

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Volibris 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Volibris 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Volibris 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Iga tablett sisaldab 5 mg ambrisentaani.

Volibris 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Iga tablett sisaldab 10 mg ambrisentaani.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Volibris 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Iga tablett sisaldab umbes 95 mg laktoosi (monohüdraadina), umbes 0,25 mg letsitiini (soja) (E322) ja umbes 0,11 mg värvainet Allura red AC Aluminium Lake (E129).

Volibris 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Iga tablett sisaldab umbes 90 mg laktoosi (monohüdraadina), umbes 0,25 mg letsitiini (soja) (E322) ja umbes 0,45 mg värvainet Allura red AC Aluminium Lake (E129).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Volibris 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Kahvatuurosa, nelinurkne, kumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükis "GS" ja teisel "K2C".

Volibris 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Tumeroosa, ovaalne, kumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükis "GS" ja teisel "KE3".

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Volibris on näidustatud WHO II-III funktsionaalse klassi pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) raviks täiskasvanud patsientidel, kaasa arvatud osana kombinatsioonravist (vt lõik 5.1). Efektiivsus on tõestatud idiopaatilise PAH (IPAH) ja sidekoehaigusega seotud PAH puhul.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama PAH ravis kogenud arst.

Annustamine

*Ambrisentaani monoterapia*

Volibris't tuleb manustada suu kaudu, alustades ravi annusega 5 mg üks kord ööpäevas, mida võib lähtuvalt kliinilisest ravivastusest ja taluvusest suurendada 10 mg-ni ööpäevas.

### *Ambrisentaan kombinatsioonis tadalafiiliga*

Kasutamisel kombinatsioonis tadalafiiliga tuleb Volibris'e annust tiitrida 10 mg-ni üks kord ööpäevas.

Uuringus AMBITION said patsiendid esimese 8 nädala jooksul 5 mg ambrisentaani ööpäevas, enne kui annust suurendati taluvusest lähtuvalt 10 mg-ni (vt lõik 5.1). Kasutamisel kombinatsioonis tadalafiiliga alustati ravi 5 mg ambrisentaani ja 20 mg tadalafiiliga. Sõltuvalt taluvusest suurendati tadalafiili annust 4 nädala möödudes 40 mg-ni ja ambrisentaani annust 8 nädala möödudes 10 mg-ni. Selle saavutas enam kui 90% patsientidest. Sõltuvalt taluvusest võidi annuseid ka vähendada.

Piiratud andmed näitavad, et ambrisentaanravi järsk lõpetamine ei ole seotud PAH halvenemisega tagasilöögifenomenina.

Koos tsüklosporiin A-ga manustamisel peab ambrisentaani annus piirduma 5 mg-ga üks kord ööpäevas ning patsienti tuleb hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

### Patsientide erigrupid

#### Eakad patsiendid

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole vaja annust muuta (vt lõik 5.2).

#### Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens <30 ml/min) isikutel on ambrisentaani kasutamiskogemus vähene; nende patsientide puhul peab olema ettevaatlik ravi alustamisel ning eriti ambrisentaani annuse suurendamisel 10 mg-ni.

#### Maksakahjustusega patsiendid

Maksakahjustusega (tsirroosiga või ilma) patsientidel ei ole ambrisentaani kasutamist uuritud. Kuna ambrisentaani metabolism toimub peamiselt glükuronidatsiooni ja oksüdatsiooni teel, millele järgneb eritumine sapiga, võib maksakahjustuse korral oodata ambrisentaani eksootsiooni ( $C_{max}$  ja AUC) suurenemist. Seetõttu ei tohi ambrisentaanravi alustada patsientidel, kellel esineb raske maksakahjustus või maksa aminotransferaaside aktiivsuse kliiniliselt oluline suurenemine (üle 3 korra normivahemiku ülempiirist (>3xULN); vt lõigud 4.3 ja 4.4).

### Lapsed

Ambrisentaani ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Kliinilised andmed puuduvad (noorloomadelt saadud andmed vt lõik 5.3).

### Manustamisviis

Tablett soovitatakse neelata tervelt ning ravimit võib manustada koos toiduga või ilma. Tabletti ei ole soovitatav poolitada, purustada ega närida.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine, soja või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Rasedus (vt lõik 4.6).

Fertiilses eas naised, kes ei kasuta usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Imetamine (vt lõik 4.6).

Raske maksakahjustus (tsirroosiga või ilma) (vt lõik 4.2).

Maksaensüümide (aspartaataminotransferaasi (ASAT) ja/võialaniinaminotransferaasi (ALAT)) algväärtused  $>3 \times \text{ULN}$  (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Idiopaatiline kopsufibroos (IKF) koos sekundaarse pulmonaalhüpertensiooniga või ilma (vt lõik 5.1).

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Ambrisentaani ei ole uuritud piisaval arvul patsientidel, et kindlaks teha riski ja kasu suhet WHO I funktsionaalse klassi PAH korral.

Ambrisentaani efektiivsus monoterapiana ei ole kindlaks tehtud WHO IV funktsionaalse klassi PAH patsientidel. Kliinilise seisundi halvenemisel tuleb kaaluda haiguse raske staadiumi korral soovitatavat ravi (nt epoprostenool).

##### Maksafunktsioon

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga on seostatud maksafunktsiooni häireid. Ambrisentaani kasutamisel on täheldatud autoimmuunse hepatiidi juhtumeid, sh on võimalik olemasoleva autoimmuunse hepatiidi ägenemine, maksakahjustus ja raviga võimalikult seotud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Seetõttu tuleb enne ambrisentaaniga ravi alustamist hinnata maksaensüümide (ALAT ja ASAT) aktiivsust ja ravi ei tohi alustada patsientidel, kellel on ALAT ja/või ASAT algväärtused üle 3 korra kõrgemad normivahemiku ülempiirist ( $>3 \times \text{ULN}$ ) (vt lõik 4.3).

Patsientidel on soovitatav jälgida maksakahjustuse nähtude ilmnemist ja igakuine ALAT ja ASAT aktiivsuse määramine. Kui patsiendil tekib püsiv ebaselge põhjusega kliiniliselt oluline ALAT ja/või ASAT aktiivsuse suurenemine või kui ALAT ja/või ASAT aktiivsuse suurenemisega kaasnevad maksakahjustused sümptomid (nt ikterus), tuleb ravi ambrisentaaniga lõpetada.

Patsientidel, kellel puuduvad maksakahjustuse kliinilised sümptomid või ikterus, võib pärast maksaensüümide aktiivsuse normaliseerumist kaaluda ambrisentaanravi taasalustamist. Soovitatav on nõu pidada maksahaiguste ravile spetsialiseerunud arstiga.

##### Hemoglobiinisaldus

Endoteliini retseptori antagonistide (ERA-d), sh ambrisentaani on seostatud hemoglobiini kontsentratsiooni ja hematokriti langusega. Enamik neist langustest avastati esimese 4 ravinädala jooksul ning seejärel hemoglobiinisaldus üldjuhul stabiliseerus. Hemoglobiini kontsentratsiooni keskmine langus algväärtusega võrreldes (vahemikus 0,9...1,2 g/dl) püsis olulise III faasi kliinilise uuringu pikaajalises avatud jätku-uuringus kuni 4 aastat pärast ambrisentaan-ravi lõppu. Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud vereülekannet vajavatest aneemia juhtudest (vt lõik 4.8).

Kliiniliselt olulise aneemiaga patsientidel ei soovitata ambrisentaanravi alustada. Soovitatav on hemoglobiini ja/või hematokriti määramine ambrisentaanravi ajal, näiteks 1 kuu ja 3 kuu möödudes ning seejärel regulaarselt vastavalt kliinilisele praktikale. Kui täheldatakse hemoglobiini või hematokriti kliiniliselt olulist langust ning muud põhjused on välistatud, tuleb kaaluda annuse vähendamist või ravi katkestamist. Ambrisentaani kasutamisel kombinatsioonis talafafiiliga suurenes aneemia esinemissagedus (kõrvaltoime esinemissagedus 15%) võrreldes ambrisentaani ja talafafiili monoterapiaga puhul täheldatud aneemia esinemissagedusega (vastavalt 7% ja 11%).

##### Vedelikupeetus

ERAd (sh ambrisentaani) kasutamisel on täheldatud perifeersete tursete teket. Enamik ambrisentaani kliinilistes uuringutes täheldatud perifeerseid turseid olid kerge või keskmise raskusega, kuigi neid võib esineda suurema esinemissageduse ja raskusega  $\geq 65$ -aastastel patsientidel. Lühiajalistes kliinilistes uuringutes kirjeldati perifeerseid turseid sagedamini 10 mg ambrisentaani kasutamisel (vt lõik 4.8).

Müügiletuleku järgselt on saadud teateid esimestel ravinädalatel ilmnenud vedelikupeetusest, mis mõnedel juhtudel on vajanud diureetikumi kasutamist või haiglaravi vedelikutasakaalu taastamiseks või dekompenseeritud südamepuudulikkuse raviks. Kui patsiendil on olemasolev vedeliku ülekoormus, tuleb see korrigeerida kliiniliselt sobival viisil enne ambrisentaaniga ravi alustamist.

Kui ambrisentaanravi ajal tekib kliiniliselt oluline vedelikupeetus koos sellega seotud kehakaalu suurenemisega või ilma, tuleb teha täiendavad uuringud põhjuse kindlaks tegemiseks (ambrisentaan või kaasuv südamepuudulikkus) ning hinnata võimalikku vajadust spetsiifilise ravi või ambrisentaanravi lõpetamise järele. Ambrisentaani kasutamisel kombinatsioonis tadalafiiliga suurenes perifeersete tursete esinemissagedus (kõrvaltoime esinemissagedus 45%) võrreldes ambrisentaani ja tadalafiili monoterapiaga puhul täheldatud perifeersete tursete esinemissagedusega (vastavalt 38% ja 28%). Perifeersete tursete esinemus oli suurim esimesel kuul pärast ravi alustamist.

#### Fertiilses eas naised

Volibris-ravi tohib fertiilses eas naistel alustada ainult juhul, kui ravieelne rasedustest on andnud negatiivse vastuse ja kasutatakse usaldusväärset rasestumisvastast meetodit. Kahtluse korral, millist rasestumisvastast meetodit vastavale patsiendile soovitada, tuleks kaaluda konsulteerimist günekoloogiga. Ambrisentaanravi ajal soovitatakse teha igakuine rasedustest (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

#### Pulmonaalne venooklusiivne haigus

Veresooni laiendavate ravimite, nagu näiteks ERAd kasutamisel pulmonaalse venooklusiivse haigusega patsientidel on kirjeldatud kopsuturse juhtusid. Seega, kui PAH patsiendil tekib ambrisentaanravi ajal äge kopsuturse, tuleb arvestada pulmonaalse venooklusiivse haiguse võimalusega.

#### Kasutamine koos teiste ravimitega

Ambrisentaanravi saavaid patsiente tuleb hoolega jälgida, kui alustatakse ravi rifampitsiiniga (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

#### Abiained

Volibris tabletid sisaldavad laktoosi. Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire.

Volibris tabletid sisaldavad asovärvainet Allura red AC Aluminium Lake (E129), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Volibris tabletid sisaldavad sojast saadud letsitiini. Kui patsient on soja suhtes ülitundlik, ei tohi ambrisentaani kasutada (vt lõik 4.3).

Volibris tabletid sisaldavad vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

*In vitro* ja *in vivo* mittekliinilistes uuringutes ei inhibeerinud ega indutseerinud ambrisentaan kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides ravimite metabolismi I või II faasis toimivaid ensüüme, mis

näitab, et ambrisentaan ei muuda tõenäoliselt nende ensüümide vahendusel metaboliseeruvate ravimite profiili.

Ambrisentaani võimalikku CYP3A4 aktiivsust indutseerivat toimet uuriti tervetel vabatahtlikel, mille tulemused näitasid ambrisentaani indutseeriva toime puudumist CYP3A4 isoensüümile.

#### Tsüklosporiin A

Ambrisentaani ja tsüklosporiin A koosmanustamine püsikontsentratsiooni faasis viis ambrisentaani ekspositsiooni 2-kordse suurenemiseni tervetel vabatahtlikel. See võib olla tingitud ambrisentaani farmakokineetikas osalevate transportsüsteemide ja metaboolsete ensüümide inhibeerimisest tsüklosporiin A poolt. Seetõttu peab ambrisentaani annus piirduma 5 mg-ga üks kord ööpäevas, kui seda manustatakse koos tsüklosporiin A-ga (vt lõik 4.2). Ambrisentaani korduvatel annustel puudus toime tsüklosporiin A ekspositsioonile ning tsüklosporiin A annust ei ole vaja muuta.

#### Rifampitsiin

Rifampitsiini (orgaanilise anioontransporter-polüpeptiidi [OATP] inhibiitor, CYP3A ja 2C19 tugev indutseerija ning P-glükoproteiini ja uridiindifosfoglükuronosültransferaaside [UGTd] indutseerija) samaaegset manustamist seostati ambrisentaani ekspositsiooni mööduva (ligikaudu 2-kordse) suurenemisega pärast esialgsete annuste manustamist tervetele vabatahtlikele. Samas puudus 8. päevaks rifampitsiini korduvate annuste manustamisel kliiniliselt oluline toime ambrisentaani ekspositsioonile. Ambrisentaanravi saavaid patsiente tuleb rifampitsiiniga ravi alustamise ajal hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

#### Fosfodiesteraasi inhibiitorid

Ambrisentaani ja fosfodiesteraasi inhibiitori, kas sildenafili või tadalafiili (mõlemad CYP3A4 substraadid), koosmanustamine tervetele vabatahtlikele ei mõjutanud oluliselt fosfodiesteraasi inhibiitori või ambrisentaani farmakokineetikat (vt lõik 5.2).

#### Muud suunatud PAH ravimid

Kontrolliga kliinilistes uuringutes PAH haigetel ei ole spetsiifiliselt uuritud ambrisentaani efektiivsust ja ohutust teiste PAH ravimite (nt prostanoidide ja lahustuva guanülaattsüklaasi stimulaatorite) samaaegsel manustamisel (vt lõik 5.1). Teadaolevate biotransformatsiooni andmete põhjal ei ole oodata spetsiifilisi koostoimeid lahustuva guanülaattsüklaasi stimulaatorite või prostanoididega (vt lõik 5.2). Seetõttu peab koosmanustamisel olema ettevaatlik.

#### Suukaudsed kontratseptiivid

Tervete vabatahtlikega läbi viidud kliinilises uuringus ei mõjutanud 10 mg ambrisentaani korduv manustamine üks kord päevas oluliselt kombineeritud suukaudsetes kontratseptiivides sisalduvate etinüülöstradioli ja noretindrooni ühekordse annuse farmakokineetikat (vt lõik 5.2). Selle farmakokineetika uuringu põhjal ei tohiks ambrisentaan oluliselt mõjutada östrogeeni või progestoogeni sisaldavate kontratseptiivide ekspositsiooni.

#### Varfariin

Tervete vabatahtlikega läbi viidud uuringus ei mõjutanud ambrisentaan varfariini püsikontsentratsiooni faasi farmakokineetikat ja hüübimisvastast toimet (vt lõik 5.2). Varfariinil puudus samuti kliiniliselt oluline toime ambrisentaani farmakokineetikale. Lisaks ei olnud ambrisentaanil patsientidele manustatuna üldist toimet varfariini tüüpi antikoagulandi nädalaannusele, protrombiinajale (PT) või rahvusvahelisele normaliseeritud suhtele (INR).

#### Ketokonasool

Ketokonasooli (tugev CYP3A4 inhibiitor) korduv manustamine ei viinud ambrisentaani ekspositsiooni kliiniliselt olulise suurenemiseni (vt lõik 5.2).

#### Ambrisentaani toime ksenobiootilistele transporteritele

Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures ei oma ambrisentaan *in vitro* inhibeerivat toimet inimese transporteritele, sealhulgas P-glükoproteiin (Pgp), rinnanäärmevähi resistentsuse proteiin (BCRP), mitme ravimi resistentsusega seotud proteiin 2 (MRP2), sapisoolade väljavoolu pump (BSEP),

orgaanilisi anioone transportivad polüpeptiidid (OATP1B1 ja OATP1B3) ja naatriumsõltuv taurokolaadi kotransporterpolüpeptiid (NTCP).

Ambrisentaan on Pgp poolt vahendatud väljavoolu substraat.

*In vitro* uuringud roti hepatotsüütidega näitasid ka seda, et ambrisentaan ei indutseerinud Pgp, BSEP ega MRP2 valgu ekspressiooni.

Ambrisentaani manustamine püsikontsentratsiooni faasis tervetele vabatahtlikele ei avaldanud kliiniliselt olulist mõju digoksiini (Pgp substraat) ühekordse annuse farmakokineetikale (vt lõik 5.2).

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Fertiilses eas naised

Ambrisentaanravi tohib fertiilses eas naistel alustada ainult juhul, kui ravieelne rasedustest on andnud negatiivse vastuse ja kasutatakse usaldusväärset rasedumisvastast meetodit. Ambrisentaanravi ajal soovitatakse teha igakuine rasedustest.

##### Rasedus

Ambrisentaan on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Loomkatsed on näidanud, et ambrisentaan on teratogeenne. Inimestel vastav kogemus puudub.

Ambrisentaanravi saavaid naisi tuleb teavitada lootekahjustuse ohust ja raseduse korral alustada muud ravi (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.3).

##### Imetamine

Ei ole teada, kas ambrisentaan eritub inimese rinnapiima. Ambrisentaani eritumist loomade piima ei ole uuritud. Seetõttu on imetamine ambrisentaani kasutataval patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

##### Meeste viljakus

ERAd (sh ambrisentaani) pikaajalise manustamisega on seostatud seemnetorukeste atroofia teket isastel loomadel (vt lõik 5.3). Kuigi selgeid tõendeid ambrisentaani pikaajalisest manustamisest tulenevast kahjustavast toimest sperma kogusele ei ole, leiti ARIES-E uuringus, et ambrisentaani kroonilist manustamist seostati spermatogeneesi markerite muutustega. Veel täheldati plasma inhibiini-B kontsentratsiooni langust ning FSH kontsentratsiooni tõusu. Toime meeste viljakusele on teadmata, kuid spermatogeneesi halvenemist ei saa välistada. Kliinilistes uuringutes ei olnud ambrisentaani pikaajaline manustamine seotud plasma testosteroonisisalduse muutusega.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ambrisentaan omab kerget või mõõdukat toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Kui hinnatakse patsiendi võimet sooritada otsustusvõimet, motoorseid või kognitiivseid oskusi nõudvaid tegevusi, tuleb arvesse võtta patsiendi kliinilist seisundit ja ambrisentaani kõrvaltoimete profiili (nt hüpotensioon, pearinglus, asteenia, väsimus) (vt lõik 4.8). Enne autojuhtimist või masinatega töötamist peavad patsiendid olema teadlikud sellest, kuid ambrisentaan võib neile mõjuda.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusandmete kokkuvõte

Ambrisentaani ohutust ravimi kasutamisel monoterapiapiana ja/või osana kombinatsioonravist on hinnatud enam kui 1200 PAH haige osalusega kliinilistes uuringutes (vt lõik 5.1). Järgnevalt on

organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi loetletud 12-nädalastes platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed. Allpool on toodud ka pikemaajalistest platseebokontrollita uuringutest (ARIES-E ja AMBITION (kombinatsioon tadalafiiliga)) saadud andmed. Ambrisentaani pikaajalise ravi ja/või tadalafiiliga kombineeritud ravi puhul ei tuvastatud eelnevalt teadmata kõrvaltoimeid. Pikemaajalistes (keskmine jälgimisperiood 79 nädalat) kontrollimata uuringutes oli ohutusprofiil sarnane lühiajalistes uuringutes täheldatuga. Välja on toodud ka rutiinse ravimiohutuse järelevalve käigus saadud andmed.

Ambrisentaani puhul kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid perifeersed tursed, vedelikupeetus ja peavalu (sh peavalu ninakõrvalkoobaste piirkonnas, migreen). Lühiajalistes kliinilistes uuringutes oli nende kõrvaltoimete esinemissagedus suurem ambrisentaani suurema annuse (10 mg) kasutamisel ning perifeersed tursed olid enam väljendunud 65-aastastel ja vanematel patsientidel (vt lõik 4.4).

#### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Esinemissagedused on määratletud kui: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $> 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ning teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Annusega seotud kõrvaltoimete puhul kehtib esinemissageduse kategoria ambrisentaani suurema annuse kohta. Esinemissageduse kategoriale määramisel ei arvestata muid tegureid, sh uuringute erinevat kestust, eelnevalt olemasolevaid haigusseisundeid ja patsiendi ravieelseid tunnuseid. Kliinilistest uuringutest saadud andmete põhjal määratud kõrvaltoimete esinemissageduse kategoriaid ei pruugi näidata kõrvaltoimete esinemissagedust kliinilises tavapraktikas. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

	<b>Ambrisentaan (ARIES-C ja turuletulekujärgselt)</b>	<b>Ambrisentaan (AMBITION ja ARIES-E)</b>	<b>Kombinatsioon tadalafiiliga (AMBITION)</b>
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>			
Aneemia (hemoglobiinisalduse vähenemine, hematokriti langus)	Sage <sup>1</sup>	Väga sage	Väga sage
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			
Ülitundlikkusreaktsioonid (nt angioödeem, lööve, kihelus)	Aeg-ajalt	Sage	Sage
<i>Närvisüsteemi häired</i>			
Peavalu (sh valu ninakõrvalkoobaste piirkonnas, migreen)	Väga sage <sup>2</sup>	Väga sage	Väga sage
Pearinglus	Sage <sup>3</sup>	Väga sage	Väga sage
<i>Silma kahjustused</i>			
Ähmane nägemine, nägemishäired	Teadmata <sup>4</sup>	Sage	Sage



<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>			
Tinnitus	NR	NR	Sage
Järsku tekkiv kuulmislangus	NR	NR	Aeg-ajalt
<i>Südame häired</i>			
Südamepuudulikkus	Sage <sup>5</sup>	Sage	Sage
Südamepekslemine	Sage	Väga sage	Väga sage
<i>Vaskulaarsed häired</i>			
Hüpotensioon	Sage <sup>3</sup>	Sage	Sage
Õhetus	Sage	Sage	Väga sage
Minestus	Aeg-ajalt <sup>3</sup>	Sage	Sage
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>			
Ninaverejooks	Sage <sup>3</sup>	Sage	Sage
Hingeldus	Sage <sup>3,6</sup>	Väga sage	Väga sage
Ülemiste hingamisteede (nt nina, ninakõrvalkoobaste) kinnisus, sinusiit, nasofarüingiit, riniit	Sage <sup>7</sup>		
Nasofarüingiit		Väga sage	Väga sage
Sinusiit, riniit		Sage	Sage
Ninakinnisus		Väga sage	Väga sage
<i>Seedetrakti häired</i>			
Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus	Sage <sup>3</sup>		
Iiveldus		Väga sage	Väga sage
Oksendamine		Sage	Väga sage
Kõhulahtisus		Väga sage	Väga sage
Kõhuvalu	Sage	Sage	Sage
Kõhukinnisus	Sage	Sage	Sage
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>			
Maksakahjustus (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt <sup>3,8</sup>	NR	NR
Autoimmuunne hepatiit (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt <sup>3,8</sup>	NR	NR

Maksa transaminaaside aktiivsuse tõus	Sage <sup>3</sup>	NR	NR
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>			
Lööve	NR	Sage <sup>9</sup>	Sage <sup>9</sup>
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>			
Perifeersed tursed, vedelikupeetus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Valu/ebamugavustunne rindkeres	Sage	Sage	Väga sage
Asteenia	Sage <sup>3</sup>	Sage	Sage
Väsimus	Sage <sup>3</sup>	Väga sage	Väga sage

NR – ei ole kirjeldatud

<sup>1</sup> Vt lõik „*Valitud kõrvaltoimete kirjeldus*“.

<sup>2</sup> Peavalu esinemissagedus oli suurem 10 mg ambrisentaani kasutamisel.

<sup>3</sup> Andmed on saadud rutiinse ravimiohutuse järelevalve käigus ja esinemissagedused põhinevad platseebokontrolliga kliiniliste uuringute kogemustest.

<sup>4</sup> Andmed on saadud rutiinse ravimiohutuse järelevalve käigus.

<sup>5</sup> Enamus kirjeldatud südamepuudulikkuse juhtudest olid seotud vedelikupeetusega. Andmed on saadud rutiinse ravimiohutuse järelevalve käigus, esinemissagedused põhinevad platseebokontrolliga kliiniliste uuringute andmete statistilisel modelleerimisel.

<sup>6</sup> Vahetult pärast ambrisentaanravi alustamist on kirjeldatud ebaselge etioloogiaga hingelduse süvenemise juhtusid.

<sup>7</sup> Ninakinnisuse esinemissagedus oli ambrisentaanravi ajal annusega seotud.

<sup>8</sup> Ambrisentaan-ravi ajal on teatatud autoimmuunse hepatiidi esinemisest, sh olemasoleva autoimmuunse hepatiidi ägenemisest ja maksakahjustuse tekkest.

<sup>9</sup> Lööve hõlmab erütematoosset löövet, generaliseerunud löövet, papuloosset löövet ja sügelevat löövet.

## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

### Hemoglobiinisalduse vähenemine

Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud vereülekannet vajavatest aneemia juhtudest (vt lõik 4.4). Hemoglobiinisalduse vähenemise (aneemia) esinemissagedus oli suurem 10 mg ambrisentaani kasutamisel. 12-nädalastes platseebokontrollitud III faasi kliinilistes uuringutes vähenes ambrisentaani saanud patsientidel keskmine hemoglobiinisaldus, mis avastati juba 4. nädalal (langus 0,83 g/dl); keskmised muutused algväärtusest stabiliseerusid järgneva 8 nädala jooksul. Kokku 17 patsiendil (6,5%) ambrisentaanravi rühmades tekkis hemoglobiinisalduse vähenemine  $\geq 15\%$  algväärtusest ning allapoole normivahemiku alumist piiri.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Puudub ambrisentaani 10 mg ületavate ööpäevaste annuste kasutamise kogemus PAH haigetel. Tervetel vabatahtlikel seostati 50 mg ja 100 mg ühekordseid annuseid (5...10 korda suuremad

maksimaalsest soovitatavast annusest) peavalu, õhetuse, pearingluse, iivelduse ja ninakinnisuse tekkega.

Toimemehhanismi tõttu võib ambrisentaani üleannustamine viia hüpotensiooni tekkeni (vt lõik 5.3). Väljendunud hüpotensiooni korral võib vajalikuks osutuda aktiivne südame-veresoonkonda toetav ravi. Spetsiifiline antidoot puudub.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hüpertensioonivastased ravimid, teised hüpertensioonivastased ravimid, ATC-kood: C02KX02

#### Toimemehhanism

Ambrisentaan on suukaudselt toimiv propioonhappe klassi ERA, mis on selektiivne endoteliin A (ET<sub>A</sub>) retseptori suhtes. Endoteliinil on tähtis roll PAH patofüsioloogias.

- Ambrisentaan on tugevatoimeline (Ki 0,016 nM) ja väga selektiivne ET<sub>A</sub> antagonist (ligikaudu 4000 korda selektiivsem ET<sub>A</sub> kui ET<sub>B</sub> suhtes).
- Ambrisentaan blokeerib ET<sub>A</sub> retseptorite alatüübi, mis paikneb peamiselt veresoonte silelihasrakkudel ja südamelihaskududel. See hoiab ära teiseste signaalsüsteemide endoteliini poolt vahendatud aktivatsiooni, mis põhjustab vasokonstriksiooni ja silelihasrakkude proliferatsiooni.
- Ambrisentaani selektiivsus ET<sub>A</sub> retseptori suhtes üle ET<sub>B</sub> retseptori peaks säilitama ET<sub>B</sub> retseptorite poolt vahendatud vasodilataatorite lämmastikoksiidi ja prostatsükliini produktsiooni.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Viidi läbi kaks randomiseeritud, topeltpimedat, mitmekeskuselist, platseebokontrollitud III faasi kesksel uuringut (ARIES-1 ja 2). Uuringus ARIES-1 osales 201 patsienti ja selles võrreldi ambrisentaani 5 mg ja 10 mg annuseid platseeboga. Uuringus ARIES-2 osales 192 patsienti ja selles võrreldi ambrisentaani 2,5 mg ja 5 mg annuseid platseeboga. Mõlemas uuringus lisati ambrisentaan patsientide baasravile, mis võis sisaldada kombineeritult digoksiini, antikoagulante, diureetikume, hapnikravi ja vasodilataatoreid (kaltsiumikanalite blokaatorid, AKE inhibiitorid). Uuringutesse kaasatud patsientidel esines IPAH või sidekoehaigusega (PAH-CTD) seotud PAH. Enamikel patsientidel esinesid WHO II (38,4%) või III funktsionaalse klassi (55,0%) sümptomid. Uuringutesse ei kaasatud olemasoleva maksahaigusega (tsirroos või kliiniliselt oluline maksaensüümide aktiivsuse suurenemine) ja muud spetsiifilist PAH ravi (nt prostanoidide) saavaid patsiente. Nendes uuringutes hemodünaamilisi näitajaid ei hinnatud.

III faasi uuringutes oli esmaseks tulemusnäitajaks koormustaluvuse paranemine, mida hinnati muutuse järgi algväärtusest kuue minuti käimistesti (6MWD) põhjal 12 nädala möödudes. Mõlemas uuringus ilmnes ambrisentaaniga ravitud patsientidel käimistesti tulemuste oluline paranemine ambrisentaani mõlema annuse puhul.

Uuringutes ARIES 1 ja 2 oli 5 mg rühmas keskmise 6MWD platseebo järgi kohandatud paranemine 12. nädalal algväärtusega võrreldes vastavalt 30,6 m (95% CI: 2,9...58,3; p=0,008) ja 59,4 m (95% CI: 29,6...89,3; p<0,001). Uuringus ARIES-1 oli 10 mg rühmas keskmise 6MWD platseebo järgi kohandatud paranemine 12. nädalal 51,4 m (95% CI: 26,6...76,2; p <0,001).

Viidi läbi III faasi uuringute eelnevalt kindlaksmääratud kombineeritud analüüs (ARIES-C). 6MWD platseebo järgi kohandatud keskmine paranemine oli 44,6 m (95% CI: 24,3...64,9; p<0,001) 5 mg annuse ja 52,5 m (95% CI: 28,8...76,2; p<0,001) 10 mg annuse puhul.

Uuringus ARIES-2 pikenes ambrisentaani toimel (kombineeritud annuse rühm) oluliselt aeg PAH kliinilise halvenemiseni platseeboga võrreldes ( $p < 0,001$ ); demonstreeriti riskisuhte 80% vähenemist (95% CI: 47...92%). Näitaja hõlmas: surm, kopsusiirdamine, hospitaliseerimine PAH tõttu, kodade septostoomia, teiste PAH ravimite lisamine ja varajase katkestamise kriteeriumid. Kombineeritud annuse rühmas täheldati SF-36 terviseküsimustiku füüsilise aktiivsuse skaalal näitajate statistiliselt olulist suurenemist ( $3,41 \pm 6,96$ ) platseeboga võrreldes ( $-0,20 \pm 8,14$ ,  $p=0,005$ ). Ravi ambrisentaaniga viis Borgi düspnoe indeksi (BDI) statistiliselt olulise paranemiseni 12. nädalal (platseebo järgi kohandatud BDI  $-1,1$  (95% CI:  $-1,8...-0,4$ ;  $p=0,019$ ; kombineeritud annuse rühm)).

### Pikaajalised andmed

Uuringutesse ARIES-1 ja 2 kaasatud patsiendid olid sobilikud liituma pikaajalise avatud jätku-uuringuga ARIES-E ( $n=383$ ). Kombineeritud keskmine ekspositsioon oli ligikaudu  $145 \pm 80$  nädalat ning maksimaalne ekspositsioon oli ligikaudu 295 nädalat. Selle uuringu peamised primaarsed tulemusnäitajad olid ambrisentaani pikaajalise ekspositsiooniga seotud kõrvaltoimete esinemus ja raskus, sh seerumi LFT. Selles uuringus ambrisentaani pikaajalise ekspositsiooni korral täheldatud ohutusosalased leiud olid üldiselt vastavuses 12-nädalases platseebokontrolliga läbiviidud uuringus täheldatutega.

Ambrisentaani saanud isikutel (ambrisentaani kombineeritud annuse rühm) oli 1-aasta elulemuse tõenäosus 93% ja 2-aasta elulemuse tõenäosus 85% ning 3-aasta elulemuse tõenäosus 79%.

Avatud uuringus (AMB222) uuriti ambrisentaani kasutamist 36 patsiendil, et hinnata seerumi aminotransferaaside aktiivsuse suurenemise esinemissagedust patsientidel, kes olid eelnevalt muu ERA-ravi katkestanud aminotransferaaside kõrvalekallete tõttu. Keskmiselt 53 nädalat kestnud ambrisentaanravi jooksul ei täheldatud ühelgi uuringusse kaasatud patsiendil kinnitatud ALAT aktiivsuse tõusu seerumis  $>3xULN$ , mis vajanuks ravi püsivat lõpetamist. 50% patsientidest suurendati selle aja jooksul ambrisentaani annust 5 mg-lt 10 mg-ni.

Seerumi aminotransferaaside aktiivsuse suurenemise ( $>3xULN$ ) kumulatiivne esinemissagedus kõigis II ja III faasi uuringutes (sh vastavad avatud jätku-uuringud) oli 17/483 keskmiselt 79,5 nädalat kestnud ravi vältel. See tähendab 2,3 juhtu ambrisentaanravi 100 patsiendiaasta kohta. Pikaajalises avatud jätku-uuringus ARIES-E on 2 aasta risk seerumi aminotransferaaside aktiivsuse suurenemiseks  $>3xULN$  ambrisentaaniga ravitud patsientidel 3,9%.

### Muud kliinilised andmed

II faasi uuringus (AMB220) täheldati PAH haigetel 12 nädala möödudes ( $n=29$ ) hemodünaamiliste näitajate paranemist. Ravi ambrisentaaniga viis keskmise südameindeksi suurenemise, kopsuarteri keskmise rõhu languse ja keskmise pulmonaalse vaskulaarse resistentsuse vähenemiseni.

Ambrisentaan-ravi ajal on teatatud süstoolse ja diastoolse vererõhu langusest. 12-nädalases platseeboga kontrollitud kliinilises uuringus oli süstoolse ja diastoolse vererõhu keskmine langus algväärtusest ravi lõpuks vastavalt 3 mm Hg ja 4,2 mm Hg. Süstoolse ja diastoolse vererõhu keskmine langus püsis pikaajalises avatud jätku-uuringus ARIES E kuni 4 aastat pärast ambrisentaan-ravi lõppu.

Tervete vabatahtlikega läbi viidud ravimite koostoimeuuringus ei täheldatud kliiniliselt olulisi toimeid ambrisentaani või sildenafili farmakokineetikale ning ravimite kombinatsioon oli hästi talutav. Patsientide arv, kes said uuringutes ARIES-E ja AMB222 samaaegselt ambrisentaani ja sildenafili, oli vastavalt 22 (5,7%) ja 17 (47%). Nendel patsientidel ei ole muid ohutusprobleeme täheldatud.

### Kliiniline efektiivsus kombinatsioonis tadalafiiliga

Viidi läbi mitmekeskuseline topeltpime aktiivse võrdlusravimiga juhtumipõhine III faasi tulemusnäitajate uuring (AMB112565/AMBITION), et hinnata ambrisentaani ja tadalafiili esialgse

kombineerimise efektiivsust võrreldes ambrisentaani või tadalafiili monoterapiaga 500-l varem ravi mittesaanud PAH haigel, kes randomiseeriti vastavalt vahekorras 2:1:1. Ükski patsient ei saanud ainult platseebot. Esmane analüüs oli kombinatsioonravi rühm vs. ühendatud monoterapia rühmad. Tehti ka kombinatsioonravi rühma ja üksikute monoterapia rühmade toetavad võrdlused. Vastavalt uurijate kriteeriumidele ei kaasatud uuringusse väljendunud aneemia, vedelikupeetuse või harvaesinevate silma võrkkesta haigustega patsiente. Uuringusse ei kaasatud ka patsientide ravieelsete ALAT ja ASAT väärtustega > 2xULN.

Enne uuringut ei olnud 96% patsientidest saanud ühtegi eelnevat PAH-spetsiifilist ravi ning diagnoosimise ja uuringusse kaasamise vahelise aja mediaan oli 22 päeva. Patsiendid alustasid ravi 5 mg ambrisentaani ja 20 mg tadalafiiliga ning tadalafiili annust suurendati 4. nädalal 40 mg-ni ja ambrisentaani annust 8. nädalal 10 mg-ni, välja arvatud juhul, kui esinesid probleemid ravitaluvusega. Topeltpimeravi kestuse mediaan kombinatsioonravi puhul oli üle 1,5 aasta.

Esmane tulemusnäitaja oli aeg kliinilise ebaõnnestumise juhtumi esmakordse tekkimiseni, mis olid määratletud kui:

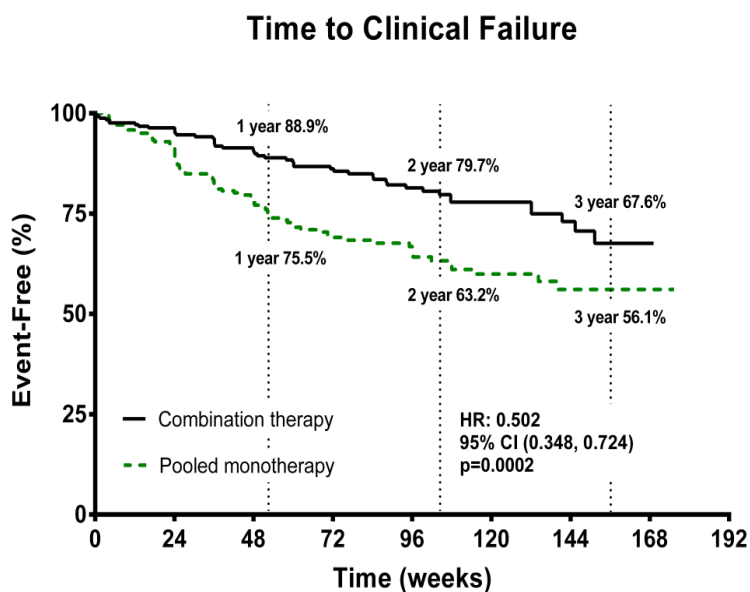
- surm või
- hospitaliseerimine PAH süvenemise tõttu,
- haiguse progresseerumine;
- mitterahuldav pikaajaline kliiniline ravivastus.

Kõikide patsientide keskmine vanus oli 54 aastat (SD 15; vahemik 18...75 aastat). Patsientide uuringueelne WHO funktsionaalne klass oli II (31%) või III (69%). Uuringupopulatsioonis oli etioloogia järgi kõige sagedasem idiopaatiline või pärilik PAH (56%), millele järgnesid sidekoehaigustest tingitud PAH (37%), ravimite ja toksiinidega (3%), korrigeeritud lihtsa kaasasündinud südamehaigusega (2%) ja HIV-ga (2%) seotud PAH. WHO II ja III funktsionaalse klassi patsientidel oli keskmine uuringueelne 6MWD 353 meetrit.

#### Tulemusnäitajad

Kombinatsioonravi viis kombineeritud kliinilise ebaõnnestumise tulemusnäitaja riski 50% vähenemiseni (riski suhtarv [HR] 0,502, 95% CI: 0,348...0,724; p=0,0002) kuni viimase hindamise visiidini võrreldes ühendatud monoterapiaga [joonis 1 ja tabel 1]. Ravitoime tulenes hospitaliseerimiste 63% vähenemisest kombinatsioonravi puhul, ilmnes varakult ja oli püsiv. Kombinatsioonravi efektiivsus esmase tulemusnäitaja osas oli kooskõlas üksikute monoterapiatega võrreldes ning vanuse, etnilise kuuluvuse, geograafilise piirkonna ning etioloogia (IPAH/hPAH ja PAH-CTD) alamrühmade lõikes. Toime oli märkimisväärne nii II kui III funktsionaalse klassi patsientidel.

Joonis 1 Aeg kliinilise ebaõnnestumiseni



Number at risk:

Combination:	253	229	186	145	106	71	36	4
Pooled monotherapy:	247	209	155	108	77	49	25	5

Tabel 1

	<b>Ambrisentaan + tadalafiil (N=253)</b>	<b>Ühendatud monoteraapia (N=247)</b>	<b>Ambrisentaani monoteraapia (N=126)</b>	<b>Tadalafiili monoteraapia (N=121)</b>
<b>Aeg esimese kliinilise ebaõnnestumise juhtumini (sõltumatu hindamiskogu hinnatud)</b>				
Kliiniline ebaõnnestumine, arv (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34)	34 (28)
Riski suhtarv (95% CI)		0,502 (0,348, 0,724)	0,477 (0,314, 0,723)	0,528 (0,338, 0,827)
p-väärtus, logaritmiline astaktest		0,0002	0,0004	0,0045
<b>Komponent esimese kliinilise ebaõnnestumise juhtumina (sõltumatu hindamiskogu hinnatud)</b>				
Surm (kõik põhjused)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2)	6 (5)
Hospitaliseerimine PAH süvenemise tõttu	10 (4%)	30 (12%)	18 (14)	12 (10)
Haiguse progresseerumine	10 (4%)	16 (6%)	12 (10)	4 (3)
Mitterahuldav pikaajaline kliiniline ravivastus	17 (7%)	23 (9%)	11 (9)	12 (10)
<b>Aeg esimese hospitaliseerimiseni PAH süvenemise tõttu (sõltumatu hindamiskogu hinnatud)</b>				
Esimene hospitaliseerimine, arv (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Riski suhtarv (95% CI)		0,372	0,323	0,442
p-väärtus, logaritmiline astaktest		0,0002	<0,0001	0,0124

### Teisesed tulemusnäitajad

Testiti teiseseid tulemusnäitajaid:

Tabel 2

Teisesed tulemusnäitajad (muutus ravieelsest 24. nädalani)	Ambrisentaan + tadalafiil	Ühendatud monoterapia	Erinevus ja usaldusvahemik	p-väärtus
NT-proBNP (% vähenemine)	-67,2	-50,4	% erinevus -33,8; 95% CI: -44,8, -20,7	p<0,0001
24. nädalal rahuldava kliinilise ravivastuse saavutanud uuritavate %	39	29	Šansisuhe 1,56; 95% CI: 1,05, 2,32	p=0,026
6MWD (meetrid, mediaanmuutus)	49,0	23,8	22,75 m; 95% CI: 12,00, 33,50	p<0,0001

### Idiopaatiline kopsufibroos

Läbi on viidud uuring, kus osales 492 idiopaatilise kopsufibroosiga patsienti (ambrisentaan N=329, platseebo N=163), kellest 11%-l esines sekundaarne pulmonaalhüpertensioon (WHO 3. grupp), kuid see uuring lõpetati ennetähtaegselt, kui ilmnas, et esmast efektiivsuse tulemusnäitajat ei saavutata (ARTEMIS-IPF uuring). Ambrisentaani grupis täheldati üheksakümnet (27%) idiopaatilise kopsufibroosi progresseerumise (sh respiratoorsetel põhjustel hospitaliseerimised) või surma juhtu võrreldes 28 juhuga (17%) platseebogrupis. Seetõttu on ambrisentaan vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb idiopaatiline kopsufibroos koos sekundaarse pulmonaalhüpertensiooniga või ilma (vt lõik 4.3).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Inimorganismis imendub ambrisentaan kiiresti. Suukaudse manustamise järgselt saabub ambrisentaani maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) tüüpiliselt umbes 1,5 tundi pärast ravimi manustamist nii täis kui tühja kõhuga. Terapeutilise annusevahemiku piires suurenevad  $C_{max}$  ja kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) proportsionaalselt annusega. Püsikontsentratsioon saabub üldjuhul pärast 4 päeva kestnud korduvat annustamist.

Toidu mõju hindav uuring, mille käigus manustati tervetele vabatahtlikele ambrisentaani nii tühja kõhuga kui koos rasvarikka einega, näitas  $C_{max}$  vähenemist 12% võrra, samal ajal kui AUC ei muutunud. See maksimaalse plasmakontsentratsiooni vähenemine ei ole kliiniliselt oluline ning seetõttu võib ambrisentaani võtta koos toiduga või ilma.

### Jaotumine

Ambrisentaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega. Ambrisentaani seonduvus plasmavalkudega *in vitro* oli keskmiselt 98,8% ning ei sõltunud kontsentratsioonist vahemikus 0,2...20 mikrogrammi/ml.

Ambrisentaan seondub peamiselt albumiiniga (96,5%) ning vähemal määral alfa<sub>1</sub>-happelise glükoproteiiniga.

Ambrisentaani jaotumine erütrotsüütidesse on vähene; keskmine vere:plasma suhe on 0,57 ja 0,61 vastavalt meestel ja naistel.

### Biotransformatsioon

Ambrisentaan on mitte-sulfoonamiid (propioonhape) ERA.

Ambrisentaani glükuronidatsioon toimub mitme UGT isoensüümi (UGT1A9S, UGT2B7S ja UGT1A3S) kaudu ning moodustub ambrisentaanglükuroniid (13%). Ambrisentaan läbib ka oksüdatiivse metabolismi peamiselt CYP3A4 ning vähemal määral CYP3A5 ja CYP2C19 vahendusel ning moodustub 4-hüdroksümetüülambrisentaan (21%), mis glükuroniseerub edasi 4-hüdroksümetüülambrisentaani glükuroniidiks (5%). 4-hüdroksümetüülambrisentaani afiinsus inimese endoteeliini retseptori suhtes on 65 korda väiksem kui ambrisentaanil. Seetõttu ei suurenda 4-hüdroksümetüülambrisentaan plasmas saavutatavate kontsentratsioonide puhul (umbes 4% ambrisentaani suhtes) ambrisentaani farmakoloogilist toimet.

*In vitro* andmed näitavad, et ambrisentaan kontsentratsioonil 300 µM põhjustas UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (*kuni 30%*) või tsütokroomi P450 ensüümide 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4 (*kuni 25%*) vähem kui 50% inhibeerimise. Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures ei omanud ambrisentaan *in vitro* inhibeerivat toimet inimese transporteritele, sealhulgas Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 ja NTCP. Samuti ei indutseerinud ambrisentaan roti hepatotsüütides MRP2, Pgp ega BSEP valgu ekspressiooni. Seega näitavad *in vitro* andmed, et kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures (plasma C<sub>max</sub> kuni 3,2 µM) ei või eeldada ambrisentaani toimet UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 suhtes ega tsütokroomi P450 ensüümide 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 suhtes ega BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 või NTCP poolt vahendatud transpordi suhtes.

20 tervel vabatahtlikul uuriti püsikontsentratsiooni faasis ambrisentaani (10 mg üks kord päevas) toimet varfariini ühekordse annuse (25 mg) farmakokineetikale ja farmakodünaamikale, mida mõõdeti PT ja INR järgi. Ambrisentaanil ei olnud kliiniliselt olulist toimet varfariini farmakokineetikale või farmakodünaamikale. Sarnaselt ei mõjutanud varfariini samaaegne manustamine ambrisentaani farmakokineetikat (vt lõik 4.5).

19 tervel vabatahtlikul uuriti 7 päeva vältel manustatud sildenafili (20 mg kolm korda päevas) toimet ambrisentaani ühekordse annuse farmakokineetikale ja 7 päeva vältel manustatud ambrisentaani (10 mg üks kord päevas) toimet sildenafili ühekordse annuse farmakokineetikale. Peale ambrisentaani manustamisele järgnenud sildenafili C<sub>max</sub> 13% suurenemise ei täheldatud muid sildenafili, N-desmetüülsildenafili ja ambrisentaani farmakokineetiliste näitajate muutusi. Sildenafili C<sub>max</sub> vähest suurenemist ei loeta kliiniliselt oluliseks (vt lõik 4.5).

Korduvalt manustatud ambrisentaani (10 mg üks kord päevas) toimet talafafiili ühekordse annuse farmakokineetikale ja korduvalt manustatud talafafiili (40 mg üks kord päevas) toimet ambrisentaani ühekordse annuse farmakokineetikale uuriti 23 tervel vabatahtlikul. Ambrisentaanil puudus kliiniliselt oluline toime talafafiili farmakokineetikale. Sarnaselt ei mõjutanud talafafiili samaaegne manustamine ambrisentaani farmakokineetikat (vt lõik 4.5).

16 tervel vabatahtlikul uuriti ketokonasooli korduva manustamise (400 mg üks kord päevas) mõju ambrisentaani ühekordse 10 mg annuse farmakokineetikale. Ambrisentaani ekspositsioon, mõõdetuna AUC<sub>(0-inf)</sub> ja C<sub>max</sub> järgi, suurenes vastavalt 35% ja 20%. See ekspositsiooni muutus ei ole tõenäoliselt kliiniliselt oluline ning seetõttu võib ambrisentaani manustada koos ketokonasooliga.

Tervetel vabatahtlikel hinnati tsüklosporiin A korduva manustamise (100...150 mg kaks korda päevas) toimet ambrisentaani (5 mg üks kord päevas) püsiseisundi farmakokineetikale ning ambrisentaani



korduva manustamise (5 mg üks kord päevas) toimet tsüklosporiin A (100...150 mg kaks korda päevas) püsiseisundi farmakokineetikale. Tsüklosporiin A korduvate annuste manustamisel suurenesid ambrisentaani  $C_{max}$  ja  $AUC(0-\infty)$  (vastavalt 48% ja 121%). Nende muutuste põhjal peab ambrisentaani annus piirduma 5 mg-ga üks kord päevas, kui seda manustatakse koos tsüklosporiin A-ga (vt lõik 4.2). Samas puudus ambrisentaani korduvatel annustel kliiniliselt oluline toime tsüklosporiin A ekspositsioonile ning tsüklosporiin A annust ei ole vaja muuta.

Tervetel vabatahtlikel uuriti rifampitsiini (600 mg üks kord ööpäevas) ühekordse ja korduva manustamise toimet ambrisentaani (10 mg üks kord ööpäevas) püsiseisundi farmakokineetikale. Pärast rifampitsiini esialgsete annuste manustamist täheldati ambrisentaani  $AUC(0-\infty)$  mõõduvat suurenemist (121% ja 116% vastavalt pärast rifampitsiini esimese ja teise annuse manustamist), eeldatavasti rifampitsiini poolt esile kutsutud OATP pärssimise tõttu. Samas puudus pärast rifampitsiini korduvate annuste manustamist 8. päevaks kliiniliselt oluline mõju ambrisentaani ekspositsioonile. Ambrisentaanravi saavaid patsiente tuleb rifampitsiiniga ravi alustamise ajal hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

15 tervel vabatahtlikul uuriti ambrisentaani (10 mg) korduva manustamise mõju digoksiini ühekordse annuse farmakokineetikale. Ambrisentaani korduvate annuste manustamine viis digoksiini  $AUC_{0-last}$  ja minimaalse kontsentratsiooni vähese suurenemiseni ja digoksiini  $C_{max}$  suurenemiseni 29% võrra. Ambrisentaani korduvate annuste puhul täheldatud digoksiini ekspositsiooni suurenemist ei loetud kliiniliselt oluliseks ning digoksiini annust ei ole vaja muuta (vt lõik 4.5).

Tervetel vabatahtlikel naistel uuriti 12 päeva jooksul manustatud ambrisentaani (10 mg üks kord päevas) toimet etinüülöstradioli (35 µg) ja noretindrooni (1 mg) sisaldava suukaudse kontratseptiivi ühekordse annuse farmakokineetikale.  $C_{max}$  ja  $AUC(0-\infty)$  vähenesid veidi etinüülöstradioli (vastavalt 8% ja 4%) ning suurenesid veidi noretindrooni puhul (vastavalt 13% ja 14%). Need etinüülöstradioli või noretindrooni ekspositsiooni muutused olid väikesed ning ei ole suure tõenäosusega kliiniliselt olulised (vt lõik 4.5).

### Eritumine

Ambrisentaan ja tema metaboliidid erituvad peamiselt sapiga pärast maksas ja/või väljaspool maksa toimunud metabolismi. Pärast suukaudset manustamist eritub umbes 22% manustatud annusest uriiniga, millest muutumatul kujul ambrisentaan moodustab 3,3%. Inimestel jääb plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg vahemikku 13,6...16,5 tundi.

### Patsientide erigrupid

Tervete vabatahtlike ja PAH haigete populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemuste põhjal puudus vanusel või sool oluline mõju ambrisentaani farmakokineetikale (vt lõik 4.2).

### *Neerukahjustus*

Ambrisentaan ei metaboliseeru olulisel määral neerudes ega eritu neerude kaudu. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal leiti, et kreatiniini kliirens on statistiliselt oluline muutuja, mis mõjutab ambrisentaani oraalset kliirensit. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel on oraalne kliirensi vähenemine mõõdukas (20...40%) ning seetõttu puudub sellel tõenäoliselt kliiniline tähtsus. Kuid raske neerukahjustusega patsientide puhul peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.2).

### *Maksakahjustus*

Ambrisentaani metabolism toimub peamiselt glükuronidatsiooni ja oksüdatsiooni teel, millele järgneb eritumine sapiga ning seetõttu võib maksakahjustuse korral oodata ambrisentaani ekspositsiooni ( $C_{max}$  ja  $AUC$ ) suurenemist. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et oraalne kliirens vähenes bilirubiinisalduse suurenemise tagajärjel. Kuid bilirubiini toime on mõõdukas (võrreldes tüüpilise patsiendiga, kelle bilirubiinisaldus on 0,6 mg/dl, on suurenenud bilirubiinisaldusega (4,5 mg/dl) patsiendil ligikaudu 30% väiksem ambrisentaani oraalne kliirens). Maksakahjustusega (tsirroosiga või

ilma) patsientidel ei ole ambrisentaani farmakokineetikat uuritud. Seetõttu ei tohi ambrisentaanravi alustada raske maksakahjustuse või kliiniliselt olulise maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemisega (>3xULN) patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ravimrühmale iseloomuliku esmase farmakoloogilise toime tõttu võib ambrisentaani suur ühekordne annus (st üleannustamine) alandada arteriaalset rõhku ning põhjustada hüpotensiooni ja vasodilatatsiooniga seotud sümptomeid.

Ambrisentaan ei ole sapphapete transpordi inhibiitor ega põhjusta väljendunud maksakahjustust.

Ninaõõne epiteeli põletikku ja muutusi on täheldatud närilistel pärast pikaajalist manustamist ekspositsiooni väärtuste juures, mis on madalamad inimestel saavutatavast terapeutilisest tasemest. Koertel täheldati ambrisentaani suurte annuste pikaajalise manustamise järgselt (ekspositsioon üle 20 korra suurem kui patsientidel) vähest põletikulist reaktsiooni.

Ninaluu hüperplaasiat on täheldatud rottidel, kellel saavutatud ambrisentaani ekspositsiooni väärtused olid 3 korda suuremad kliinilisest AUC-st. Ninaluu hüperplaasiat ei ole täheldatud ambrisentaaniga ravitud hiirtel või koertel. Teiste ravimite kasutamiskogemuse põhjal on rottidel täheldatud ninaluu hüperplaasia teadaolev reaktsioon ninapõletikule.

Ambrisentaan oli klastogeenne, kui seda testiti suurtes kontsentratsioonides imetajarakkudes *in vitro*. Bakterites ja kahes *in vivo* näriliste uuringus ei leitud tõendeid ambrisentaani mutageensusest või genotoksilisest toimest.

2-aastase kestusega suukaudse manustamise uuringutes rottidel ja hiirtel ei esinenud kartsinogeenset potentsiaali. Isastel rottidel täheldati vaid kergelt piimanäärme fibroadenoomi, healoomulise kasvaja, esinemissageduse tõusu ainult kõige suuremate annuste manustamisel. Ambrisentaani selle annuse (põhineb tasakaaluseisundi AUC-l) süsteemne ekspositsioon isastel rottidel oli 6-kordne võrreldes sellega, mis saavutatakse 10 mg/päevas kliinilise annuse manustamisega.

Seemnetorukeste atroofiat, mis oli mõnikord seotud aspermiaga, täheldati suukaudsete korduvate annuste toksilisuse ja fertiilsuse uuringutes isastel rottidel ja hiirtel ilma ohutuse piirväärtusteta. Muutused munandites ei olnud uuringute ravivabadel perioodidel täielikult taanduvad. Samas ei täheldatud munandite muutusi kuni 39-nädalase kestusega uuringutes koertel, kus ravimi ekspositsioon oli AUC põhjal 35 korda suurem kui inimestel. Isastel rottidel ei avaldanud ambrisentaan kõikides testitud annustes (kuni 300 mg/kg/päevas) toimet spermatoosidide liikuvusele. Annuses 300 mg/kg/päevas täheldati kergelt morfoloogiliselt normaalsete spermatoosidide arvu langust (< 10 %), kuid seda ei leitud annuses 100 mg/kg/päevas (mis ületab >9 korda kliiniliselt kasutatava annuse 10 mg/päevas). Ambrisentaani toime meeste viljakusele on teadmata.

Rottidel ja küülikutel on ambrisentaan olnud teratogeenne. Kõigi uuritud annuste puhul täheldati alalõualuu, keele ja/või suulae muutusi. Lisaks täheldati rottidel tehtud uuringus vatsakese vaheseina defekte, suurte veresoonte defekte, kilpnäärme ja tüümuse arenguhäireid, basisfenoidluu luustumise esinemissageduse suurenemist ja nabaarteri sagedasemat paiknemist kusepõiest vasakul pool parema poole asemel. Teratogeensus on ERAde kahtlustatav klassiefekt.

Ambrisentaani manustamine emastele rottidele tiinuse lõpust kuni imetamise lõpuni põhjustas muutusi emaslooma käitumises, poegade elulemuse lühenemist ja järglaste reproduktiivsushäireid (lahangul täheldati väikeseid munandeid) ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid 3 korda suuremad kui AUC maksimaalse inimesele soovitatava annuse kasutamisel.

Noortel rottidel, kellele manustati ambrisentaani suukaudselt üks kord ööpäevas 7. postnataalsest päevast kuni 26., 36. või 62. postnataalse päevani, ilmnes aju kaalu vähenemine (-3% kuni -8%) ilma morfoloogiliste või neurokäitumuslike muutusteta pärast hingamiskahinate, apnoe ja hüpoksia teket. Need toimed tekkisid ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid AUC põhjal ligikaudu 1,8...7 korda

suuremad väärtustest, mida täheldati lastel (vanuses 9...15 aastat) pärast 10 mg manustamist. Selle leiu kliiniline tähtsus lastele ei ole täielikult teada.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat

Mikrokristalliline tselluloos

Kroskarmelloosnaatrium

Magneesiumstearaat

#### Tableti kate

Polüvinüülalkohol (osaliselt hüdrolüüsitud)

Talk (E553b)

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 3350

Letsitiin (soja) (E322)

Allura red AC Aluminium Lake (E129)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/PVDC/alumiiniumfoolium blistrid.

Pakendis 10x1 või 30x1 õhukese polümeerikattega tabletti üheannuselistes blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Iirimaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

Volibris 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/08/451/001

EU/1/08/451/002

Volibris 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/08/451/003

EU/1/08/451/004

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. aprill 2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14. jaanuar 2013

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

{KK/AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

või

Glaxo Operations UK Ltd  
(trading as GlaxoWellcome Operations)  
Harmire Road  
Barnard Castle  
Co. Durham DL12 8DT  
Ühendkuningriik

või

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;

- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Volibris'e kasutamist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja vastava liikmesriigi pädeva asutusega kokku leppima teavituspõhise programmi sisu ja vormi, sealhulgas teabedastusvahendid, levitamise meetodid ning programmi muud aspektid.

Müügiloa hoidja peab kindlustama, et igas liikmesriigis, kus Volibris't turustatakse, on kõik patsiendid, kes eeldatavasti Volibris't kasutavad, saanud järgmise teabematerjali:

- Patsiendi meelespeakaart

Patsiendi meelespeakaart peab sisaldama järgmist põhiteavet:

- et Volibris on loomadel teratogeenne;
- et rasedad ei tohi Volibris't võtta;
- et rasedustõrjemeetodid peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni;
- et ravi ajal tuleb kord kuus teha rasedustest;
- et regulaarselt on vaja kontrollida maksafunktsiooni, sest Volibris võib põhjustada maksakahjustust.

### **Müügiloa järgsed kohustused**

Ei kohaldata.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**



## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Volibris 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
ambrisentaan

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 5 mg ambrisentaani

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, letsitiini (soja) (E322) ja värvainet Allura red AC Aluminium Lake (E129).  
Lisainformatsioon vt infoleht.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10x1 kaetud tabletti.

30x1 kaetud tabletti.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/451/001 10 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/08/451/002 30 õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

volibris 5 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Volibris 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
ambrisentaan

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 10 mg ambrisentaani

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, letsitiini (soja) (E322) ja värvainet Allura red AC Aluminium Lake (E129).  
Lisainformatsioon vt infoleht.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10x1 kaetud tabletti.

30x1 kaetud tabletti.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/08/451/003 10 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/08/451/004 30 õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

volibris 10 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**Blistrid**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Volibris 5 mg tabletid

ambrisentaan

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**5. MUU**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER VÕI RIBAPAKENDIL**

**Blistrid**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Volibris 10 mg tabletid

ambrisentaan

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**5. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**



## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Volibris 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid Volibris 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

ambrisentaan

**Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on Volibris ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Volibris'e võtmist
3. Kuidas Volibris't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Volibris't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Volibris ja milleks seda kasutatakse

Volibris sisaldab toimeainena ambrisentaani. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse teisteks hüpertensioonivastasteks ravimiteks (mida kasutatakse kõrgvererõhu raviks).

Seda kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) raviks täiskasvanutel. PAH on kõrge vererõhk veresoontes (kopsuarterites), mis kannavad verd südamest kopsudesse. PAH haigetel need arterid ahenevad, mistõttu on südamel raskem nendest verd läbi pumbata. See põhjustab väsimust, pearinglust ja õhupuudust.

Volibris laiendab kopsuartereid, mille tulemusena on südamel lihtsam nendest verd läbi pumbata. See alandab vererõhku ja leevendab sümptomeid.

Volibris't võib kasutada ka koos teiste PAH ravimitega.

#### 2. Mida on vaja teada enne Volibris'e võtmist

##### Ärge võtke Volibris't:

- kui olete ambrisentaani, soja või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**
- **kui te olete rase**, kui te **planeerite rasestuda** või kui te **võite rasestuda**, sest te ei kasuta usaldusväärset rasestumisvastast kaitset (kontratseptsiooni). Palun lugege lõigus „Rasedus“ sisalduvat informatsiooni
- kui te **toidate last rinnaga**. Palun lugege lõigus „Imetamine“ sisalduvat teavet
- kui te põete **maksahaigust**. Rääkige oma arstiga, kes otsustab, kas see ravim on teile sobiv
- kui teil esineb teadmata põhjusel tekkinud **kopsude armistumine** (idiopaatiline kopsufibroos).

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arstiga, kui teil on:

- maksaprobleemid
- aneemia (punaste vereliblede vähenenud arv)

- vedeliku kogunemisest tingitud käte, pahkluude piirkonna või labajalgade paistetus (*perifeersed tursed*)
- kopsuhaigus, mille puhul tekib kopsuveenide ummistus (*pulmonaalne venooklusiivne haigus*).

→ **Teie arst otsustab**, kas Volibris on teile sobiv.

#### Teile on vaja regulaarselt teha vereanalüüsid

Enne Volibris-ravi alustamist ning regulaarsete intervallide järel ravi ajal teeb arst teile vereanalüüsid, et kontrollida:

- kas teil on aneemia
- kas teie maks töötab korralikult.

→ Regulaarseid vereanalüüse on tähtis teha senikaua, kui te võtate Volibris't.

Häirunud maksatalitluse nähud on järgmised:

- isutus
- iiveldus
- oksendamine
- kõrge temperatuur (palavik)
- kõhuvalu
- naha või silmavalgete kollasus (ikterus)
- tume uriin
- naha sügelus.

Kui te märkate mõnda neist nähtudest:

→ **Teavitage sellest otsekohe oma arsti.**

#### **Lapsed ja noorukid**

Volibris't ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta, kuna selles vanuserühmas on ravimi ohutus ja tõhusus teadmata.

#### **Muud ravimid ja Volibris**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Kui alustate tsüklosporiin A (ravim, mida kasutatakse elundisiirdamise järgselt või psoriaasi raviks) võtmist, võib arst korrigeerida Volibris'e annust.

Kui te võtate rifampitsiini (raskete infektsioonide raviks kasutatav antibiootikum), jälgib arst teid Volibris-ravi alguses.

Kui te võtate teisi PAH ravimeid (nt iloprost, epoprostenool, sildenafil), võite vajada arstlikku jälgimist.

→ **Rääkige oma arsti või apteekriga**, kui te võtate mõnda nimetatud ravimit.

#### **Rasedus**

Volibris võib kahjustada veel sündimata last, kes eostatakse enne või varsti pärast ravi või ravi ajal.

→ **Kui on võimalik, et te võite rasestuda, kasutage Volibris'e võtmise ajal usaldusväärset rasestumisvastast kaitset** (kontratseptsioni). Rääkige sellest oma arstiga.

→ **Ärge võtke Volibris't, kui te olete rase või planeerite rasedust.**

→ **Kui te rasestute või kahtlustate rasedust** Volibris'e võtmise ajal, **pöörduge otsekohe oma arsti poole.**

**Kui te olete viljakas eas naine, palub arst teil teha rasedustesti** enne Volibris-ravi alustamist ja regulaarselt selle ravimi võtmise ajal.

#### **Imetamine**

Ei ole teada, kas Volibris eritub rinnapiima.

→ **Ärge toitke Volibris'e võtmise ajal last rinnaga.** Rääkige sellest oma arstiga.

#### **Viljakus**

Kui te olete Volibris't võttev mees, on võimalik, et see ravim vähendab seemnerakkude arvu. Rääkige oma arstiga, kui teil on selles osas küsimusi või muresid.

#### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Volibris võib põhjustada kõrvaltoimeid nagu madal vererõhk, pearinglus, väsimus (vt lõik 4), mis võivad mõjutada autojuhtimise või masinatega töötamise võimet. Teie haigusnähud võivad samuti mõjutada autojuhtimise või masinatega töötamise võimet.

→ **Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui te ennast halvasti tunnete.**

#### **Volibris sisaldab laktoosi, letsitiini (soja), värvainet Allura red AC Aluminium Lake (E129) ja naatriumi**

Volibris tabletid sisaldavad väikeses koguses suhkrut, mida nimetatakse laktoosiks. Kui arst on teile öelnud, et teil esineb mõne suhkru talumatus:

→ **Pidage nõu oma arstiga** enne Volibris'e võtmist.

Volibris tabletid sisaldavad sojast saadud letsitiini. Kui olete soja suhtes allergiline, ärge seda ravimit kasutage (vt lõik 2 „Ärge võtke Volibris't“).

Volibris tabletid sisaldavad värvainet Allura red AC Aluminium Lake (E129), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone (vt lõik 4).

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### **3. Kuidas Volibris't võtta**

**Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud.** Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### **Kui palju Volibris't võtta**

Tavaline annus on üks 5 mg tablett üks kord päevas. Arst võib otsustada suurendada annust 10 mg-ni üks kord päevas.

Kui te võtate tsüklosporiin A-d, ärge võtke üle ühe Volibris 5 mg tableti üks kord päevas.

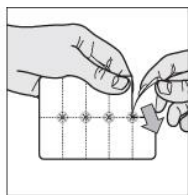
#### **Kuidas Volibris't võtta**

Kõige parem on tablett võtta iga päev samal kellaajal. Neelake tablett tervelt koos klaasi veega, ärge poolitage, purustage ega närige tabletti. Volibris't võib võtta koos toiduga või ilma.

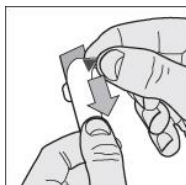
#### **Tableti eemaldamine pakendist**

Tabletid on spetsiaalses lastekindlas pakendis.

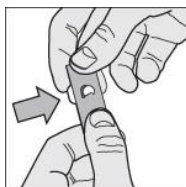
**1. Eraldage üks tablett:** rebige mööda lõikejoont, et eraldada üks "tasku" ribapakendist.



**2. Tõmmake lahti väliskiht:** tõstke üles väliskihi värviline nurk ja tõmmake tasku lahti.



**3. Tableti väljasurumine:** suruge tableti üks serv ettevaatlikult läbi fooliumkihi.



#### **Kui te võtate Volibris't rohkem kui ette nähtud**

Kui te võtate liiga palju tablette, võivad suurema tõenäosusega tekkida kõrvaltoimed, nagu peavalu, õhetus, pearinglus, iiveldus või madal vererõhk, mis võib põhjustada peapööritust:

→ Kui te võtate rohkem tablette kui ette nähtud, **küsige nõu oma arstilt või apteekrilt.**

#### **Kui te unustate Volibris't võtta**

Kui te unustate Volibris'e annuse võtmata, võtke tablett niipea kui meelde tuleb ning seejärel jätkake nagu varem.

→ **Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.**

#### **Ärge lõpetage Volibris'e võtmist ilma arstiga nõu pidamata**

Volibris on ravim, mida te peate võtma PAH kontrolli all hoidmiseks.

→ **Ärge lõpetage Volibris'e võtmist, kui te ei ole seda kokku leppinud oma arstiga.**

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi võtmise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

#### **Seisundid, millele teie ja teie arst peate tähelepanu pöörama:**

##### **Allergilised reaktsioonid**

See on sageli esinev kõrvaltoime, mis võib tekkida **kuni ühel inimesel 10-st**. Te võite märgata löövet või sügelust ja turset (tavaliselt näo, huulte, keele või kõri turset), mis võib põhjustada hingamis- või neelamisraskust.

### **Tursed, eriti pahkluude piirkonna ja labajalgade turse**

See on väga sage kõrvaltoime, mis võib tekkida **rohkem kui ühel inimesel 10-st**.

### **Südamepuudulikkus**

See on tingitud sellest, et süda ei pumpa piisavalt verd, põhjustades õhupuudust, tugevat väsimust ning pahkluude piirkonna ja jalgade turset. See on sage kõrvaltoime, mis võib tekkida **kuni ühel inimesel 10-st**.

### **Aneemia (punaste vereliblede arvu langus)**

See on muutus verepildis, mis võib põhjustada väsimust, nõrkust, õhupuudust ja üldist halba enesetunnet. Mõnikord vajab see seisund vereülekannet. See on väga sage kõrvaltoime, mis võib tekkida **rohkem kui ühel inimesel 10-st**.

### **Hüpotensioon (madal vererõhk)**

See võib põhjustada peapööritust. See on sage kõrvaltoime, mis võib tekkida **kuni ühel inimesel 10-st**.

→ **Teavitage oma arsti otsekohe sellest**, kui teil tekivad nimetatud kõrvaltoimed või kui need ilmnevad vahetult pärast Volibris'i võtmist.

**Tähtis on teha regulaarsed vereanalüüsid**, et kontrollida teid aneemia ja maksatalitluse häirete suhtes. **Veenduge, et olete lugenud ka teavet lõigu 2** alalõikudes „Teile on vaja regulaarselt teha vereanalüüsid“ ja „Häirunud maksatalitluse nähud on järgmised“.

### **Muud kõrvaltoimed on järgmised**

#### **Väga sageli esinevad kõrvaltoimed:**

- peavalu
- pearinglus
- südamepekslemine (kiire või ebakorrapärane südamestegevus)
- hingelduse süvenemine varsti pärast Volibris'i võtmise alustamist
- nohu või ninakinnisus, survetunne või valu ninakõrvalkoobastes
- iiveldus
- kõhulahtisus
- väsimus

### **Kombinatsioonis tadalafiiliga (üks teine PAH ravim)**

Lisaks ülaltoodule:

- õhetus (nahapunetus)
- oksendamine
- valu/ebamugavustunne rindkeres

### **Sageli esinevad kõrvaltoimed:**

- ähmane nägemine või muud nägemise muutused
- minestamine
- muutused vereanalüüsides, mis näitavad maksa tööd
- nohu
- kõhukinnisus
- kõhuvalu
- valu või ebamugavustunne rinnus
- õhetus (nahapunetus)
- oksendamine
- nõrkustunne
- ninaverejooks

- lõõve.

### **Kombinatsioonis tadalafiiliga**

Lisaks ülaltoodule, välja arvatud muutused vereanalüüsid, mis näitavad maksa funktsiooni:

- kohin kõrvus (*tinnitus*) ainult kombinatsioonravi puhul.

### **Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed:**

- maksakahjustus
- maksapõletik, mida põhjustab organismi oma kaitsemehhanism (*autoimmuunne hepatiit*).

### **Kombinatsioonis tadalafiiliga**

- järsku tekkiv kuulmislangus.

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Volibris't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „Kõlblik kuni“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Volibris sisaldab**

Toimeaine on ambrisentaan.

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 või 10 mg.

Abiained on: laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos, kroskarmelloosnaatrium, magneesiumstearaat, polüvinüülalkohol, talk (E553b), titaandioksiid (E171), makrogool 3350, letsitiin (soja) (E322) ja värvaine Allura red AC Aluminium Lake (E129).

### **Kuidas Volibris välja näeb ja pakendi sisu**

Volibris 5 mg õhukese polümeerikattega tablett (tablett) on kahvatu-roosa, nelinurkne, kumer tablett, mille ühel küljel on pimetrukis 'GS' ja teisel 'K2C'.

Volibris 10 mg õhukese polümeerikattega tablett (tablett) on tumeroosa, ovaalne, kumer tablett, mille ühel küljel on pimetrukis 'GS' ja teisel 'KE3'.

Volibris 5 mg ja 10 mg kaetud tabletid on 10x1 või 30x1 kaupa üheannuselistes blisterpakendites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**Müügiloo hoidja**

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

**Tootja**

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

Glaxo Operations UK Ltd  
(trading as GlaxoWellcome Operations)  
Harmire Road  
Barnard Castle  
Co. Durham DL12 8DT  
Ühendkuningriik

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

ГлаксoСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Danmark**

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

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.  
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.