i 24 uger, var det geometriske gennemsnitlige fald fra *baseline* i NT-pro-BNP 31% i lavdosisgruppen (2,5 og 5 mg) og 28% i højdosisgruppen (5, 7,5 og 10 mg).

AMB112588 undersøgelse

Langsigtede data blev genereret fra 38 af de 41 patienter, der blev behandlet med ambrisentan i det 24-ugers randomiserede studie. Den gennemsnitlige varighed af eksponering for behandling med ambrisentan var 3,4 ± 1,8 år (op til 6,4 år), hvor 63% af patienterne blev behandlet i mindst 3 år og 42% i mindst 4 år. Patienter kunne modtage yderligere PAH-behandling efter behov i den åbne udvidelse. Størstedelen af patienterne blev diagnosticeret med idiopatisk eller arvelig PAH (68%).

Samlet set forblev 46% af patienterne i WHO funktionel klasse II. Kaplan-Meier-estimer for overlevelse var henholdsvis 94,42% og 90,64% 3 og 4 år efter start af behandlingen. På samme tidspunkter forblev 77,09% og 73,24% af patienterne fri for PAH-forværring, hvor forværring blev defineret som død (alle årsager), at komme på venteliste til lungetransplantation eller atrielt septostomi, eller PAH-forringelse der førte til hospitalsindlæggelse, ændring i dosis af ambrisentan, tilføjelse af eller dosisændring af eksisterende midler specifikt mod PAH, forværring i WHO funktionel klasse; fald i 6MWD eller tegn/symptomer på højresidig hjertesvigt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Ambrisentan absorberes hurtigt hos mennesker. Efter oral administration ses maksimal plasmakoncentration (C_{max}) af ambrisentan typisk ca. 1,5 timer efter indgift ved både faste og sammen med mad. C_{max} og arealet under plasmakoncentrations-tidskurven (AUC) stiger dosisproportionalt over hele det terapeutiske interval. *Steady state* nås generelt efter 4 dage med gentagen dosering.

Et studie af fødens påvirkning med raske frivillige, som fik ambrisentan under henholdsvis faste og sammen med mad med højt fedtindhold, viste, at C_{max} faldt 12 %, mens AUC var uændret. Dette fald i peak-koncentration er ikke klinisk signifikant, og ambrisentan kan derfor tages med eller uden mad.

Fordeling

Ambrisentan er stærkt bundet til plasmaprotein. *In vitro*-plasmaproteinbindingen for ambrisentan var gennemsnitligt 98,8 % og uafhængig af koncentrationen i intervallet 0,2 - 20 mikrogram/ml. Ambrisentan bindes primært til albumin (96,5 %) og i mindre grad til alfa₁-syre glykoprotein.

Fordelingen af ambrisentan i de røde blodlegemer er lav med et middel forhold mellem blod og plasma på henholdsvis 0,57 og 0,61 hos mænd og kvinder.

Biotransformation

Ambrisentan er et non-sulfonamid (propionsyre) ERA.

Ambrisentan bliver glukuronideret via adskillige UGT-isoenzymer (UGT1A9S, UGT2B7S og UGT1A3S), og derved dannes ambrisentan-glukuronid (13 %). Ambrisentan gennemgår også oxidativ metabolisme hovedsagelig vha CYP3A4 og i mindre grad CYP3A5 og CYP2C19. Herved dannes 4-hydroxymetyl-ambrisentan (21 %) som yderligere glukuronideres til 4-hydroxymetyl-ambrisentan-glukuronid (5 %). Bindingsaffiniteten til den menneskelige endotelin-receptor er 65 gange mindre for 4-hydroxyetyl-ambrisentan end for ambrisentan. 4-hydroxymetyl-ambrisentan forventes derfor ikke at bidrage til den farmakologiske aktivitet for ambrisentan i de koncentrationer, der ses i plasma (ca. 4 % i forhold til oprindelig ambrisentan).

In vitro data indikerer, at amtrisentan ved 300 μ M resulterede i mindre end 50 % hæmning af UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (op til 30 %) eller af CYP-enzymene 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 (op til 25 %). *In vitro* har ambrisentan ingen hæmmende effekt på humane transportører ved klinisk relevante koncentrationer, herunder Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 og NTCP. Endvidere inducerede ambrisentan ikke ekspresion af MRP2, P-gp eller BSEP i rotte-hepatocytter. Samlet set antyder *in vitro* data, at ambrisentan ikke kan forventes at have en effekt på UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 eller CYP-enzymene 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 eller transport via BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 eller NTCP ved klinisk relevante koncentrationer (plasma- C_{max} op til 3,2 μ M).

Virkingen af *steady state* ambrisentan (10 mg en gang daglig) på farmakokinetikken og farmakodynamikken af en enkelt dosis warfarin (25 mg) (målt vha. PT og INR) blev undersøgt hos 20 raske frivillige. Ambrisentan havde ikke nogen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken eller farmako-

dynamikken for warfarin. På samme måde påvirker samtidig administration af warfarin ikke farmakokinetikken af ambrisentan (se pkt. 4.5).

Virkingen af 7 dages indgift af sildenafil (20 mg tre gange daglig) på farmakokinetikken af en enkelt dosis ambrisentan, og virkingen af 7 dages indgift af ambrisentan (10 mg en gang daglig) på farmakokinetikken ved en enkelt dosis sildenafil blev undersøgt hos 19 raske frivillige. Med undtagelse af en 13 % stigning i C_{\max} for sildenafil efter samtidig administration af ambrisentan var der ikke ændringer i de farmakokinetiske parametre for hverken sildenafil, N-desmetyl-sildenafil eller ambrisentan. Den lette stigning i C_{\max} for sildenafil anses ikke for klinisk relevant (se pkt. 4.5).

Virkingen af ambrisentan ved *steady state* (10 mg en gang daglig) på farmakokinetikken af en enkeltdosis tadalafil, og virkingen af tadalafil ved *steady state* (40 mg en gang daglig) på farmakokinetikken ved en enkeltdosis ambrisentan blev undersøgt hos 23 raske frivillige. Ambrisentan havde ikke nogen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken af tadalafil. På samme måde påvirker samtidig administration af tadalafil ikke farmakokinetikken af ambrisentan (se pkt. 4.5).

Virkingen af gentagne doser ketoconazol (400 mg en gang daglig) på farmakokinetikken af en enkelt 10 mg dosis ambrisentan blev undersøgt hos 16 raske frivillige. Eksponeringen af ambrisentan blev målt vha. $AUC_{(0-\infty)}$ og C_{\max} og der sås en stigning på henholdsvis 35 % og 20 %. Denne ændring i eksponering forventes ikke at have klinisk relevans, og ambrisentan kan derfor administreres samtidigt med ketoconazol.

Virkingen af gentagen indgift af ciclosporin (100 - 150 mg to gange daglig) på *steady state*-farmakokinetikken af ambrisentan (5 mg daglig) og virkingen af gentagen indgift af ambrisentan (5 mg daglig) på *steady state*-farmakokinetikken af ciclosporin (100 - 150 mg to gange daglig) blev undersøgt hos raske voksne. C_{\max} og $AUC_{(0-t)}$ for ambrisentan blev forøget (henholdsvis 48 % og 121 %) ved samtidig administration af flere doser ciclosporin. Baseret på disse ændringer, ved samtidig administration med ciclosporin, skal doseringen af ambrisentan hos voksne eller pædiatriske patienter som vejer ≥ 50 kg begrænses til 5 mg daglig; hos pædiatriske patienter som vejer ≥ 20 to < 50 kg, bør dosis begrænses til 2,5 mg dagligt (se pkt. 4.2). Administration af flere doser ambrisentan har imidlertid ingen klinisk relevant virkning på ciclosporin eksponering og dosisjustering af ciclosporin er ikke påkrævet.

Virkingen på *steady state*-farmakokinetikken af ambrisentan (10 mg en gang daglig) efter akut og gentagne doser rifampicin (600 mg en gang daglig) er undersøgt hos raske frivillige personer. Efter initiale doser rifampicin er der set en forbigående forøgelse af ambrisentan $AUC_{(0-\tau)}$ (121 % og 116 % efter henholdsvis første og anden dosis rifampicin), formodentlig forårsaget af en rifampicin-medieret OATP-hæmning. Efter administration af adskillige doser rifampicin var der dog ingen klinisk relevant virkning på ambrisentan-eksponeringen på dag 8. Patienter, som er i ambrisentanbehandling skal nøje overvåges, når behandling med rifampicin påbegyndes (se pkt. 4.4 og 4.5).

Virkingen af gentagen indgift af ambrisentan (10 mg) på farmakokinetikken af enkeltdoser digoxin blev undersøgt hos 15 raske frivillige. Adskillige doser ambrisentan resulterede i lette stigninger i digoxin AUC_{0-last} og lavpunktsskoncentrationer, samt en 29 % stigning i digoxin C_{\max} . Stigningen i digoxin-eksponering set ved multiple doser ambrisentan anses ikke for klinisk relevant, og der kræves ingen dosisjustering af digoxin (se pkt. 4.5).

Virkingen af 12 dages behandling med ambrisentan (10 mg en gang daglig) på farmakokinetikken af en enkeltdosis oral antikonceptionsmiddel indeholdende ethinylestradiol (35 μ g) og norethindron (1 mg) blev undersøgt hos raske frivillige kvinder. C_{\max} og $AUC_{(0-\infty)}$ var let nedsat for ethinylestradiol (hhv. 8 % og 4 %) og let forøget for norethindron (hhv. 13 % og 14 %). Disse ændringer i eksponering af ethinylestradiol eller norethindron var små og vil sandsynligvis ikke være klinisk signifikant (se pkt. 4.5).

Elimination

Ambrisentan og dets metabolitter udskilles primært med galden efter levermetabolisme og/eller anden stofskifte. Efter peroral indgift genfindes ca. 22 % af den indgivne dosis i urinen, hvoraf 3,3 % er uændret ambrisentan. Plasmaeliminationens halveringstid hos mennesker varierer fra 13,6 til 16,5 timer.

Særlige populationer

Voksen population (køn, alder)

Ud fra resultaterne fra en populationsfarmakokinetisk analyse med raske frivillige og patienter med PAH var farmakokinetikken for ambrisentan ikke signifikant påvirket af køn og alder (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Der er begrænsede farmakokinetiske data tilgængelige for den pædiatriske population. Farmakokinetikken blev undersøgt hos pædiatriske forsøgspersoner i alderen af 8 til under 18 år i et enkelt klinisk studie (AMB112529).

Farmakokinetikken af ambrisentan efter oral administration hos patienter i alderen 8 til under 18 år med PAH var stort set i overensstemmelse med den voksne farmakokinetik når der tages højde for kropsvægt. Mulige pædiatriske eksponeringer ved steady state (AUC_{ss}) blev beregnet ud fra en model for de lave doser og høje doser for alle vægtgrupper og lå alle inden for henholdsvis 5. og 95. percentilerne af den historiske eksponering for voksne ved henholdsvis lav (5 mg) eller høj dosis (10 mg).

Nedsat nyrefunktion

Ambrisentan metaboliseres eller udskilles ikke i signifikant grad via nyrene. En populationsfarmakokinetisk analyse viste, at kreatininclearance er en statistisk signifikant kovariant, der påvirker den perorale clearance af ambrisentan. Men størrelsesordenen i faldet i oral clearance er beskeden (20 - 40 % hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion), og det er derfor usandsynligt, at det har nogen klinisk relevans. Der skal dog udvises forsigtighed ved behandling af patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Ambrisentans primære metaboliseringsvej er via glukuronidering og oxidation med efterfølgende udskillelse i galden, og det forventes, at nedsat leverfunktion kan øge eksponeringen (C_{max} og AUC) af ambrisentan. En populationsfarmakokinetisk analyse viste, at den orale clearance falder som funktion af stigende bilirubin-niveauer. Størrelsesordenen af virkningen af bilirubin er dog beskeden (sammenlignet med den typiske patient med en bilirubin på 0,6 mg/dl ville en patient med en forhøjet bilirubin på 4,5 mg/dl have ca. 30 % lavere oral clearance af ambrisentan). Ambrisentans farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion (med eller uden cirrose). Ambrisentan må derfor ikke indledes hos patienter med svært nedsat leverfunktion eller med klinisk signifikant forhøjede niveauer af leveraminotransferaser ($> 3 \times$ ULN) (se pkt. 4.3 og 4.4).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Pga. ERA-klassens primære farmakologiske virkning kan en enkelt stor dosis af ambrisentan (dvs. en overdosis) sænke blodtrykket og muligvis forårsage hypotension og symptomer relateret til vasodilatation.

Det er ikke vist, at ambrisentan hæmmer galdesyretransporten eller er åbenlyst hepatotoksisk

Efter kronisk administration er der set inflammation og ændringer i næsehulens epitel, hos gnavere ved eksponeringer under det terapeutiske niveau hos mennesker. Hos hunde sås lette inflammatoriske reaktioner efter kroniske, høje doser ambrisentan ved eksponeringer på mere end 20 gange mere end hos patienter.

Næsebenschyperplasi af siben er set i næsehulen hos rotter, der var blevet behandlet med ambrisentan ved eksponeringer på 3 gange det kliniske AUC. Næsebenschyperplasi er ikke set efter administration af ambrisentan til mus og hunde. Hos rotter er hyperplasi af siben en anerkendt reaktion på nasal inflammation ud fra erfaring med andre stoffer.

Ambrisentan var klastogent ved test med høje koncentrationer i pattedyrsceller *in vitro*. Der sås ingen tegn på mutagen eller genotoksisk virkning ved ambrisentan i bakterier eller i to *in vivo*-gnaverstudier.

To års orale studier hos rotter og mus fandt ingen evidens for karcinogent potentiale. Der sås en lille stigning i fibroadenomer i brystet, en benign tumor, men kun hos hanrotter, som havde fået den højeste dosis. Systemisk eksponering for denne dosis ambrisentan (baseret på *steady state* AUC) til hanrotter var 6-dobbelt i forhold til, hvad der blev set efter den kliniske dosis 10 mg/dag.

Testikelatrofi, som lejlighedsvis er forbundet med aspermi, sås efter orale, gentagne dosis-toksicitets- og fertilitetsstudier med hanrotter og -mus uden sikkerhedsmargin. Testikelændringer var ikke helt normaliseret i de vurderede perioder uden indgift. Men der sås ingen testikelændringer i hundestudier med op til 39 ugers varighed ved en eksponering, der var 35 gange det til mennesker ud fra AUC. Der sås ingen effekt på sædmotiliteten hos hanrotter ved nogen af de testede ambrisentandoser (op til 300 mg/kg/dag). Der blev set en lille reduktion (< 10 %) i procenten af morfologisk normal sperm ved 300 mg/kg/dag, men ikke ved 100 mg/kg/dag (> 9 gange klinisk eksponering ved 10 mg/dag). Ambrisentans virkning på fertiliteten hos mænd kendes ikke.

Det er vist, at ambrisentan er teratogent hos rotter og kaniner. Abnormiteter i underkæbe, tunge og/eller gane sås ved alle testede doser. Desuden viste rottestudiet en øget forekomst af interventrikulære septumdefekter, defekter i kroppens centrale kar, abnormiteter i thyroidea og thymus, abnorm forbening af basisphenoid-knoglen samt forekomst af umbilikalarterien på venstre side af urinblæren i stedet for på højre side. Der er mistanke om, at alle ERA er teratogene.

Indgift af ambrisentan til hunrotter fra sidst i graviditeten til og med amningen forårsagede bivirkninger på moderens adfærd, nedsat overlevelse hos afkommet og nedsættelse af reproduktionsevnen hos afkommet (med observation af små testikler ved obduktion) ved eksponering på 3 gange AUC ved den maksimalt anbefalede dosis til mennesker.

Hos unge rotter, som fik administreret ambrisentan oralt en gang dagligt på dag 7 til 26, 36 eller 62 efter fødslen (svarende til spædbørn til de sene ungdomsår i mennesker), forekom et fald i hjernevægt (-3 % til -8 %) uden morfologiske eller neurobehaviorale ændringer, efter at åndedrætslyd, apnø og hypoxi blev observeret. Dette forekom, ved AUC niveauer, der var 1,8 til 7 gange højere end den humane pædiatriske eksponering ved 10 mg. I et andet studie, hvor 5 uger gamle rotter (svarende til en alder på ca. 8 år hos mennesker) blev behandlet, blev reduktionen af hjernevægten kun observeret ved meget høje doser og kun hos hanner. Tilgængelige ikke-kliniske data kan ikke forklare den kliniske relevans af dette fund hos børn yngre end 8 år.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Volibris 2,5 mg filmovertrukne tabletter

Polyvinylalkohol
Talcum
Titandioxid (E171)
Macrogol
Lecithin (soja) (E322)

Volibris 5 mg og 10 mg filmovertrukne tabletter

Polyvinylalkohol
Talcum
Titandioxid (E171)
Macrogol
Lecithin (soja) (E322)
Allura red AC aluminium lake

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Volibris 2,5 mg filmovertrukne tabletter

2 år

Volibris 5 mg og 10 mg filmovertrukne tabletter

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Volibris 2,5 mg filmovertrukne tabletter

Uigennemsigtige, hvide højdensitetspolyethylen (HDPE) plastikbøtter med børnesikret lukning af polypropylen, med en polyethylenbeklædt induktionsvarmeforsegling. Plastikbøtterne indeholder 30 filmovertrukne tabletter.

Volibris 5 mg og 10 mg filmovertrukne tabletter

PVC/PVDC/aluminium-folie blisterpakninger.
Blisterpakninger med afrivelige enkelt dosisblister med 10x1 eller 30x1 filmovertrukne tabletter. Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Volibris 2,5 mg filmovertrukne tabletter
EU/1/08/451/005

Volibris 5 mg filmovertrukne tabletter
EU/1/08/451/001EU/1/08/451/002

Volibris 10 mg filmovertrukne tabletter
EU/1/08/451/003
EU/1/08/451/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. april 2008
Dato for seneste fornyelse: 14. januar 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om Volibris findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Forud for anvendelse af Volibris i hvert medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) blive enig med den relevante kompetente myndighed omkring indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmodaliteter og andre aspekter af programmet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle patienter, der forventes at anvende Volibris, i hvert medlemsland, hvor Volibris markedsføres, får udleveret følgende uddannelsesmateriale:

- Patientkort

Patientkortet skal indeholde følgende nøgleelementer:

- at Volibris er teratogent hos dyr
- at gravide kvinder ikke må tage Volibris
- at fertile kvinder skal anvende effektiv prævention
- behovet for månedlige graviditetstests
- behovet for regelmæssig overvågning af leverfunktionen, da Volibris kan forårsage leverskade.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

BEHOLDER ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Volibris 2,5 mg filmovertrukne tabletter
ambrisentan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 2,5 mg ambrisentan

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose, lecithin (soja) (E322). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukken tablet

30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE

ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/451/005

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

volibris 2,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BEHOLDER LABEL

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Volibris 2,5 mg filmovertrukne tabletter
ambrisentan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 2,5 mg ambrisentan

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose, lecithin (soja) (E322). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukken tablet

30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/451/005

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

volibris 2,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Volibris 5 mg filmovertrukne tabletter

ambrisentan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 5 mg ambrisentan

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose, lecithin (soja) (E322) og allura red AC aluminium lake (E129). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukken tablet

10x1 filmovertrukne tabletter.

30x1 filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/451/001 10 filmovertrukne tabletter

EU/1/08/451/002 30 filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

volibris 5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Volibris 5 mg tabletter

ambrisentan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
GSK (Ireland) Ltd

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Volibris 10 mg filmovertrukne tabletter

ambrisentan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 10 mg ambrisentan

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose, lecithin (soja) (E322) og allura red AC aluminium lake (E129). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukken tablet

10x1 filmovertrukne tabletter.

30x1 filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/451/003 10 filmovertrukne tabletter

EU/1/08/451/004 30 filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

volibris 10 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Volibris 10 mg tabletter

ambrisentan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
GSK (Ireland) Ltd

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Volibris 2,5 mg filmovertrukne tabletter

Volibris 5 mg filmovertrukne tabletter

Volibris 10 mg filmovertrukne tabletter

ambrisentan

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Volibris
3. Sådan skal du tage Volibris
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Volibris indeholder det aktive lægemiddelstof ambrisentan. Det tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes "andre antihypertensiva" (der bruges til behandling af forhøjet blodtryk).

Det bruges til at behandle pulmonal arteriel hypertension (PAH) hos voksne, unge og børn i alderen 8 år og derover. Ved PAH er blodtrykket forhøjet i de blodkar, der fører blodet fra hjertet til lungerne (lungearterierne). Disse blodkar er forsnævrede hos patienter med PAH, og hjertet skal derfor pumpe kraftigere for at få blod igennem. Dette medfører, at man føler sig træt, svimmel og har åndenød.

Volibris udvider blodkarrene til lungerne (lungearterierne) og gør det nemmere for hjertet at pumpe blod igennem. Dette sænker blodtrykket og lindrer symptomerne.

Volibris kan også anvendes i kombination med andre lægemidler, som anvendes til behandling af PAH.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Volibris

Tag ikke Volibris:

- hvis du er **allergisk** over for ambrisentan, soja eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6)
- **hvis du er gravid**, hvis du **planlægger at blive gravid**, eller hvis du **kunne blive gravid**, fordi du ikke bruger sikker prævention. Læs informationen under "Graviditet"
- hvis du **ammer**. Læs informationen under "Amning"
- hvis du **har en leversygdom**. Tal med lægen, som vil afgøre, om dette lægemiddel er egnet til dig
- hvis du har **arvæv i lungerne** af ukendt årsag (idiopatisk lungefibrose).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Volibris,:

- hvis du har problemer med leveren
- hvis du har blodmangel (nedsat antal røde blodlegemer)
- hvis du har hævede hænder, ankler eller fødder på grund af væske (*perifert ødem*)
- hvis du har en lungesygdom, hvor blodårerne i lungerne er blokeret (*pulmonal veno-okklusiv sygdom*).

→ **Lægen vil afgøre**, om Volibris er egnet til dig.

Det er nødvendigt, at du får taget regelmæssige blodprøver

Inden du starter behandling med Volibris, og regelmæssigt, mens du er i behandling med Volibris, vil lægen tage blodprøver for at undersøge:

- om du har blodmangel
- om din lever fungerer, som den skal.

→ Det er vigtigt, at du får taget disse blodprøver regelmæssigt, så længe du er i behandling med Volibris.

Følgende symptomer kan tyde på, at din lever muligvis ikke fungerer, som den skal:

- appetitmangel
- kvalme
- opkastning
- høj temperatur (feber)
- mavesmerter
- din hud eller det hvide i øjnene bliver gult (gulsot)
- mørkfarvet urin
- kløe.

Hvis du får nogen af disse symptomer:

→ **Fortæl det straks til lægen.**

Børn

Giv ikke dette lægemiddel til børn under 8 år, da sikkerheden og virkningen ikke er undersøgt i denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Volibris

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Hvis du begynder at tage medicin, som indeholder **ciclosporin** (medicin, som bruges efter en transplantation eller til behandling af psoriasis) vil lægen muligvis justere din dosis af Volibris.

Hvis du tager medicin indeholdende rifampicin (et antibiotikum, der bruges til behandling af alvorlige infektioner) vil lægen følge dig tæt, når du starter med at tage Volibris.

Hvis du tager anden medicin til behandling af PAH (f.eks. medicin indeholdende iloprost, epoprostenol eller sildenafil) kan det være nødvendigt, at lægen følger dig tæt.

→ **Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet**, hvis du tager nogen af disse typer medicin.

Graviditet

Volibris kan skade fostre, der er undfanget før, under eller lige efter behandlingen.

→ **Du skal bruge en sikker præventionsform, hvis der er mulighed for, at du kan blive gravid,** mens du er i behandling med Volibris. Tal med lægen om dette.

→ **Tag ikke Volibris, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid.**

→ **Du skal omgående kontakte lægen, hvis du bliver gravid eller har mistanke om, at du er gravid,** mens du er i behandling med Volibris.

Hvis du er kvinde og kan blive gravid, vil lægen bede dig tage en graviditetstest, inden du starter i behandlingen med Volibris og regelmæssigt, mens du er i behandling med denne medicin.

Amning

Det vides ikke, hvorvidt den aktive substans af Volibris kan udskilles i mælken.

→ **Du må ikke amme, mens du tager Volibris.** Tal med lægen om dette.

Frugtbarhed

Hvis du er mand og får Volibris, er der risiko for, at Volibris kan nedsætte dit sædtal. Tal med lægen, hvis du har spørgsmål eller bekymringer om dette.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Volibris kan give bivirkninger, såsom lavt blodtryk, svimmelhed og træthed (angivet i punkt 4), der kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Symptomerne fra din sygdom kan også påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

→ **Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du føler dig utilpas.**

Volibris indeholder lactose

Volibris-tabletter indeholder en lille mængde af en sukkerart, der hedder lactose. Hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter:

→ **Kontakt lægen,** inden du tager dette lægemiddel.

Volibris indeholder sojalecithin. Hvis du er allergisk over for soja, må du ikke tage Volibris (se punkt 2 "Tag ikke Volibris").

Volibris tabletter 5 mg og 10 mg indeholder et farvestof kaldet Allura Red AC (E129), som kan fremkalde allergiske reaktioner (se punkt 4).

Volibris indeholder natrium

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

3. Sådan skal du tage Volibris

Tag altid Volibris nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget Volibris skal du tage

Voksne

Den sædvanlige dosis af Volibris er en 5 mg tablet én gang daglig. Lægen kan beslutte at øge din dosis til 10 mg én gang daglig.

Hvis du tager medicin, som indeholder ciclosporin, må du ikke tage mere end én 5 mg Volibris-tablet daglig.

Unge og børn i alderen 8 år til under 18 år

Den sædvanlige dosis af Volibris	
Vægt på 35 kg eller mere	En 5 mg tablet, én gang daglig
Vægt på mindst 20 kg og mindre end 35 kg	En 2,5 mg tablet, én gang daglig

Lægen kan beslutte at øge din dosis. Det er vigtigt at børn overholder deres aftaler hos egen læge, da deres dosis skal justeres efter alder og vægtøgning.

Hvis lægemidlet tages i kombination med ciclosporin, skal dosis af Volibris for unge og børn under 50 kg reduceres til 2,5 mg én gang daglig, eller 5 mg én gang daglig, hvis de vejer 50 kg eller mere.

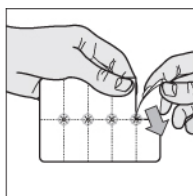
Sådan skal du tage Volibris

Det er bedst at tage tabletten på samme tidspunkt hver dag. Synk den hele tablet sammen med et glas vand. Du må ikke dele, knuse eller tygge tabletten. Volibris kan tages med eller uden mad.

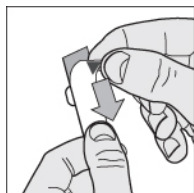
Sådan tages en tablet ud af blisterpakken (kun gældende for 5 mg og 10 mg tabletter)

Tabletterne er pakket i en speciel børnesikret pakning.

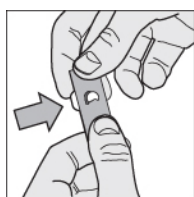
1. Udtag en tablet: Riv én blister af langs skæringslinjen.



2. Fjern det yderste lag: Begynd ved det farvede hjørne. Løft og træk det yderste lag på blisteren af.



3. Tryk tabletten ud: Tryk forsigtigt den ene ende af tabletten ud gennem folien.



Volibris 2,5 mg tabletter er pakket i en plastikbeholder og ikke en blisterpakke.

Hvis du har taget for meget Volibris

Hvis du tager for mange Volibris-tabletter, er der større risiko for, at du får bivirkninger, såsom hovedpine, ansigtsrødme, svimmelhed, kvalme eller lavt blodtryk, som kan forårsage svimmelhed.

→ **Spørg lægen eller apotekspersonalet til råds**, hvis du tager flere tabletter, end lægen har anvist.

Hvis du har glemt at tage Volibris

Hvis du glemmer at tage en dosis af Volibris, skal du tage tabletten, så snart du kommer i tanke om det. Fortsæt derefter som før.

→ **Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.**

Hvis du stopper med at tage Volibris

Volibris er en behandling, som du skal blive ved med at tage for at holde din PAH under kontrol.

→ **Stop ikke med at tage Volibris, medmindre du har aftalt det med lægen.**

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

→ **Kontakt lægen**, hvis du oplever nogle af disse bivirkninger:

Allergiske reaktioner

Dette er en almindelig bivirkning, der kan forekomme hos **op til 1 ud af 10** personer. Du kan få:

- udslæt, kløe eller hævelser (sædvanligvis af ansigtet, læberne, tungen eller halsen), som kan medføre åndedræts- eller synkebesvær.

Hævelser (væskeansamlinger), særligt i ankler og fødder.

Dette er en meget almindelig bivirkning, der kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10** personer.

Hjertesvigt

Dette skyldes, at hjertet ikke pumper tilstrækkeligt meget blod rundt i kroppen. Det er en almindelig bivirkning, der kan forekomme hos **op til 1 ud af 10** personer. Symptomer inkluderer:

- åndenød,
- ekstrem træthed
- hævede ankler og ben.

Nedsat antal røde blodlegemer (blodmangel)

Det er en meget almindelig bivirkning, der kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10** personer. I nogle tilfælde kan blodtransfusion være nødvendigt. Symptomer inkluderer:

- træthed og svaghed
- åndenød
- en generel følelse af utilpashed.

Lavt blodtryk (hypotension)

Det er en almindelig bivirkning, der kan forekomme hos **op til 1 ud af 10** personer. Symptomer inkluderer:

- svimmelhed.

→ **Fortæl det straks til lægen**, hvis du (eller dit barn) får nogen af de nævnte bivirkninger, eller hvis de opstår pludseligt, efter du har taget Volibris.

Det er vigtigt, at du får taget blodprøver regelmæssigt, for at undersøge, om du har blodmangel, og om din lever fungerer, som den skal. **Sørg for også at læse informationen i punkt 2** "Det er nødvendigt, at du får taget regelmæssige blodprøver" og "Følgende symptomer kan tyde på, at din lever muligvis ikke fungerer, som den skal".

Andre bivirkninger

Meget almindelige (kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10** personer):

- hovedpine
- svimmelhed
- hjertebanken (hurtige eller uregelmæssige hjerteslag)
- vejrtrækningsbesvær der forværres kort efter behandlingsstart med Volibris
- løbende eller stoppet næse, tilstoppede bihuler eller smerter i bihulerne
- kvalme
- diarré
- træthed.

I kombination med tadalafil (et andet lægemiddel til behandling af PAH)

I tillæg til ovenstående:

- hudrødme
- opkastning
- smerter eller ubehag i brystet.

Almindelige (kan forekomme hos **op til 1 ud af 10** personer):

- sløret syn eller andre synsforstyrrelser
- besvimelse
- blodprøver, der viser unormal leverfunktion
- løbende næse
- forstoppelse
- mavesmerter
- smerter eller ubehag i brystet
- hudrødme
- opkastning
- kraftsløshed
- næseblod
- udslæt.

I kombination med tadalafil

I tillæg til ovenstående, med undtagelse af blodprøver, der viser unormal leverfunktion: ringen for ørerne (*tinnitus*)

Ikke almindelige (kan forekomme hos **op til 1 ud af 100** personer):

- leverskade
- leverbetændelse forårsaget af kroppens eget immunforsvar (*autoimmun hepatitis*).

I kombination med tadalafil

- pludseligt høretab

Bivirkninger hos børn og unge

Disse forventes at være ensartede med bivirkningerne beskrevet for voksne ovenfor.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP.

Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Volibris indeholder:

Aktivt stof: ambrisentan

Hver filmovertrukket tablet indeholder 2,5 mg, 5 mg eller 10 mg ambrisentan.

For 2,5 mg tabletter:

Øvrige indholdsstoffer: Lactosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, croscarmellosenatrium, magnesiumstearat, polyvinylalkohol, talcum, titandioxid (E171), macrogol, lecithin (soja) (E322).

For 5 mg og 10 mg tabletter:

Øvrige indholdsstoffer: Lactosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, croscarmellosenatrium, magnesiumstearat, polyvinylalkohol, talcum, titandioxid (E171), macrogol, lecithin (soja) (E322) og allura Red AC (E129).

Udseende og pakningsstørrelser

Volibris 2,5 mg filmovertrukket tablet (tablet) er en hvid, 7 mm rund, konveks tablet, der er præget "GS" på den ene side og "K11" på den anden.

Volibris 5 mg filmovertrukket tablet (tablet) er en svag pink, 6,6 mm firkantet, konveks tablet, der er præget "GS" på den ene side og "K2C" på den anden.

Volibris 10 mg filmovertrukket tablet (tablet) er en mørk pink, 9,8 mm × 4,9 mm oval, konveks tablet, der er præget "GS" på den ene side og "KE3" på den anden.

Volibris 2,5 mg filmovertrukne tabletter fås i en plastikbeholder. Hver beholder indeholder 30 tabletter.

Volibris 5 mg og 10 mg filmovertrukne tabletter fås i blisterpakninger med afrivelige enkelt-dosisblister med 10x1 eller 30x1 tabletter.

Alle pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Irland

Fremstiller

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12 Riverwalk,
Citywest Business Campus
Dublin 24,
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

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 (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
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 (Ireland) Limited
Tel: + 385 800787089

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) LimitedKft.
Tel.: + 36 1 225 530080088309

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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 (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.