

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Volibris 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Volibris 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Volibris 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi tabletti sisältää 5 mg ambrisentaania.

Volibris 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi tabletti sisältää 10 mg ambrisentaania.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Volibris 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi tabletti sisältää noin 95 mg laktoosia (monohydraattina), noin 0,25 mg lesitiiniä (soija) (E322) ja noin 0,11 mg allurapunaista AC (E129).

Volibris 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi tabletti sisältää noin 90 mg laktoosia (monohydraattina), noin 0,25 mg lesitiiniä (soija) (E322) ja noin 0,45 mg allurapunaista AC (E129).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Volibris 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Hennon vaaleanpunainen, neliönmuotoinen, kupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella on merkintä "GS" ja toisella "K2C".

Volibris 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Voimakkaan vaaleanpunainen, ovaalinmuotoinen, kupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella on merkintä "GS" ja toisella "KE3".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Volibris on tarkoitettu WHO:n toimintakykyluokkiin II ja III kuuluvien aikuispotilaiden pulmonaalihypertension hoitoon, mukaan lukien käyttö yhdistelmähoitona (ks. kohta 5.1). Teho on osoitettu idiopaattisessa ja sidekudossairauteen liittyvässä pulmonaalihypertensiossa.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa vain pulmonaalihypertension hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Ambrisentaanimonoterapia

Volibris otetaan suun kautta. Aloitusannos on 5 mg kerran vuorokaudessa. Annos voidaan suurentaa 10 mg:aan vuorokaudessa kliinisestä vasteesta ja siedettävyydestä riippuen.

Ambrisentaani yhdessä tadalafiilin kanssa

Kun Volibris-valmistetta käytetään yhdessä tadalafiilin kanssa, Volibris-annos nostetaan 10 mg:aan kerran vuorokaudessa.

AMBITION-tutkimuksessa potilaat saivat 5 mg ambrisentaania vuorokaudessa ensimmäisten 8 hoitoviikon ajan, minkä jälkeen annos suurennettiin 10 mg:aan siedettävyydestä riippuen (ks. kohta 5.1). Kun lääkettä käytettiin yhdessä tadalafiilin kanssa, aloitusannos oli 5 mg ambrisentaania ja 20 mg tadalafiilia. Siedettävyydestä riippuen tadalafiiliannos suurennettiin 40 mg:aan 4 viikon kuluttua ja ambrisentaaniannos suurennettiin 10 mg:aan 8 viikon kuluttua. Tämä toteutui yli 90 %:lla potilaista. Annoksia voitiin myös pienentää siedettävyydestä riippuen.

Käytettävissä oleva tieto viittaa siihen, että ambrisentaani-hoidon äkilliseen keskeyttämiseen ei liity pulmonaalihypertension pahenemista.

Ambrisentaaniannos on rajoitettava määrään 5 mg kerran vuorokaudessa, kun sitä annetaan samanaikaisesti siklosporiini A:n kanssa. Potilaan tilaa on seurattava huolellisesti (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Yli 65-vuotiaiden potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2). Kokemukset ambrisentaanin käytöstä potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min), ovat vähäiset. Hoito on aloitettava varovasti näille potilaille ja potilaista on huolehdittava erityisesti, jos ambrisentaaniannosta suurennetaan määrään 10 mg.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Ambrisentaania ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (joilla on maksakirroosi tai ei ole sitä). Maksan vajaatoiminnan voidaan olettaa suurentavan ambrisentaanialtistusta (C_{max} ja AUC) johtuen siitä, että päämetaboliareitit ovat glukuronidaatio ja oksidaatio sekä näitä seuraava eliminaatio sappinesteen mukana. Siksi ambrisentaanihoitoa ei saa aloittaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta tai kliinisesti merkittävät, kohonneet maksan aminotransferaasiarvot (yli kolminkertaiset viitearvojen ylärajaan [upper normal limit, ULN] verrattuna, ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Pediatriiset potilaat

Ambrisentaanin tehoa ja turvallisuutta lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla (katso kohta 5.3 saatavilla olevista tiedoista nuorilla eläimillä).

Antotapa

Tabletin nielemistä kokonaisena suositellaan ja se voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa. On suositeltavaa, että tablettia ei jaeta, murskata eikä pureskella.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, soijalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus (ks. kohta 4.6).

Käyttö naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Imetys (ks. kohta 4.6).

Vaikea maksan vajaatoiminta (maksakirroosiin liittyen tai ilman sitä) (ks. kohta 4.2).

Maksan aminotransferaasien lähtöarvot (aspartaattiaminotransferaasi ASAT ja/tai alaniiniaminotransferaasi ALAT) >3 x ULN (viitearvojen ylärajan, ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Idiopaattinen keuhkofibroosi (IPF), johon voi liittyä sekundaarinen pulmonaalihypertensio (ks. kohta 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ambrisentaania ei ole tutkittu riittävästi hyöty/haitta-suhteen arvioimiseksi WHO:n toimintakykyluokkaan I kuuluvien pulmonaalihypertensiota sairastavien potilaiden osalta.

Ambrisentaanin tehoa ainoana lääkkeenä ei ole varmistettu WHO:n toimintakykyluokkaan IV kuuluvien pulmonaalihypertensiota sairastavien potilaitten osalta. Hoitoa, jota suositellaan taudin vaikeassa vaiheessa (esim. epoprostenolia), on harkittava, jos potilaan kliininen tila huononee.

Maksan toiminta

Pulmonaalihypertensiopotilailla on esiintynyt maksan toiminnan poikkeavuuksia. Autoimmuunihapatiittiin liittyvät tapaukset, kuten mahdollinen olemassa olevan autoimmuunihapatiitin paheneminen, maksavaurio ja mahdollisesti hoitoon liittyvää maksaentsyymiarvojen nousua on havaittu ambrisentaania käytettäessä (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Siksi maksan aminotransferaasipitoisuudet (ALAT ja ASAT) on mitattava ennen ambrisentaanin aloittamista ja hoitoa ei saa aloittaa potilaille, joilla ALAT- ja/tai ASAT-lähtöarvot ovat > 3 x ULN (viitearvojen ylärajan, ks. kohta 4.3).

Maksavaurion merkkejä on seurattava potilailta ja ALAT- ja ASAT-arvojen kuukausittaista seurantaa suositellaan. Jos potilaalla ilmenee pysyvä selittämätön kliinisesti merkitsevä ALAT- ja/tai ASAT-arvojen nousu, tai jos ALAT- ja/tai ASAT-arvojen nousuun liittyy maksavaurion merkkejä tai oireita (esim. keltaisuus), ambrisentaanin hoito on keskeytettävä.

Potilailla, joilla ei ilmene maksavaurion kliinisiä oireita tai keltaisuutta, ambrisentaanin aloittamista uudelleen voidaan harkita maksaentsyymiarvojen palaututtua normaalille tasolle. On suositeltavaa kääntyä maksasairauksien hoitoon perehtyneen erikoislääkärin puoleen.

Hemoglobiinipitoisuus

Endoteliinireseptoriantagonistihoidon (ERA), myös ambrisentaanin käyttöön, on liittynyt hemoglobiinipitoisuuden ja hematokriitin pienemistä. Suurin osa pienentymisistä havaittiin ensimmäisten neljän hoitoviikon aikana. Tämän jälkeen hemoglobiinipitoisuus yleensä vakiintui. Hemoglobiinipitoisuuden keskiarvoinen lasku lähtötasoon verrattuna (vaihteluväli 9-12 g/l [0,9-1,2 g/dl]) kesti pisimmillään neljänteen vuoteen asti avoimessa pitkäaikaisessa faasi III kliinisessä tutkimuksessa. Kliinisen käytön aikana on raportoitu verisolujen siirtoa vaatineita anemiatapauksia (ks. kohta 4.8).

Ambrisentaanin aloittamista ei suositella potilaille, joilla on kliinisesti merkitsevä anemia. Hemoglobiini- ja/tai hematokriittiarvojen mittaamista suositellaan ambrisentaanin aikana esimerkiksi kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta, kolmen kuukauden kuluttua ja sen jälkeen määräajoin vallitsevan kliinisen käytännön mukaan. Jos hemoglobiini- tai hematokriittiarvoissa havaitaan kliinisesti merkitsevää pienemistä, ja muut syyt poissuljetaan, annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä tulee harkita. Anemian ilmaantuvuus lisääntyi, kun ambrisentaania annettiin

yhdessä tadalafiilin kanssa (haittatapahtumia esiintyi 15 %:lla). Ambrisentaanimonoterapian yhteydessä anemian ilmaantuvuus oli 7 % ja tadalafiilimonoterapian yhteydessä 11 %.

Nesteen kerääntyminen elimistöön

Endoteliinireseptoriantagonistien kuten ambrisentaanin on havaittu aiheuttaneen perifeeristä turvotusta. Kliinisissä tutkimuksissa ambrisentaanilla havaittu perifeerinen turvotus oli useimmissa tapauksissa luonteeltaan lievää tai kohtalaista. Sitä saattaa esiintyä enemmän ja vakavampana 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla. Lyhytkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa perifeeristä turvotusta raportoitiin useammin 10 mg:n ambrisentaaniannokseen liittyen (ks. kohta 4.8).

Markkinoille tulon jälkeen on saatu raportteja nesteen kerääntymisestä tai sydämen vajaatoiminnan dekompensoitua viikkojen kuluttua ambrisentaanihoidon aloittamisesta. Joissakin tapauksissa on tarvittu hoitoa diureetilla tai nesteytyksen hoitoa sairaalassa. Jos potilaalla on aikaisempi nesteytymäärä, se on hoidettava vakiintuneen hoitokäytännön mukaisesti ennen ambrisentaanihoidon aloittamista.

Jos nestettä kertyy kliinisesti merkittävästi ambrisentaanihoidon aikana riippumatta siitä, liittyykö siihen painonnousua vai ei, lisäarviointi syyn (kuten ambrisentaani tai taustalla oleva sydämen vajaatoiminta) selvittämiseksi on aloitettava. Mahdollinen erityishoidon tarve tai ambrisentaanihoidon keskeyttämisen tarve tulee arvioida. Perifeerisen turvotuksen ilmaantuvuus lisääntyi, kun ambrisentaania annettiin yhdessä tadalafiilin kanssa (haittatapahtumia esiintyi 45 %:lla). Ambrisentaanimonoterapian yhteydessä perifeerisen turvotuksen ilmaantuvuus oli 38 % ja tadalafiilimonoterapian yhteydessä 28 %. Perifeeristä turvotusta esiintyi tavallisimmin ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Volibris-hoitoa ei saa aloittaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ellei hoitoa edeltäneen raskaustestin tulos ole negatiivinen ja käytössä ole luotettavaa ehkäisyä. On harkittava kääntymistä naistentautien hoitoon perehtyneen erikoislääkärin puoleen, jos on epäilystä siitä, millaista ehkäisyneuvontaa yksittäiselle potilaalle tulisi antaa. Ambrisentaanihoidon aikana suositellaan raskaustestiä kuukausittain (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Keuhkolaskimoahtautuma

Keuhkoedeemaa on raportoitu keuhkolaskimoahtautumaa sairastavilla potilailla vasodilatoivien lääkevalmisteiden esim. endoteelireseptorin antagonistien käytön yhteydessä. Siksi mahdollista keuhkolaskimoahtautumaa on epäiltävä, jos potilaille kehittyä akuutti keuhkoedeema ambrisentaanihoidon aikana.

Samanaikainen käyttö muiden lääkkeiden kanssa

Ambrisentaanihoitoa saavia potilaita on seurattava huolellisesti, kun rifampisiinihoito aloitetaan (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Apuaineet

Volibris-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Volibris-tabletit sisältävät atsoväriainetta allurapunaista AC (E129), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Volibris-tabletit sisältävät soijasta saatua lesitiiniä. Potilaan, joka on allerginen soijalle, ei tule käyttää ambrisentaania (ks. kohta 4.3).

Volibris tabletit sisältävät alle 1 mmol natriumia (23 mg) eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ambrisentaani ei inhiboi eikä indusoi I tai II vaiheen lääkeaineita metaboloivia entsyymejä kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla prekliinisissä *in vitro* ja *in vivo*-tutkimuksissa. Siksi ambrisentaanin uskotaan muuttavan näiden reittien kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden kinetiikkaa vain vähän.

Ambrisentaanin mahdollista kykyä indusoida CYP3A4:n aktiivisuutta tutkittiin terveillä vapaaehtoisilla. Tulokset viittasivat siihen, ettei ambrisentaani indusoi CYP3A4 isoentsyymiä.

Siklosporiini A

Kun ambrisentaanin annossa terveille vapaaehtoisille saavutettiin vakaa tila ja sitä annettiin samanaikaisesti siklosporiini A:n kanssa, tämä johti kaksinkertaiseen altistumiseen ambrisentaanille. Tämä voi johtua siitä, että siklosporiini A estää ambrisentaanin farmakokinetiikkaan osallistuvia transportteita ja metaboloivia entsyymejä. Siksi ambrisentaaniannos on rajoitettava 5 mg:aan kerran vuorokaudessa, kun sitä annetaan samanaikaisesti siklosporiini A:n kanssa (ks. kohta 4.2). Toistuvilla ambrisentaaniannoksilla ei ollut vaikutusta altistumiseen siklosporiini A:lle ja siklosporiini A:n annosta ei ole aiheellista muuttaa.

Rifampisiini

Rifampisiinin (orgaanisen anionikuljettajaproteiinin [OATP:n] estäjä, voimakas CYP3A- ja 2C19-entsyymien indusoija, Pgp:n ja uridiinidifosfoglukuronosyyli transferaasien [UGT:en] indusoija) samanaikaiseen antoon liittyi ohimenevä (noin kaksinkertainen) ambrisentaanin altistuksen kasvu, kun terveille vapaaehtoisille annettiin aloitusannokset. Kahdeksanteen päivään mennessä rifampisiinin annolla vakaassa tilassa ei kuitenkaan ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta ambrisentaanin altistukseen. Ambrisentaanihoitoa saavia potilaita on seurattava huolellisesti, kun rifampisiinihoito aloitetaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Fosfodiesteraasiestäjät

Ambrisentaanin samanaikainen käyttö fosfodiesteraasiestäjän joko sildenafiliin tai tadalafiilin kanssa (molemmat ovat CYP3A4:n substraatteja) terveillä vapaaehtoisilla ei vaikuttanut fosfodiesteraasiestäjän tai ambrisentaanin farmakokinetiikkaan merkitsevästi (ks. kohta 5.2).

Muut kohdennetut pulmonaalihypertensiohoidot

Yhdessä muiden pulmonaalihypertension hoitoon käytettävien lääkkeiden (esim. prostanoidien ja liukoisien guanylaattisyklaasin stimulaattorien) kanssa, ambrisentaanin tehoa ja turvallisuutta ei ole erikseen tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa pulmonaalihypertensiopotilailla (ks. kohta 5.1). Tiedossa olevien biotransformaatiotietojen perusteella valmisteella ei ole odotettavissa erityisiä yhteisvaikutuksia liukoisien guanylaattisyklaasin stimulaattorien eikä prostanoidien kanssa (ks. kohta 5.2). Valmisteen käytöstä näiden lääkkeiden kanssa ei kuitenkaan ole tehty erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia. Samanaikaisessa käytössä suositellaan varovaisuutta.

Oraaliset ehkäisyvalmisteet

Kun ambrisentaania annettiin 10 mg kerran vuorokaudessa kliinisessä tutkimuksessa terveille vapaaehtoisille, joilla vakaa tila oli saavutettu, sillä ei ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta kertaannoksena annetun oraalisen ehkäisyvalmisteen (yhdistelmävalmisteena etinyyliestradiolia ja noretindronia) farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2). Tämän farmakokineettisen tutkimuksen perusteella ambrisentaanin ei odoteta merkitsevästi vaikuttavan altistumiseen estrogeenia tai progestogeenia sisältäville ehkäisyvalmisteille.

Varfariini

Ambrisentaani ei vaikuttanut varfariinin vakaan tilan farmakokinetiikkaan tai varfariinin antikoagulaatioaktiivisuuteen terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa (ks. kohta 5.2). Myöskään varfariinilla ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta ambrisentaanin farmakokinetiikkaan.

Lisäksi ambrisentaanilla ei ollut kokonaisvaikutusta varfariinityyppisen antikoagulantin viikkoannokseen, protrombiiniaikaan (PT) ja INR-arvoon (international normalized ratio) potilailla.

Ketokonatsoli

Kun ketokonatsolia (voimakas CYP3A4 inhibiittori) annettiin ja vakaa tila oli saavutettu, se ei johtanut kliinisesti merkitsevään altistumisen lisääntymiseen ambrisentaanille (ks. kohta 5.2).

Ambrisentaanin vaikutus ksenobioottien transporttereihin

Kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla annettuna ambrisentaani ei vaikuta inhiboivasti ihmisen transporttereihin kuten P-glykoproteiiniin (Pgp), rintasyöpäresistenssiproteiiniin (BCRP), monilääkeresistenssiproteiiniin isoentsyymi-2:een (MRP2), sappisuolojen kuljettajaan (BSEP), orgaanisten anionien kuljettaproteiineihin (OATP1B1 ja OATP1B3) tai natrium riippuvaiseen taurokolaatti ko-transportteriin (NTCP) *in vitro*.

Ambrisentaani on Pgp-välitteisen effluksin substraatti.

In vitro-tutkimukset rotan maksasoluilla osoittivat myös, että ambrisentaani ei indusoinut Pgp-, BSEP- tai MRP2-proteiinien ekspressiota.

Kun ambrisentaania annettiin terveille vapaaehtoisille vakaan tilan tutkimuksessa, sillä ei ollut kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia kerta-annoksena annetun digoksiinin (Pgp:n substraatti) farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Ambrisentaanihoitoa ei saa aloittaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ellei raskaustestin tulos ole negatiivinen ja käytössä ole luotettavaa ehkäisyä. Ambrisentaanihoidon aikana suositellaan raskaustestiä kuukausittain.

Raskaus

Ambrisentaani on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Eläinkokeet ovat osoittaneet ambrisentaanin olevan teratogeenista. Kokemusta ihmisisten hoidosta ei ole.

Ambrisentaania käyttäville naisille on kerrottava sikiövaurion riskistä. Vaihtoehtoinen hoito on aloitettava, jos raskaus todetaan (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö ambrisentaani ihmisen rintamaitoon. Ambrisentaanin erittymistä rintamaitoon ei ole tutkittu eläimillä. Siksi imetys on vasta-aiheista ambrisentaania saaville naisille (ks. kohta 4.3).

Miesten hedelmällisyys

Pitkäkestoiseen endoteliinireseptoriantagonistihoidon, myös ambrisentaaniin, on yhdistetty tubulaarisen atrofian kehittyminen kiveksiin eläimille (ks. kohta 5.3). Vaikka ARIES-E-tutkimuksessa ei saatu selvää näyttöä ambrisentaanin haitallisesta vaikutuksesta siemennesteen määrään pitkäkestoisessa altistuksessa, jatkuvaan ambrisentaanin antoon liittyi muutoksia spermatogeneesin merkkiaineissa. Plasman inhibiini-B-pitoisuuden pienenemistä ja plasman FSH-pitoisuuden suurenemista havaittiin. Vaikutusta miehen hedelmällisyyteen ei tunneta, mutta spermatogeneesin heikkenemistä ei voida poissulkea. Kliinisissä tutkimuksissa pitkäkestoiseen ambrisentaanin antoon ei liittynyt muutosta plasman testosteronipitoisuudessa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ambrisentaanilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Potilaan kliininen tila ja ambrisentaanin haittavaikutukset (kuten verenpaineen lasku, huimaus, heikotus, uupumus) on pidettävä mielessä, kun arvioidaan potilaan suoritumista tehtävissä, jotka vaativat arvostelukykä, motorisia tai kognitiivisia taitoja (ks. kohta 4.8). Potilaiden on tiedostettava kuinka ambrisentaani vaikuttaa heihin ennen autolla ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuudesta

Monoterapiana ja/tai yhdessä muiden lääkkeiden kanssa käytetyn ambrisentaanin turvallisuutta on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa yli 1 200:lla pulmonaalihypertensiota sairastavalla potilaalla (ks. kohta 5.1). 12 viikkoa kestäneessä lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa esiintyneet haittavaikutukset on esitetty alla elinryhmittäin haittavaikutuksen yleisyyden mukaan. Alla esitetään myös tiedot pidempikestoisista ei-lumekontrolloiduista tutkimuksista (ARIES-E ja AMBITION [yhdessä tadalafiilin kanssa]). Pitkäaikaisessa käytössä tai ambrisentaanin ja tadalafiilin yhteiskäytössä ei havaittu aiemmin toteamattomia haittavaikutuksia. Pidemmissä kontrolloimattomissa tutkimuksissa (keskimääräinen havaintoaika 79 viikkoa) turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin lyhytaikaisissa tutkimuksissa. Tavanomaisesta lääketurvatoiminnasta saadut tiedot on esitetty taulukossa.

Perifeerinen turvotus, nesteen kerääntyminen ja päänsärky (kuten sinuspäänsärky, migreeni) olivat yleisimmät ambrisentaanin käytön aikana havaituista haittavaikutuksista. Suuremmalla 10 mg:n annoksella näitä haittoja ilmeni useammin ja perifeerinen turvotus oli lyhytkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa vaikeampaa 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailta (ks kohta 4.4).

Taulukointi haittavaikutuksista

Ilmaantuvuus on määritelty: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Annosriippuvaisissa haittavaikutuksissa ilmaantuvuusluokka on suuremman ambrisentaaniannoksen mukainen. Esiintymistiheys ei ota huomioon muiden tekijöiden osuutta, kuten vaihtelua tutkimusten kestoissa, potilaan terveydentilaa ja potilaan ominaispiirteitä lähtötasolla. Kliinisiin tutkimuksiin perustuvat haittavaikutusten ilmaantuvuudet eivät välttämättä kuvasta haittojen ilmaantuvuutta normaalin kliinisen hoidon aikana. Kussakin ilmaantuvuusryhmässä haittavaikutukset on esitetty alenevassa järjestyksessä vakavuuden perusteella.

	Ambrisentaani (ARIES-C ja markkinoilletulon jälkeiset tiedot)	Ambrisentaani (AMBITION ja ARIES-E)	Yhdessä tadalafiilin kanssa (AMBITION)
<i>Veri ja imukudos</i>			
Anemia (pienentynyt hemoglobiiniarvo, pienentynyt hematokriittiarvo)	Yleinen ¹	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<i>Immuunijärjestelmä</i>			
Yliherkkyysoireet (kuten angioedeema, ihottuma, kutina)	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen

<i>Hermosto</i>			
Päänsärky (kuten sinuspäänsärky, migreeni)	Hyvin yleinen ²	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Huimaus	Yleinen ³	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<i>Silmät</i>			
Näön hämärtyminen, näön heikkeneminen	Tuntematon ⁴	Yleinen	Yleinen
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>			
Tinnitus	Ei ilmoitettu	Ei ilmoitettu	Yleinen
Äkillinen kuulon heikkeneminen	Ei ilmoitettu	Ei ilmoitettu	Melko harvinainen
<i>Sydän</i>			
Sydämen vajaatoiminta	Yleinen ⁵	Yleinen	Yleinen
Sydämentykytys	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<i>Verisuonisto</i>			
Hypotensio	Yleinen ³	Yleinen	Yleinen
Punastuminen	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Synkopee	Melko harvinainen ³	Yleinen	Yleinen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>			
Nenäverenvuoto	Yleinen ³	Yleinen	Yleinen
Hengenahdistus	Yleinen ^{3,6}	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ylähengitysteiden (esim. nenä, sinus) tukkoisuus, sinuiitti, nenänielun tulehdus, nuha	Yleinen ⁷		
Nenänielun tulehdus		Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Sinuiitti, nuha		Yleinen	Yleinen
Nenän tukkoisuus		Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<i>Ruoansulatuselimistö</i>			
Pahoinvointi, oksentelu, ripuli	Yleinen ³		
Pahoinvointi		Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Oksentelu		Yleinen	Hyvin yleinen

Ripuli		Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Vatsakipu	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ummetus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
<i>Maksa ja sappi</i>			
Maksavaurio (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen ^{3,8}	Ei ilmoitettu	Ei ilmoitettu
Autoimmunihepatiitti (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen ^{3,8}	Ei ilmoitettu	Ei ilmoitettu
Kohonneet maksan transaminaasiarvot	Yleinen ³	Ei ilmoitettu	Ei ilmoitettu
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>			
Ihottuma	Ei ilmoitettu	Yleinen ⁹	Yleinen ⁹
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>			
Perifeerinen turvotus, nesteen kerääntyminen elimistöön	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Rintakipu / epämiellyttävä tuntemus rinnassa	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Voimattomuus	Yleinen ³	Yleinen	Yleinen
Uupumus	Yleinen ³	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen

¹ Katso kohta ”Kuvaus valituista haittavaikutuksista”.

² Päänsärkyä esiintyi useammin, kun ambrisentaania annettiin 10 mg.

³ Tiedot perustuvat tavanomaiseen lääketurvallisuuden seurantaan ja yleisyys perustuu saatuun kokemukseen lumekontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista.

⁴ Tiedot perustuvat tavanomaiseen lääketurvallisuuden seurantaan.

⁵ Suurimpaan osaan raportoiduista sydämen vajaatoiminta tapauksista liittyi nesteretentiota. Tiedot perustuvat tavanomaiseen lääketurvallisuuden seurantaan, yleisyys perustuu tilastolliseen mallintamiseen lumekontrolloiduista kliinisistä lääketutkimuksista.

⁶ Tapauksia hengenahdistuksen pahenemisesta, joiden etiologia on epäselvä, on raportoitu pian ambrisentaanihoidon aloittamisen jälkeen.

⁷ Nenän tukkoisuuden ilmaantuvuus riippui ambrisentaaniannoksesta hoidon aikana.

⁸ Ambrisentaanihoidon aikana on raportoitu autoimmunihepatiittitapauksia, mukaan lukien tapauksia autoimmunihepatiitin pahenemisesta sekä maksavaurioista.

⁹ Ihottuma-termi kattaa punoittavan ihottuman, yleistyneen ihottuman, papulaarisen ihottuman ja kutisevan ihottuman.

Kuvaus valituista haittavaikutuksista

Pienentynyt hemoglobiiniarvo

Kliinisen käytön aikana on raportoitu verisolujen siirtoa vaatineita anemiatapauksia (ks. kohta 4.4). Hemoglobiiniarvon pienenemistä (anemiaa) ilmeni useammin 10 mg:n ambrisentaaniannoksella. 12 viikkoa kestäneiden III vaiheen kliinisten tutkimusten aikana hemoglobiinin keskiarvot pienenivät ambrisentaaniryhmien potilailla. Tämä havaittiin jo neljännellä viikolla -8,3 g/l (0,83 g/dl). Keskimääräiset muutokset lähtötasolta näyttivät tasoittuvan seuraavien kahdeksan viikon aikana. Kokonaisuudessaan 17 potilaalla (6,5 %) ambrisentaanihoitoryhmässä hemoglobiiniarvo laski ≥ 15 %:a lähtötasolta ja alle normaalin arvon.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kokemusta pulmonaalihypertensiota sairastavista potilaista, jotka olisivat saaneet ambrisentaania yli 10 mg:n vuorokausiannoksina, ei ole. Terveillä vapaaehtoisilla 50 mg:n tai 100 mg:n kerta-annokseen (5-10-kertainen suositusten mukaiseen annokseen verrattuna) liittyi päänsärkyä, punastumista, huimausta, pahoinvointia ja nenän tukkoisuutta.

Vaikutusmekanismista johtuen ambrisentaanin yliannostus voisi mahdollisesti aiheuttaa hypotensiota (ks. kohta 5.3). Mahdollinen voimakas hypotensio voi vaatia aktiivista kardiovaskulaarista tukihoidoa. Spesifistä antidoottia ei ole saatavilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: verenpainelääkkeet, muut verenpainelääkkeet, ATC-koodi: C02KX02

Vaikutusmekanismi

Ambrisentaani on propionihappojohdannainen, joka suun kautta otettuna on aktiivinen ET_A-selektiivinen endoteliinireseptoriantagonisti. Endoteliinillä on merkittävä osa pulmonaalihypertension patofysiologiassa.

- Ambrisentaani on voimakas (Ki 0.016 nM) ja erittäin selektiivinen ET_A-reseptorin antagonisti (selektiivisyys ET_A-reseptoriin noin 4000-kertainen verrattuna ET_B-reseptoriin).
- Ambrisentaani salpaa ET_A-reseptorialatyyppejä. Näitä reseptoreita on pääasiassa verisuonten sileissä lihassoluissa ja sydänlihassoluissa. Salpaus estää endoteliinin välittämän toisiohjausjärjestelmän aktivoitumisen. Aktivoituminen johtaa vasokonstriktioon ja sileiden lihassolujen lisääntymiseen.
- Ambrisentaanin selektiivisyys ET_A-reseptoreihin on suurempi kuin ET_B-reseptoreihin. Siksi ET_B-reseptoreiden välittämän vasodilataattoreiden (typpioksidin ja prostasykliinin) tuotannon odotetaan säilyvän.

Kliininen teho ja turvallisuus

Teho osoitettiin kahdessa keskeisessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa, III:n faasin monikeskustutkimuksessa (ARIES-1 ja -2). ARIES-1 tutkimuksessa, johon osallistui 201 potilasta, verrattiin ambrisentaanin 5 mg:n ja 10 mg:n annosta lumelääkkeeseen. ARIES-2:ssa, jossa oli mukana 192 potilasta, verrattiin ambrisentaania annoksilla 2,5 mg ja 5 mg lumelääkkeeseen. Kummassakin tutkimuksessa ambrisentaani lisättiin potilaiden tuki-/peruslääkitykseen, johon saattoi kuulua digoksiini, antikoagulantteja, diureetteja, happea ja vasodilaattoreita (kalsiumkanavan salpaajia, ACE:n estäjiä). Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli idiopaattinen tai sidekudossairauteen liittyvä pulmonaalihypertensio (PAH-CTD). Suurimmalla osalla potilaista oli WHO:n toimintakykyluokan II (38,4 %) tai luokan III (55,0 %) oireita. Potilaita, joilla oli maksasairaus (maksakirroosi tai kliinisesti merkittävästi nousseet aminotransferaasiarvot) tai muu hoito pulmonaalihypertensioon (esim. prostanoidi-hoito), ei otettu tutkimukseen. Näissä tutkimuksissa ei arvioitu hemodynaamisia parametreja.

Faasin III tutkimuksissa ensisijaiseksi päätetapahtumaksi määriteltiin kuormituksen siedon parantuminen lähtötilanteesta viikkoon 12. Se arvioitiin kuuden minuutin kävelymatkan pituudessa (6MWD) tapahtuneena muutoksena. Molemmista tutkimuksista ambrisentaanihoito paransi merkittävästi kuuden minuutin kävelytestin tuloksia kaikilla ambrisentaaniannoksilla.

Verrattuna lähtötasoon viikolla 12, lumekorjattu paraneminen kuuden minuutin kävelymatkan keskiarvoissa oli 30,6 m (95 %:n luottamusväli 2,9-58,3, $p=0,008$) ARIES-1-tutkimuksessa ja 59,4 m (95 %:n luottamusväli 29,6-89,3 $p<0,001$) 5 mg:aa saaneilla potilailla ARIES-2-tutkimuksessa. ARIES-1-tutkimuksessa 10 mg:n annosta saaneilla potilailla viikolla 12 kuuden minuutin kävelymatkan pituudessa tapahtunut lumekorjattu paraneminen oli keskimäärin 51,4 m (95 %:n luottamusväli 26,6-76,2, $p<0,001$).

Faasin III tutkimuksista tehtiin ennalta määritetty yhdistetty analyysi (ARIES-C). Kävelymatkan pituudessa tapahtunut lumekorjattu piteneminen oli 44,6 m (95 %:n luottamusväli 24,3-64,9 m, $p<0,001$) 5 mg:n annoksella ja 52,5 m (95 %:n luottamusväli 28,8-76,2 m, $p<0,001$) 10 mg:n annoksella.

ARIES-2:ssa (yhdistetyt annosryhmät) ambrisentaanihoito viivästytti merkittävästi kliinisen tilan huononemista pulmonaalihypertensiota sairastavilla potilailla lumelääkkeeseen verrattuna ($p<0,001$). Riskisuhteessa nähtiin 80 %:n lasku (95 %:n luottamusväli 47 %:sta 92 %:iin). Kliinisen tilan huononemiseen otettiin mukaan mm. kuolema, keuhkonsiirto, sairaalaan joutuminen pulmonaalihypertension vuoksi, atriaalinen septostomia, muiden pulmonaalihypertension hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden lisääminen ja ennaikainen hoidon keskeyttämistarve. Fyysisen suorituskyvyn SF-36 Health Survey-asteikon mukaan yhdistetyissä annosryhmissä havaittiin tilastollisesti merkitsevä kasvu ($3,41 \pm 6,96$) verrattuna lumelääkkeeseen ($-0,20 \pm 8,14$, $p=0,005$). Ambrisentaanihoito johti tilastollisesti merkitsevään Borg Dyspnea Indeksien (BDI) paranemiseen viikolla 12 (lumekorjattu BDI-arvo oli -1,1 [95 %:n luottamusväli -1,8 - 0,4, $p=0,019$, yhdistetyt annosryhmät]).

Pitkäaikaistulokset

ARIES-1- ja -2-tutkimuksiin osallistuneet potilaat saivat halutessaan osallistua avoimeen pitkäaikaiseen ARIES-E-tutkimukseen ($n=383$). Yhdistetty keskimääräinen altistus kesti noin 145 ± 80 viikkoa. Pitkäaikaisin altistus kesti noin 295 viikkoa. Tämän tutkimuksen ensisijaiset päätetapahtumat olivat ambrisentaanin pitkäaikaiseen altistukseen liittyvien haittavaikutusten ilmeneminen ja vakavuus, mukaan lukien maksan toimintakokeiden arvot seerumissa. Tässä pitkäaikaisessa ambrisentaanialtistustutkimuksessa havaitut turvallisuuslöydökset olivat yhdenmukaisia 12 viikkoa kestäneiden lumekontrolloitujen tutkimusten havaintojen kanssa.

Havaittu eloonjäämisen todennäköisyys ambrisentaania saaneilla tutkittavilla (yhdistetyt ambrisentaaniannosryhmät) oli ensimmäisenä vuotena 93 %, toisena vuotena 85 % ja kolmentena vuotena 79 %.

Avoimessa tutkimuksessa (AMB222) arvioitiin ambrisentaanin vaikutusta seerumin aminotransferaasipitoisuuksien nousuun 36 potilaalla, jotka olivat aiemmin lopettaneet hoidon toisella endoteliinireseptoriantagonistilla aminotransferaasiarvojen poikkeavuuksien vuoksi. Keskimäärin 53 ambrisentaanihoitoviikon aikana kenellekään osallistuneista potilaista ei vahvistettu seerumin ALAT-arvon olevan yli kolme kertaa viitearvojen ylärajan, joka olisi vaatinut pysyvää hoidon lopettamista. Hoidon aikana ambrisentaanin annosta lisättiin 5 mg:sta 10 mg:aan 50 %:lla potilaista.

Kaikissa faasin II ja III tutkimuksissa (ja niihin liittyvissä avoimissa jatkotutkimuksissa) seerumin aminotransferaasien poikkeavuuksia yli kolme kertaa viitearvojen ylärajan esiintyi 17:lla 483 tutkimuspotilaasta, kun keskimääräinen altistus aika oli 79,5 viikkoa. Tämä vastaa 2,3 tapausta 100 ambrisentaanipotilasvuotta kohti. Avoimessa pitkäaikaisessa ARIES-E-tutkimuksessa kahden vuoden aikana seerumin aminotransferaasiarvojen nousun kehittymisriski yli kolme kertaa viitearvojen ylärajan (>3xULN) oli 3,9 % ambrisentaanilla hoidetuilla potilailla.

Muu kliininen tieto

Faasin II tutkimuksessa (AMB220) havaittiin hemodynaamisten parametrien paranemista 29:llä pulmonaalihypertensiota sairastavalla potilaalla 12 viikon jälkeen. Keskimääräinen sydänindeksi nousi ja keuhkovaltimon keskipaine ja keskimääräinen keuhkovaltimoresistenssi pienenivät ambrisentaanihoidolla.

Systolisen ja diastolisen verenpaineen laskua on raportoitu ambrisentaanihoidossa. Lumekontrolloiduissa 12 viikkoa kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa systolinen verenpaine laski lähtötasolta hoidon päättymiseen 3 mm Hg ja diastolinen verenpaine 4,2 mm Hg. Ambrisentaanilla hoidettaessa systolisen ja diastolisen verenpaineen keskimääräinen lasku säilyi pisimmillään neljä vuotta avoimessa pitkäaikaisessa ARIES-E-tutkimuksessa.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä lääke-lääkeinteraktiotutkimuksessa ei ambrisentaanin tai sildenafiliin todettu vaikuttavan kliinisesti merkitsevästi toistensa farmakokinetiikkaan. Lääkeyhdistelmä oli hyvin siedetty. Potilaita, jotka saivat samanaikaisesti ambrisentaania ja sildenafilia, oli 22 (5,7 %) ARIES-E-tutkimuksessa ja 17 (47 %) AMB222-tutkimuksessa. Muitakaan turvallisuusongelmia ei tunnistettu näiltä potilailta.

Kliininen teho yhdessä tadalafiilin kanssa

Kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa, tapahtumalähtöisessä faasin 3 monikeskustutkimuksessa (AMB112565/AMBITION) verrattiin ensilinjan hoitona käytetyn ambrisentaani- ja tadalafiilyhdistelmähoidon tehoa ambrisentaanimonoterapian ja tadalafiilimonoterapian tehoon. Tutkimuksen 500 aiemmin hoitamattomasta pulmonaalihypertensiopotilasta satunnaistettiin näihin hoitoryhmiin suhteessa 2:1:1. Kukaan ei saanut pelkkää lumelääkettä. Ensisijaisessa analyysissä yhdistelmähoitoryhmää verrattiin yhdistettyihin monoterapiaryhmiin. Lisäksi tehtiin tutkimusta tukevia vertailuja, joissa yhdistelmähoitoryhmää verrattiin erikseen kumpaankin monoterapiaryhmään. Potilaat, joilla oli merkittävä anemia, nesterententiota tai harvinaisia verkkokalvosairauksia, suljettiin pois tutkijoiden arvioinnin mukaisesti. Potilaat, joiden ALAT- ja ASAT-arvot olivat lähtötilanteessa yli 2 x ULN (viitearvojen ylärajan), suljettiin myös pois.

Lähtötilanteessa 96 % potilaista ei ollut saanut aiemmin mitään kohdennettua pulmonaalihypertension hoitoa. Mediaaniaika diagnoosista tutkimukseen ottoon oli 22 vuorokautta. Potilaat saivat aluksi 5 mg ambrisentaania ja 20 mg tadalafiilia. Jos siedettävyyso ongelmia ei ollut, tadalafiiliannos titrattiin 40 mg:aan viikolla 4 ja ambrisentaaniannos 10 mg:aan viikolla 8. Kaksoissokkoutetun yhdistelmähoidon mediaanikesto oli yli 1,5 vuotta.

Ensisijainen päätetapahtuma oli aika ensimmäiseen kliiniseen hoidon epäonnistumiseen, joka määriteltiin seuraavasti:

- kuolema tai
- sairaalahoito pulmonaalihypertension pahenemisen vuoksi,
- taudin eteneminen,

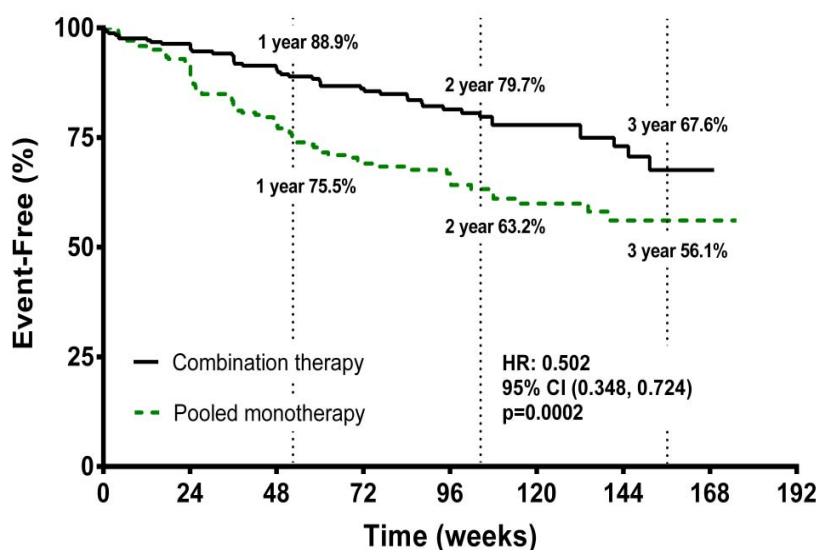
- riittämätön pitkän aikavälin kliininen hoitovaste.

Potilaiden keski-ikä oli 54 vuotta (keskihajonta 15; vaihteluväli 18–75 vuotta). Potilaiden WHO:n toimintakykyluokka oli lähtötilanteessa II (31 %) tai III (69 %). Tutkimusaineistossa pulmonaalihypertension yleisin syy oli idiopaattinen tai perinnöllinen pulmonaalihypertensio (56 %). Seuraavaksi yleisimmät syyt olivat sidekudossairauteen liittyvä pulmonaalihypertensio (37 %), lääkkeisiin, päihteisiin tai toksiineihin liittyvä pulmonaalihypertensio (3 %), korjattuun yksinkertaiseen synnynnäiseen sydänvikaan liittyvä pulmonaalihypertensio (2 %) ja HIV (2 %). Potilailla, joiden WHO:n toimintakykyluokka oli II tai III, 6 minuutin kävelymatkan keskiarvo oli lähtötilanteessa 353 metriä.

Hoidon päätetapahtumat

Yhdistelmähoito pienensi riskiä hoidon epäonnistumiseen viimeiseen arviointikäyntiin mennessä 50 % (riskisuhde [HR] 0,502; 95 %:n luottamusväli 0,348–0,724; $p = 0,0002$) verrattuna yhdistettyihin monoterapiaryhmiin [kuva 1 ja taulukko 1]. Hoidon vaikutus näkyi etenkin sairaalahoitojen vähenemisenä 63 %:lla yhdistelmähoitoryhmässä. Vaikutus tuli esiin varhain ja oli pitkäkestoinen. Yhdistelmähoiton teho ensisijaiseen päätetapahtumaan oli johdonmukainen verrattuna yksittäisiin monoterapiaryhmiin sekä iän, etnisen taustan, maantieteellisen alueen ja etiologian (idiopaattinen/perinnöllinen pulmonaalihypertensio ja sidekudossairauteen liittyvä pulmonaalihypertensio) mukaan määritellyissä alaryhmissä. Vaikutus oli merkitsevä sekä toimintakykyluokassa II että luokassa III.

Kuva 1: Aika kliiniseen hoidon epäonnistumiseen



Number at risk:

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

Taulukko 1

	Ambrisentaani + tadalafiili (N = 253)	Yhdistetyt monoterapiaryhmät (N = 247)	Ambrisentaani-monoterapia (N = 126)	Tadalafiili-monoterapia (N = 121)
Aika ensimmäiseen kliiniseen hoidon epäonnistumistapahtumaan (vahvistetut tapahtumat)				
Kliininen hoidon epäonnistuminen, määrä (%)	46 (18 %)	77 (31 %)	43 (34)	34 (28)
Riskisuhde (95 %:n		0,502	0,477	0,528

luottamusväli)		(0,348–0,724)	(0,314–0,723)	(0,338–0,827)
p-arvo, log-rank-testi		0,0002	0,0004	0,0045
Ensimmäinen kliininen hoidon epäonnistumistapahtuma tapahtumatyypeittäin (vahvistetut tapahtumat)				
Kuolema (kaikki syyt)	9 (4 %)	8 (3 %)	2 (2)	6 (5)
Sairaalahoito pulmonaalihypertension pahenemisen vuoksi	10 (4 %)	30 (12 %)	18 (14)	12 (10)
Taudin eteneminen	10 (4 %)	16 (6 %)	12 (10)	4 (3)
Riittämätön pitkän aikavälin kliininen hoitovaste	17 (7 %)	23 (9 %)	11 (9)	12 (10)
Aika ensimmäiseen sairaalahoitoon pulmonaalihypertension pahenemisen vuoksi (vahvistetut tapahtumat)				
Ensimmäinen sairaalahoito, määrä (%)	19 (8 %)	44 (18 %)	27 (21 %)	17 (14 %)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)		0,372	0,323	0,442
p-arvo, log-rank-testi		0,0002	< 0,0001	0,0124

Toissijaiset päätetapahtumat

Toissijaiset päätetapahtumat testattiin:

Taulukko 2

Toissijaiset päätetapahtumat (muutos lähtötilanteesta viikolle 24)	Ambrisentaani + tadalafiili	Yhdistetyt monoterapia- ryhmät	Ero ja luottamusväli	p-arvo
NT-proBNP (arvon alenema, %)	-67,2	-50,4	ero, % -33,8; 95 %:n luottamusväli: -44,8–(-20,7)	p < 0,0001
Tyydyttävä kliininen vaste viikolla 24, % potilaista	39	29	Ristitulosuhde (OR) 1,56: 95 %:n luottamusväli: 1,05–2,32	p = 0,026
6 minuutin kävelymatka (metriä, mediaanimuutos)	49,0	23,8	22,75 m; 95 %:n luottamusväli: 12,00–33,50	p < 0,0001

Idiopaattinen keuhkofibroosi

On tehty tutkimus 492:lla idiopaattista keuhkofibroosia (IPF) sairastavalla potilaalla (ambrisentaani N=329, lume N=163), joista 11 %:lla oli sekundaarinen pulmonaalihypertensio (WHO:n ryhmä 3). Tutkimus lopetettiin alkuvaiheessa, kun huomattiin, että primaarista päätetapahtumaa ei voitaisi saavuttaa (ARTEMIS-IPF-tutkimus). Ambrisentaaniryhmässä havaittiin 90 (27 %) IPF:n pahenemista (mukaan lukien sairaalahoitoon ottamiset hengitysvaikeuksien takia) tai kuolemaa verrattuna 28 tapahtumaan (17 %) lumeryhmässä. Siksi ambrisentaanin käyttö on vasta-aiheista IPF:a sairastaville potilaille, joilla sairauteen voi liittyä sekundaarinen pulmonaalihypertensio (ks. kohta 4.3).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ambrisentaani imeytyy ihmisellä nopeasti. Suun kautta otettuna ambrisentaanin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan tyypillisesti noin 1,5 tunnissa sekä paastotilassa että ruokailun jälkeen. C_{max} - ja pitoisuuden plasmassa aikakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) kasvavat annosriippuvaisesti yli terapeuttisen alueen annoksen kasvaessa. Vakaa tila saavutetaan yleensä neljässä vuorokaudessa toistuvassa annostelussa.

Ruoan vaikutusta tutkittiin terveillä vapaaehtoisilla siten että ambrisentaania annettiin sekä paastotilassa että runsaasti rasvaa sisältävän aterian yhteydessä. C_{max} -arvo pieneni 12 %:a kun taas AUC-arvo pysyi muuttumattomana. Tämä huippupitoisuuden pieneneminen ei ole kliinisesti merkitsevää, joten ambrisentaanin voi ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Jakautuminen

Ambrisentaani sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin. *In vitro* keskimäärin 98,8 %:a ambrisentaanista sitoutui plasman proteiineihin pitoisuudesta riippumatta pitoisuuden ollessa 0,2-20 mikrog/ml välillä. Ambrisentaani sitoutuu pääasiassa albumiiniin (96,5 %) ja vähemmässä määrin happamaan alfa₁-glykoproteiiniin.

Punaisissa verisoluissa ambrisentaania on vähän; keskimääräinen veri-plasma-suhde on miehillä 0,57 ja naisilla 0,61.

Biotransformaatio

Ambrisentaani on endoteliinireseptoriantagonisti (propionihappojohdos), joka ei kuulu sulfonamideihin.

Ambrisentaani glukuronisoituu useiden UGT-isoentsyymien (UGT1A9S, UGT2B7S ja UGT1A3S) vaikutuksesta muodostaen ambrisentaaniglukuronidia (13 %). Ambrisentaani metaboloituu myös oksidatiivisesti CYP3A4:n ja vähemmässä määrin CYP3A5- ja CYP2C19- entsyymien vaikutuksesta muodostaen 4-hydroksimetyyliambrisentaania (21 %), joka glukuronisoituu edelleen 4-hydroksimetyyliambrisentaaniglukuronidiksi (5 %). 4-hydroksimetyyliambrisentaanin affiniteetti ihmisen endoteliinireseptoreihin on 65-kertaa pienempi kuin ambrisentaanilla. Siksi plasmassa havaituilla 4-hydroksimetyyliambrisentaanin pitoisuuksilla (noin 4 % verrattuna kanta-aineeseen) ei odoteta olevan osuutta ambrisentaanin farmakologiseen vaikutukseen.

In vitro-tutkimustiedot osoittavat, että 300 mikromoolin pitoisuus ambrisentaania aiheutti enintään 50 %:sen inhibiition UGT1A1-, UGT1A6-, UGT1A9-, UGT2B7- (enintään 30 %) entsyymien tai sytokromi P450 entsyymien 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4 (enintään 25 %) aktiivisuuteen. Ambrisentaani ei vaikuta kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla inhiboivasti humanitransporttereihin kuten Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 tai NTCP *in vitro*. Ambrisentaani ei myöskään indusoinut MRP, Pgp tai BSEP proteiinien ekspressiota rotan maksasoluissa. Kaiken kaikkiaan *in vitro*-tutkimustiedot viittaavat siihen, että kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla (plasman C_{max} -pitoisuus enintään 3,2 mikromoolia) ambrisentaanilla ei olisi vaikutusta UGT1A1-, UGT1A6-, UGT1A9-, UGT2B7- entsyymeihin tai sytokromi P450

entsyymeihin 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 tai BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3, NTCP-transportteihin.

Ambrisentaanin (10 mg kerran vuorokaudessa) vaikutusta vakaassa tilassa varfariinin farmakokinetiikkaan ja farmakodynamiikkaan tutkittiin 20 terveessä vapaaehtoisessa. Tutkimuksessa annettiin kerta-annos (25 mg) varfariinia ja mitattiin protrombiiniaika (PT) ja INR. Ambrisentaanilla ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta varfariinin farmakokinetiikkaan tai -dynamiikkaan. Varfariinin samanaikainen anto ei vaikuttanut puolestaan ambrisentaanin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.5).

Sildenafilin (20 mg kolme kertaa vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan) vaikutusta ambrisentaanin (kerta-annoksena) farmakokinetiikkaan ja ambrisentaanin (10 mg kerran vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan) vaikutusta sildenafilin (kerta-annoksena) farmakokinetiikkaan tutkittiin 19 terveessä vapaaehtoisessa. Sildenafilin C_{max} -arvo nousi 13 %:lla kun sitä annettiin samanaikaisesti ambrisentaanin kanssa. Sildenafilin, N-desmetyylisildenafilin ja ambrisentaanin farmakokineettisissä parametreissa ei havaittu muita muutoksia. C_{max} -arvon lievän nousun ei katsota olevan kliinisesti merkityksellistä (ks. kohta 4.5).

Ambrisentaanin (10 mg kerran vuorokaudessa) vaikutusta vakaassa tilassa kerta-annoksena annetun talafaiilin farmakokinetiikkaan ja talafaiilin (40 mg kerran vuorokaudessa) vaikutusta vakaassa tilassa kerta-annoksena annetun ambrisentaanin farmakokinetiikkaan tutkittiin 23 terveessä vapaaehtoisessa. Ambrisentaanilla ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta talafaiilin farmakokinetiikkaan. Talafaiilin samanaikainen anto ei vaikuttanut puolestaan ambrisentaanin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.5).

Ketokonatsolin (400 mg kerran vuorokaudessa) toistuvan annostuksen vaikutusta ambrisentaanin (10 mg kerta-annoksena) farmakokinetiikkaan tutkittiin 16 terveessä vapaaehtoisessa. Altistuminen ambrisentaanille mitattiin $AUC_{(0-inf)}$ - ja C_{max} -arvoina, jotka kasvoivat 35 %:a ja 20 %:a. On epätodennäköistä, että altistuksen muutoksella olisi kliinistä merkitystä. Siksi ambrisentaania voi käyttää ketokonatsolin kanssa samanaikaisesti.

Siklosporiini A:n toistuvan annostuksen (100 - 150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) vaikutusta ambrisentaanin (5 mg kerran vuorokaudessa) farmakokinetiikkaan, kun vakaa tila oli saavutettu sekä ambrisentaanin toistuvan annostuksen (5 mg kerran vuorokaudessa) vaikutusta siklosporiini A:n (100 - 150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) vakaan tilan farmakokinetiikkaan tutkittiin terveillä vapaaehtoisilla. Ambrisentaanin C_{max} -arvo suureni 48 %:a ja $AUC_{(0-t)}$ -arvo suureni 121 %:a toistuvien siklosporiini A-annosten annon yhteydessä. Näiden muutosten perusteella ambrisentaaniannos on rajoitettava 5 mg:aan kerran vuorokaudessa kun sitä annetaan yhdessä siklosporiini A:n kanssa (ks. kohta 4.2). Toistuvilla ambrisentaanin annoksilla ei ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta altistumiseen siklosporiini A:lle ja siklosporiini A:n annosta ei ole tarpeen muuttaa.

Rifampisiinin (600 mg kerran vuorokaudessa) akuutin ja toistuvan annostuksen vaikutusta ambrisentaanin (10 mg kerran vuorokaudessa) vakaan tilan farmakokinetiikkaan tutkittiin terveissä vapaaehtoisissa. Rifampisiinin aloitusannosten jälkeen havaittiin ohimenevä ambrisentaanin $AUC_{(0-∞)}$ -arvon nousu (rifampisiinin ensimmäisten annosten jälkeen 121 %:a ja 116 %:a toisten annosten jälkeen), mikä luultavasti johtuu rifampisiinin aiheuttamasta OATP:n estymisestä. Tällä ei kuitenkaan ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta ambrisentaanin altistukseen kahdeksanteen päivään mennessä, kun rifampisiinia annettiin toistuvasti. Ambrisentaanihoitoa saavia potilaita on seurattava huolellisesti, kun rifampisiinihoito aloitetaan (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Ambrisentaanin (10 mg) toistuvan annostuksen vaikutusta digoksiinin (kerta-annoksen) farmakokinetiikkaan tutkittiin 15 terveessä vapaaehtoisessa. Toistuvat ambrisentaaniannokset johtivat lievään digoksiinin AUC_{0-last} -arvojen ja minimipitoisuuksien nousuun sekä digoksiinin C_{max} -arvon kasvuun 29 %:lla. Digoksiinialtistuksen lisääntymisellä toistuvien ambrisentaanin annosten annon yhteydessä ei katsota olevan kliinistä merkitystä ja digoksiinin annosta ei ole aiheellista muuttaa (ks. kohta 4.5).

Ambrisentaanin (10 mg kerran vuorokaudessa 12 vuorokauden ajan) vaikutusta kerta-annoksena annetun etinyyliestradiolia (35 mikrog) ja noretindronia (1 mg) sisältävän oraalisen ehkäisyvalmisteen farmakokinetiikkaan tutkittiin terveillä vapaaehtoisilla naisilla. Etinyyliestradiolin C_{max} - ja $AUC_{(0-\infty)}$ -arvot pienenevät hiukan (8 %:a ja 4 %:a). Noretindronin vastaavat arvot puolestaan suurenevät 13 %:a ja 14 %:a. Altistumisen muutokset etinyyliestradiolille tai noretindronille olivat pieniä. On epätodennäköistä, että muutoksilla olisi kliinistä merkitystä (ks. kohta 4.5).

Eliminaatio

Ambrisentaani ja sen metaboliitit eliminoituvat erittymällä pääasiassa sappeen metaboloiduttuaan ensin maksassa ja/tai ekstrahepaattisesti. Noin 22 %:a suun kautta annetusta annoksesta on todettavissa virtsasta. 3,3 %:a annoksesta on muuttumatonta ambrisentaania. Puoliintumisaika plasmassa vaihtelee 13,6 tunnista 16,5 tuntiin.

Erytispotilasryhmät

Terveillä vapaaehtoisilla ja pulmonaalihypertensiota sairastavilla potilailla tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan sukupuoli tai ikä ei merkittävästi vaikuttanut ambrisentaanin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.2).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Ambrisentaani ei metaboloidu merkitsevästi munuaisissa tai erityi munuaisten kautta. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä kreatiniinipuhdistuman todettiin olevan tilastollisesti merkitsevä kovariantti, joka vaikuttaa ambrisentaanin oraaliseen puhdistumaan. Oraalisen puhdistuman pieneneminen on kuitenkin vaatimatonta (20-40 %:a) potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Siksi sillä ei ole todennäköisesti kliinistä merkitystä. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Heikentynyt maksan toiminta

Ambrisentaanin päämetaboliareitit ovat glukuronisaatio ja oksidaatio sekä näitä seuraava eliminaatio sappeen. Siksi maksan vajaatoiminta voi lisätä altistumista (C_{max} ja AUC) ambrisentaanille. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä oraalisen puhdistuman osoitettiin vähenevän bilirubiinipitoisuuden kohotessa. Bilirubiinipitoisuuden vaikutuksen suuruus on kuitenkin kohtalainen (verrattuna tyypilliseen potilaaseen, jolla bilirubiini on 10,3 mikromol/l [0,6 mg/dl], ja potilaalla, jolla bilirubiini on noussut arvoon 77,0 mikromol/l [4,5 mg/dl], olisi noin 30 %:a pienempi ambrisentaanin oraalinen puhdistuma). Ambrisentaanin farmakokinetiikkaa potilaissa, joilla on maksan vajaatoiminta (maksakirroosiin liittyen tai ilman sitä), ei ole tutkittu. Siksi ambrisentaanihoitoa ei tule aloittaa potilaille, joilla on vaikea maksan toiminnanvajausta tai kliinisesti merkitsevä maksan aminotransferaasiarvojen nousu (> 3 x ULN, viitearvojen ylärajan, ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ensisijaisesta farmakologisesta luokkavaikutuksesta johtuen suuri kerta-annos ambrisentaania (esim. yliannostus) saattaa laskea valtimopainetta ja mahdollisesti aiheuttaa hypotensiota ja oireita, jotka liittyvät vasodilataatioon.

Ambrisentaani ei inhiboi sappihappojen kuljetusta eikä ole ilmeisen maksatoksisia.

Inflammaatioita ja muutoksia nenäontelon epiteelissä havaittiin annettaessa ambrisentaania pitkäaikaisesti jyrsijöille altistuksella, joka oli ihmisen terapeutista altistusta pienempi. Lievää inflammatorista vastetta havaittiin koirissa annettaessa ambrisentaania pitkäaikaisesti 20-kertaa suuremmalla altistuksella kuin potilailla havaitut altistukset.

Ambrisentaanilla hoidetuilla rotilla havaittiin seualokeroston luun hyperplasiaa altistustasoilla, jotka vastasivat kolmekertaista altistusta kliiniseen AUC:hen verrattuna. Ambrisentaania saaneilla hiirillä tai

koirilla ei havaittu nenän luiden hyperplasiaa. Muista yhdisteistä saadun kokemuksen perusteella seulaluiden hyperplasia on rotalla tunnettu vaste nenätulehdukselle.

In vitro -testeissä nisäkkään soluilla ambrisentaani oli klastogeenista suurilla pitoisuuksilla. Ambrisentaanin mutageenisuudesta tai genotoksisista vaikutuksista ei saatu viitteitä bakteereilla tehdyssä testeissä tai kahdessa jyrksijöille tehdyssä *in vivo*-tutkimuksessa.

Karsinogeenisesta potentiaalista ei saatu viitteitä rotilla ja hiirillä kaksi vuotta kestäneissä oraalisisissa tutkimuksissa. Rintarauhasen hyvänlaatuiset fibroadenoomat lisääntyivät hieman vain suurimmilla annoksilla urosrotilla. Urosrotilla systeeminen altistuminen ambrisentaanille tällä annoksella (perustuu vakaan tilan AUC-arvoon) oli kuusinkertainen siihen nähden, mikä saavutettiin kliinisessä käytössä ihmisille antamalla 10 mg vuorokaudessa.

Oraalisissa toistuvien annosten toksisuus- ja hedelmällisyystutkimuksissa koirasrotilla ja -hiirillä havaittiin tubulaarista atrofiaa kiveksissä, joskus aspermiaan liittyen ilman turvallisuusmariginaalia. Muutokset kiveksissä eivät parantuneet täysin arvioitujen lääkkeettömien ajanjaksojen aikana. Koirilla tehdyissä 39 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa ei kuitenkaan havaittu muutoksia kiveksissä, joissa altistus vastasi 35-kertaista altistumista ihmisen AUC-arvoon nähden. Rottauroksilla ambrisentaanin ei havaittu vaikuttavan siittiöiden liikkuvuuteen kaikilla tutkituilla annoksilla (ad 300 mg/kg/vuorokausi). Morfologisesti normaalien siittiöiden määrässä havaittiin pientä (< 10 %) laskua annoksella 300 mg/kg/vuorokausi, mutta ei annoksella 100 mg/kg/vuorokausi (yli yhdeksänkertainen altistus verrattuna normaalialtistukseen annoksella 10 mg/vuorokausi). Ambrisentaanin vaikutusta miehen hedelmällisyyteen ei tunneta.

Ambrisentaanin on osoitettu olevan teratogeenista rotille ja kaneille. Alaleukaluun, kielen ja/tai suulaen epämuodostumia havaittiin kaikilla tutkituilla annoksilla. Rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin suurempi ilmaantuvuus koskien kammioväliseinäaukkoja, vartalon verisuonien kehityshäiriöitä, kilpirauhasen ja kateenkorvan poikkeavuuksia, kitaluun luutumista sekä napavaltimon sijaintia virtsarakon vasemmalla puolella oikean puolen sijasta. Teratogeenisuuden epäillään olevan endoteliinireseptoriantagonistien luokkavaikutus.

Ambrisentaanin anto naarasrotille tiineyden loppuvaiheesta imetyksen loppuun asti aiheutti haittavaikutuksia emon käyttäytymisessä ja jälkeläisten heikentyneitä lisääntymiskykyä (pienet kivekset ruumiinavauksessa) sekä lisäsi poikaskuolleisuutta. Annettu annos vastasi kolmekertaista altistusta AUC-arvoon nähden korkeimmalla ihmiselle suositellulla annoksella.

Nuorilla rotilla ambrisentaania annosteltiin suun kautta kerran päivässä syntymänjälkeisinä päivinä 7-26, -36 tai -62. Aivojen painon pienenemistä (-3 % - -8 %), johon ei liittynyt morfologisia tai neurobehavoraalisia muutoksia, esiintyi hengityshäiriöiden, apnean tai hypoksian havaitsemisen jälkeen. Nämä vaikutukset esiintyivät noin 1,8 - 7 -kertaisella altistuksella ihmislasten (9 - 15 vuotiaiden) 10 mg:n altistukseen verrattuna, AUC-arvoon perustuen. Täyttä ymmärrystä tämän löydöksen kliinisestä merkityksestä pediatrialle populaatiolle ei ole.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi (osittain hydrolysoitu)
Talkki (E553b)

Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3350
Lesitiini (soija) (E322)
Allurapunainen AC (E129)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/PVDC/alumiini -läpipainopakkaus.
Kerta-annosläpipainopakkaus 10 x 1 tai 30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Volibris 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/08/451/001
EU/1/08/451/002

Volibris 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/08/451/003
EU/1/08/451/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.4.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.1.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{pvm}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

tai

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

tai

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).>

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Volibriksen käyttöä kussakin jäsenvaltiossa, myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien viestintävälineistä, jakelumenetelmistä ja muista ohjelman näkökohdista.

Myyntiluvan haltijan tulee varmistaa, että jokaisessa Volibrista markkinoivassa jäsenvaltiossa kaikki potilaat, joiden oletetaan käyttävän Volibrista, ovat saaneet seuraavan koulutusmateriaalin:

- Muistutuskortti potilaalle

Potilaan muistutuskortin tulisi sisältää seuraavat tiedot:

- Volibris on teratogeeninen eläimillä;
- Raskaana olevien naisten ei tule käyttää Volibrista;
- Lisääntymiskykyisten naisten tulee käyttää luotettavaa ehkäisymenetelmää;
- Tarve kuukausittaisesta raskaustestistä;
- Tarve säännöllisestä maksan toimintakokeesta, koska Volibris saattaa aiheuttaa maksavaurion.

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Ei sovelleta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Volibris 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
ambrisentaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 5 mg ambrisentaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia, lesitiiniä (soija) (E322) ja allurapunaista AC (E129). Ks lisätietoa pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/08/451/001 10 kalvopäällysteistä tablettia

EU/1/08/451/002 30 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

volibris 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Volibris 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
ambrisentaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 10 mg ambrisentaania.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia, lesitiiniä (soija) (E322) ja allurapunaista AC (E129). Ks lisätietoa pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/08/451/003 10 kalvopäällysteistä tablettia

EU/1/08/451/004 30 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

volibris 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Läpipainolevyt

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Volibris 5 mg tabletit

ambrisentaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Läpipainolevyt

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Volibris 10 mg tabletit

ambrisentaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Volibris 5 mg kalvopäällysteiset tabletit Volibris 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

ambrisentaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Volibris on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Volibrista
3. Miten Volibrista otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Volibriksen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Volibris on ja mihin sitä käytetään

Volibriksen vaikuttava aine on ambrisentaani. Se kuuluu verenpainelääkkeiden lääkeryhmään (käytetään kohonneen verenpaineen hoitoon).

Sitä käytetään kohonneen keuhkovaltimoiden verenpaineen hoitoon aikuisilla. Tässä taudissa verta sydäimestä keuhkoihin kuljettavien verisuonten, keuhkovaltimoiden, verenpaine on kohonnut. Kohonnutta keuhkovaltimopainetta sairastavilla ihmisillä nämä verisuonet ovat kaventuneet ja sydän joutuu tekemään enemmän työtä, jotta veri kulkisi suonten läpi. Tämä aiheuttaa väsymystä, huimausta ja hengenahdistusta.

Volibris laajentaa keuhkovaltimoita, jolloin sydämen on helpompi pumpata verta suonten läpi. Tämä alentaa verenpainetta ja lievittää oireita.

Volibrista voidaan käyttää myös yhdessä muiden kohonneen keuhkovaltimoiden verenpaineen hoitoon käytettävien lääkkeiden kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Volibrista

Älä ota Volibrista:

- jos olet **allerginen** ambrisentaanille, soijalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- **jos olet raskaana, jos suunnittelet raskautta** tai jos **voit tulla raskaaksi**, koska et käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää. Lue lisää kohdasta "Raskaus".
- **jos imetät**. Lue lisää kohdasta "Imetys".
- jos sinulla on **maksasairaus**. Keskustele lääkärisi kanssa, joka päättää onko tämä lääke sinulle sopiva.
- jos sinulla on tuntemattomasta syystä aiheutunut **keuhkojen arpeutuminen** (idiopaattinen keuhkofibroosi).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä, jos sinulla on:

- maksaongelmia
- anemia (alentunut punasolujen määrä veressä)
- nesteen kerääntymisestä aiheutunutta turvotusta käsissä, nilkoissa tai jaloissa (*perifeerinen edeema*)
- keuhkosairaus, jossa keuhkojen laskimot ovat ahtautuneet (*keuhkolaskimoahtaus*)

→ **Lääkäri** päättää, onko Volibris sinulle sopiva lääke.

Tarvitset säännöllisesti verikokeita

Ennen kuin ryhdyt ottamaan Volibrista, ja säännöllisin väliajoin myös hoidon aikana lääkäri otattaa verikokeita tarkastaakseen:

- onko sinulla anemia
- toimiiko maksasi kunnolla.

→ On tärkeää, että käyt säännöllisesti näissä verikokeissa niin kauan kun käytät Volibrista.

Merkkejä maksan toiminnan häiriöstä ovat mm.:

- ruokahaluttomuus
- pahoinvointi
- oksentelu
- kuume
- vatsakipu
- ihon tai silmien keltaisuus
- tumma virtsa
- ihon kutina

Jos havaitset joitain näistä muutoksista:

→ **Ota yhteyttä lääkäriin välittömästi.**

Lapset ja nuoret

Volibrista ei suositella lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille, sillä valmisteen turvallisuudesta ja tehosta ei ole tietoa tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Volibris

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Lääkäri voi muuttaa Volibris-annostasi, jos aloitat siklosporiini A:n käytön (lääkeaine, jota käytetään elinsiirron jälkeen tai psoriaasin hoitoon).

Jos käytät rifampisiinia (vaikeiden infektioiden hoitoon tarkoitettu antibiootti), lääkäri seuraa vointiasi kun aloitat Volibris-tablettien käytön.

Jos käytät muuta keuhkoverenpaineen hoitoon tarkoitettua lääkevalmistetta (esim. iloprostia, epoprostenolia, sildenafiliä), lääkäri saattaa seurata vointiasi.

→ **Kerro asiasta lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**, jos käytät jotain näistä lääkkeitä.

Raskaus

Volibris saattaa vahingoittaa syntymätöntä lasta, jos hedelmöitys tapahtuu ennen hoitoa, hoidon aikana tai pian hoidon jälkeen.

→ **Jos on mahdollista, että voisit tulla raskaaksi, käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää** käyttäessäsi Volibrista. Keskustele asiasta lääkärin kanssa.

→ **Älä ota Volibrista, jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta.**

→ **Jos tulet raskaaksi, tai epäilet olevasi raskaana, Volibris-hoidon aikana, ota yhteys lääkäriin välittömästi.**

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, lääkäri pyytää tekemään raskaustestin ennen kuin ryhdyt käyttämään tätä lääkettä ja säännöllisesti lääkkeen käytön aikana.

Imetys

Ei tiedetä erittykö Volibris äidinmaitoon.

→ **Älä imetä, jos käytät Volibrista.** Keskustele tästä lääkärin kanssa.

Suvunjakamiskyky

Jos olet Volibrista käyttävä mies, on mahdollista, että Volibris saattaa vähentää siittiöiden lukumäärää siemennesteessäsi. Keskustele asiasta lääkärin kanssa, jos sinulla on kysymyksiä ja tunnet huolta tästä asiasta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Volibris voi aiheuttaa haittavaikutuksia kuten verenpaineen laskua, huimausta, väsymystä (ks kohta 4.), jotka voivat vaikuttaa ajo- tai koneiden käyttökykyysi. Myös sairauteesi liittyvät oireet voivat heikentää ajokykyäsi tai kykyäsi käyttää koneita.

→ **Älä aja tai käytä koneita, jos et voi hyvin.**

Volibris sisältää laktoosia, lesitiiniä (soija), allurapunaista AC (E129) ja natriumia

Volibris-tabletit sisältävät pienen määrän sokeria, laktoosia. Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on intoleranssi joillekin sokereille:

→ **Ota yhteys lääkäriin** ennen kuin otat Volibrista.

Volibris-tabletit sisältävät soijasta saatua lesitiiniä. Jos olet allerginen soijalle, älä käytä tätä lääkettä (ks kohta ”Älä ota Volibrista”).

Volibris-tabletit sisältävät väriainetta allurapunaista AC (E129), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita (ks kohta 4).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Volibrista otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon Volibrista otetaan

Tavanomainen annos on yksi 5 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa. Lääkäri saattaa nostaa annoksen 10 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Jos käytät siklosporiini A:ta, ota vain yksi 5 mg:n Volibris-tabletti kerran vuorokaudessa.

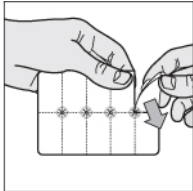
Miten Volibrista käytetään

On parasta ottaa tabletti joka päivä aina samaan aikaan. Niele tabletti kokonaisena veden kera. Älä jaa, murskaa tai pureskele tablettia. Voit ottaa tabletin joko ruoan kanssa tai ilman sitä.

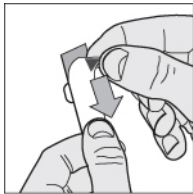
Tabletin irrottaminen läpipainolevystä

Tabletit on pakattu erityiseen pakkaukseen, jotta lapset eivät saisi irrotettua niitä läpipainolevystä.

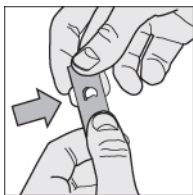
1. Irrota yksi tabletti: revi katkoviivaa pitkin irrottaaksesi yhden "taskun" levystä.



2. Revi pois uloin kerros: aloita värillisestä kulmasta, nosta ja revi pois uloin kerros taskun päältä.



3. Työnnä tabletti ulos taskusta: työnnä varovasti tabletin toinen pää folion läpi.



Jos otat enemmän Volibrista kuin sinun pitäisi

Jos otat liian monta tablettia, voit saada todennäköisemmin haittavaikutuksia, kuten päänsärkyä, ohimenevää kasvojen ja kaulan punoitusta, huimausta, pahoinvointia (huono olo) tai verenpaineen laskua, jotka voivat aiheuttaa huimauksen tai heikotuksen tunnetta:

→ **Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa**, jos olet ottanut enemmän tabletteja kuin on määrätty.

Jos unohdat ottaa Volibrista

Jos unohdat ottaa Volibris-annoksen, ota tabletti heti kun muistat. Jatka sitten tablettien ottamista samaan tapaan kuin aikaisemmin.

→ **Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.**

Älä lopeta Volibris-lääkitystä ilman lääkärin ohjeita

Volibris on hoito, jota sinun on käytettävä jatkuvasti kohonneen keuhkovaltimopaineen hallitsemiseksi.

→ **Älä lopeta Volibriksen ottamista ilman lääkärin määräystä.**

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Tilat, joita sinun ja lääkärin on seurattava:

Allergiset reaktiot

Tämä on yleinen haittavaikutus. Enintään yksi kymmenestä voi saada sen. Voit saada ihottumaa tai kutinaa ja turvotusta (tavallisesti kasvojen, huulten, kielen ja nielun), joka saattaa vaikeuttaa hengitystä tai nielemistä.

Turvotus (edeema), erityisesti nilkkojen ja jalkojen

Tämä on hyvin yleinen haittavaikutus. **Useampi kuin yksi kymmenestä** voi saada sen.

Sydämen vajaatoiminta

Tämä johtuu siitä, että sydän ei jaksakaan riittävästi pumpata verta, joka aiheuttaa hengenahdistusta, voimakasta väsymystä sekä nilkkojen ja säärtien turvotusta. Tämä on yleinen haittavaikutus ja **enintään yksi kymmenestä** voi saada sen.

Anemia (alentunut punasolujen määrä veressä)

Tämä on verenhäiriö, joka voi aiheuttaa väsymystä, heikkoutta, hengenahdistusta ja yleistä huonovointisuutta. Joskus saatetaan tarvita verensiirtoa. Tämä on hyvin yleinen haittavaikutus ja **useampi kuin yksi kymmenestä** voi saada sen.

Hypotensio (liian matala verenpaine)

Tämä voi aiheuttaa huimauksen tai heikotuksen tunnetta. Tämä on yleinen haittavaikutus ja **enintään yksi kymmenestä** voi saada sen.

→ **Kerro lääkärille heti**, jos saat näitä haittoja, tai jos ne tulevat yhtäkkiä Volibriksen ottamisen jälkeen.

Säännölliset verikokeet ovat tärkeitä anemian ja maksan toiminnan arvioimiseksi. **Muista lukea tämän pakkausselosteen kohdasta 2 kappaleet** "Tarvitset säännöllisesti verikokeita" ja "Merkkejä maksan toiminnan häiriöistä".

Muita haittavaikutuksia ovat

Hyvin yleiset haittavaikutukset:

- päänsärky
- huimaus
- sydämentykytys (nopea tai epäsäännöllinen syke)
- hengenahdistuksen paheneminen pian Volibris-hoidon aloittamisen jälkeen
- nuha tai nenän tukkoisuus, nenän sivuonteloiden tukkoisuus tai kipu
- pahoinvointi
- ripuli
- väsymys

Yhdessä tadalafiilin kanssa (tadalafiili on toinen kohonneen keuhkovaltimoiden verenpaineen hoitoon käytettävä lääke)

Edellä mainittujen lisäksi:

- punastuminen
- oksentelu
- rintakipu / epämiellyttävä tuntemus rinnassa

Yleiset haittavaikutukset:

- näön hämärtyminen tai muut näkömuutokset
- pyörtyminen
- poikkeavat maksa-arvot verikokeissa.
- nuha
- ummetus
- mahakipu (vatsakivut)
- rintakipu tai epämiellyttävä tuntemus rinnassa
- punastelu (ihon punoitus)
- oksentelu
- heikkouden tunne
- nenäverenvuoto
- ihottuma

Yhdessä tadalafiilin kanssa

Edellä mainittujen lisäksi, poikkeavia veren maksa-arvoja lukuun ottamatta:

- korvien soiminen (*tinnitus*) vain yhdistelmähoitoa käytettäessä

Melko harvinaiset haittavaikutukset

- maksavaurio
- elimistön oman puolustusmekanismin aiheuttama tulehdus maksassa (*autoimmuunihepatiitti*).

Yhdessä tadalafiilin kanssa

- äkillinen kuulon heikkeneminen

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä

pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V*](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Volibriksen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (EXP).

Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Volibris sisältää

Vaikuttava aine on ambrisentaani.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 tai 10 mg.

Muut aineet ovat: laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti, polyvinyylialkoholi, talkki (E553b), titaanidioksidi (E171), makrogoli 3350, lesitiini (soija) (E322) ja allurapunainen AC (E129).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Volibris 5 mg kalvopäällysteinen tabletti (tabletti) on hennon vaaleanpunainen, neliönmuotoinen, kupera tabletti, jossa toisella puolella on merkintä "GS" ja toisella "K2C".

Volibris 10 mg kalvopäällysteinen tabletti (tabletti) on voimakkaan vaaleanpunainen, ovaalinmuotoinen, kupera tabletti, jossa toisella puolella on merkintä "GS" ja toisella "KE3".

Volibris 5 mg:n ja 10 mg:n kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan 10 x 1 tabletin kerta-annos tai 30 x 1 tabletin kerta-annos läpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 67312687

lv-epasts@gsk.com

info.produkt@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK Ltd

Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.