

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Volibris 5 mg filmuhúðaðar töflur

Volibris 10 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Volibris 5 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur 5 mg af ambrisentani.

Volibris 10 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur 10 mg af ambrisentani.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Volibris 5 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur u.þ.b. 95 mg af laktósa (sem einhýdrati), u.þ.b. 0,25 mg af lesítíni (soja) (E322) og u.þ.b. 0,11 mg af allúra-rauðu litarefni (E129).

Volibris 10 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur u.þ.b. 90 mg af laktósa (sem einhýdrati), u.þ.b. 0,25 mg af lesítíni (soja) (E322) og u.þ.b. 0,45 mg af allúra-rauðu litarefni (E129).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Volibris 5 mg filmuhúðaðar töflur

Fölbleik, ferningslaga, kúpt, filmuhúðuð tafla með „GS“ greypt í aðra hliðina og „K2C“ í hina hliðina.

Volibris 10 mg filmuhúðaðar töflur

Sterkbleik, eggлага, kúpt, filmuhúðuð tafla með „GS“ greypt í aðra hliðina og „KE3“ í hina hliðina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Volibris er ætlað til meðferðar við lungnaháþrýstingi hjá fullorðnum sjúklingum í starfshæfnisflokkum II og III samkvæmt flokkun WHO, þ.m.t. notkun í samsettri meðferð (sjá kafla 5.1). Sýnt hefur verið fram á virkni við lungnaháþrýsting af óþekktum orsökum og lungnaháþrýsting tengdan bandvefssjúkdómi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin af lækni með reynslu af meðferð lungnaháþrýstings.

Skammtar

Ambriśentan einlyfjameðferð

Volibris er ætlað til inntöku og byrjunarskammtur er 5 mg einu sinni á dag sem má auka í 10 mg á dag háð klínískri svörun og þoli.

Ambrisentan í samsettri meðferð með tadalafíli

Við notkun samhliða tadalafíli á að auka skammt Volibris í 10 mg einu sinni á dag.

Í AMBITION rannsókninni fengu sjúklingar 5 mg ambrisentan á dag fyrstu 8 vikurnar áður en skammtur var aukinn í 10 mg háð þoli (sjá kafla 5.1). Í samsettri meðferð með tadalafíli var upphafsskammtur 5 mg ambrisentan og 20 mg tadalafíl. Háð þoli var skammtur tadalafíls aukinn í 40 mg eftir 4 vikur og skammtur ambrisentans aukinn í 10 mg eftir 8 vikur. Þetta náðist hjá meira en 90% sjúklinga. Einnig mátti minnka skammta háð þoli.

Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að skyndileg stöðvun meðferðar með ambrisentani tengist ekki því að lungnaháþrýsingur versni aftur.

Við gjöf samhliða cíklosporíni A skal takmarka ambrisentanskammtinn við 5 mg einu sinni á dag og sjúklingurinn skal hafður undir nánu eftirliti (sjá kafla 4.5 og 5.2).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum eldri en 65 ára (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Takmörkuð reynsla er af notkun ambrisentans hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.); gæta skal varúðar þegar meðferð er hafin hjá þessum undirhópi og sérstakrar varúðar gætt ef skammturinn er aukinn í 10 mg af ambrisentani.

Sjúklingar með skerta lifrarástarfsemi

Ambrisentan hefur ekki verið rannsakað hjá einstaklingum með skerta lifrarástarfsemi (með eða án skorpulifrar). Þar sem meginumbrotsleiðir ambrisentans eru glúkúróníðtenging og oxun og í framhaldinu útskilnaður með galli, gæti verið að skert lifrarástarfsemi auki útsetningu (C_{max} og AUC) fyrir ambrisentani. Því má ekki hefja meðferð með ambrisentani hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarástarfsemi eða klínískt marktæka hækkun á lifraramínótransferösum (meira en þreföld efri mörk eðlilegra gilda (>3xULN); sjá kafla 4.3 og 4.4).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ambrisentans hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 5.3 um fyrirbyggjandi upplýsingar um ung dýr).

Lyfjagjöf

Ráðlagt er að gleypa töfluna heila og hana má taka með eða án matar. Ráðlagt er frá því að skipta töflunni í tvennt, mylja hana eða tyggja.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, soja eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Meðganga (sjá kafla 4.6).

Konur á barneignaraldri sem ekki nota örugga getnaðarvörn (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

Verulega skert lifrarstarfsemi (með eða án skorpulifrar) (sjá kafla 4.2).

Grunngildi lifraramínótransferasa (aspartat-amínótransferasa (AST) og/eða alanín-amínótransferasa (ALT)) meira en þreföld efri mörk eðlilegra gilda ($>3 \times \text{ULN}$) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Lungnatrefjun af óþekktum orsökum, með eða án síðkomins lungnaháþrýstings (sjá kafla 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á notkun ambrisentans hjá nægilegum fjölda sjúklinga til að staðfesta hlutfallið á milli áhættu og ávinnings við lungnaháþrýsting af starfshæfnishópi I samkvæmt flokkun WHO.

Verkun ambrisentans við meðferð þar sem það er notað eitt sér hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting af starfshæfnishópi IV samkvæmt flokkun WHO. Ef klínískt ástand versnar ætti að íhuga meðferð sem ráðlögð er þegar sjúkdómurinn er kominn á alvarlegt stig (t.d. epóprostenól).

Lifrarstarfsemi

Truflanir á lifrarstarfsemi hafa tengst lungnaháþrýstingi. Tilvik sem líkjast sjálfsofnæmislifrabólgu, þ. á m. hugsanleg versnun undirliggjandi sjálfsofnæmislifrabólgu, lifrarskaði og hækkun á lifrarendímum, sem hugsanlega tengjast meðferð, hafa sést við notkun ambrisentans (sjá kafla 4.8 og 5.1). Því skal framkvæma mat á lifrartransamínösum (ALT og AST) áður en notkun ambrisentans er hafin og meðferð skal ekki hafin hjá sjúklingum með grunngildi fyrir ALT og/eða AST $>3 \times \text{ULN}$ (sjá kafla 4.3).

Fylgst skal með sjúklingum með tilliti til einkenna um lifrarskaða og mælt er með að mælingar á ALT og AST fari fram mánaðarlega. Ef viðvarandi, óútskýrð, klínískt marktæk hækkun á ALT og/eða AST þróast hjá sjúklingum, eða ef hækkun á ALT og/eða AST fylgja merki eða einkenni um lifrarskaða (t.d. gula), skal meðferð með ambrisentani hætt.

Hjá sjúklingum sem ekki eru með klínísk einkenni um lifrarskaða eða gulu, má íhuga að hefja meðferð með ambrisentani að nýju þegar truflanir á lifrarendímum eru gengnar til baka. Mælt er með að leitað sé ráða hjá sérfræðingi í lifrarsjúkdómum.

Styrkur hemóglóbíns

Lækkun á þéttni hemóglóbíns og blóðkornahlutfalli hefur tengst notkun endópelínblokka, m.a. ambrisentans. Þessi lækkun greindist oftast á fyrstu 4 vikum meðferðar og náði hemóglóbín yfirleitt jafnvægi eftir það. Meðallækkun frá grunngildi (á bilinu frá 0,9 til 1,2 g/dl) á þéttni hemóglóbíns var viðvarandi við meðferð með ambrisentani í allt að 4 ár í opnu langtímaframhaldi á 3. stigs lykilrannsóknunum. Eftir að lyfið kom á markað hefur verið greint frá blóðleysi sem krafðist blóðkornagjafar (sjá kafla 4.8).

Ekki er ráðlagt að hefja meðferð með ambrisentani hjá sjúklingum með klínískt marktækt blóðleysi. Meðan á meðferð með ambrisentani stendur er ráðlagt að framkvæma mælingar á gildum fyrir hemóglóbín og/eða blóðkornahlutfall, t.d. eftir 1 mánuð, 3 mánuði og reglulega eftir það, í samræmi við klíníska venju. Ef klínískt marktæk lækkun verður á hemóglóbíni eða blóðkornahlutfalli og aðrar ástæður hafa verið útilokaðar, skal íhuga að minnka skammta eða hætta meðferð. Tíðni blóðleysis var aukin þegar ambrisentan var gefið í samsettri meðferð með tadalafíli (tíðni aukaverkunar 15%), samanborið við tíðni blóðleysis þegar ambrisentan og tadalafíl var gefið sem einlyfjameðferð (7% og 11%, í sömu röð).

Vökvasöfnun

Bjúgur á útlimum hefur sést í tengslum við endópelínblokka, þ.m.t. ambrisentan. Í klínískum rannsóknum á ambrisentani voru flest tilvik bjúgs á útlimum væg til miðlungsalvarleg en þau geta þó komið fyrir oft og verið alvarlegri hjá sjúklingum ≥ 65 ára. Bjúgur á útlimum var oft tilgreindur við 10 mg af ambrisentani í skammtíma klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8).

Eftir að lyfið kom á markað hafa borist tilkynningar um vökvasöfnun sem kom fram innan fárra vikna frá því að farið var að nota ambrisentan og í sumum tilvikum hefur þurft inngrip, með þvagræsilyfjum eða sjúkrahúsinnlögn, til vökvastjórnunar eða vegna hjartabilunar í ójafnvægi. Ef vökvasöfnun er vandamál hjá sjúklingum fyrir, skulu þeir meðhöndlaðir á klínískt viðeigandi hátt áður en meðferð með ambrisentani er hafin.

Ef klínískt marktæk vökvasöfnun verður meðan á meðferð með ambrisentani stendur, með eða án tengdrar þyngdaraukningar, skal gera frekara mat til að skera úr um hver orsök er, t.d. hvort hún er ambrisentan eða undirliggjandi hjartabilun og hvort hugsanlega er þörf á sértækri meðferð eða að hætta ambrisentanmeðferð. Tíðni bjúgs á útlimum var aukin þegar ambrisentan var gefið ásamt tadalafíli (tíðni aukaverkunar 45%) samanborið við tíðni bjúgs á útlimum þegar ambrisentan og tadalafíl var gefið sem einlyfjameðferð (38% og 28%, í sömu röð). Tíðni bjúgs á útlimum var mest fyrstu mánuði meðferðarinnar.

Konur á barneignaraldri

Ekki má hefja meðferð með Volibris hjá konum á barneignaraldri nema að þungunarpróf fyrir meðferð reynist neikvætt og örugg getnaðarvörn notuð. Ef einhver vafi leikur á hvaða ráðleggingar á að gefa einstökum sjúklingum varðandi getnaðarvarnir skal íhuga að leita ráða hjá kvensjúkdómalækni. Mælt er með mánaðarlegum þungunarprófum meðan á meðferð með ambrisentani stendur (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Teppusjúkdómur í lungnabláæðum

Greint hefur verið frá lungnabjúgstilvikum í tengslum við æðavíkkandi lyf, eins og endópelínblokka, við notkun hjá sjúklingum með teppusjúkdóm í lungnabláæðum. Ef bráður lungnabjúgur kemur fram hjá lungnaháþrýstingssjúklingi í meðferð með ambrisentani skal því hafa í huga mögulegan teppusjúkdóm í lungnabláæðum.

Notkun samhliða öðrum lyfjum

Sjúklingar í ambrisentanmeðferð skulu hafðir undir nánu eftirliti þegar meðferð með rífampisíni er hafin (sjá kafla 4.5 og 5.2).

Hjálparefni

Volibris töflur innihalda laktósa. Sjúklingar með sjaldgæfa arfgenga kvilla eins og galaktósaóþol, laktasaskort eða glúkósa-galaktósa-vanfrásog eiga ekki að taka þetta lyf.

Volibris töflur innihalda asólitarefnið allúra-rautt (E129), sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Volibris töflur innihalda sojalesitín. Ekki skal nota ambrisentan ef sjúklingur er með ofnæmi fyrir soja (sjá kafla 4.3).

Volibris töflur innihalda minna en 1 mmól af natríum (23 mg), þ.e.a.s. eru nær natríumlausar.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Í öðrum rannsóknum en klínískum, *in vivo* og *in vitro*, hindrar ambrisentan hvorki né örvar lyfjaumbrotsensím í fasa I eða II, í þeim styrk sem fæst við klíníska notkun, sem bendir til þess að litlar líkur séu á því að ambrisentan breyti ferlum lyfja sem umbrotin eru eftir þessum leiðum.

Líkurnar á því að ambrisentan auki virkni CYP3A4 voru rannsakaðar hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og bentu niðurstöðurnar til þess að ambrisentan hafi ekki áhrif á CYP3A4-ísóensím.

Cíklósporín A

Gjöf ambrisentans samhliða cíklósporíni A við jafnvægi, leiddi til tvöföldunar á útsetningu fyrir ambrisentani hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Þetta getur orsakast af hömlun af völdum cíklósporíns A á ferjum og umbrotsensímum sem taka þátt í lyfjahvörfum ambrisentans. Þess vegna skal takmarka skammtinn af ambrisentani við 5 mg einu sinni á dag, þegar það er gefið samhliða cíklósporíni A (sjá kafla 4.2). Endurteknir skammtar af ambrisentani höfðu engin áhrif á útsetningu fyrir cíklósporíni A og engin ástæða er til að aðlaga skammta fyrir cíklósporín A.

Rífampisín

Samhliða gjöf rífampisíns (hemils á flutningspólýpeptíð lífrænna anjóna [Organic Anion Transporting Polypeptide, OATP], öflugs örva á CYP3A og 2C19 og örva á P-gp og úridín-tvífosfó-glúkúrónýl-transferasa [UGT]) var tengd tímabundinni (u.þ.b. tvöfaldri) aukningu á útsetningu fyrir ambrisentani, eftir upphafsskammta hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Á degi 8 hafði gjöf rífampisíns við jafnvægi þó engin klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir ambrisentani. Sjúklingar í ambrisentanmeðferð skulu hafðir undir nánú eftirliti þegar meðferð með rífampisíni er hafin (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Fosfódíesterasahemlar

Gjöf ambrisentans samhliða fosfódíesterasahemli, annaðhvort síldenafíli eða tadalafíli (bæði hvarfefni CYP3A4), hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf fosfódíesterasahemilsins eða ambrisentans (sjá kafla 5.2).

Önnur meðferð við lungnaháþrýstingi

Verkun og öryggi ambrisentans við gjöf samhliða annarri meðferð við lungnaháþrýstingi (t.d. prostanóíðum og leysanlegum guanylat cyclasa örvum) hefur ekki verið rannsakað sérstaklega í klínískum samanburðarrannsóknum hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting (sjá kafla 5.1). Ekki er gert ráð fyrir sérstökum milliverkunum við leysanlega guanylat cyclasa örva eða prostanóíð byggt á upplýsingum um umbrot (sjá kafla 5.2). Þó hafa engar sérstakar rannsóknir á milliverkunum verið gerðar á þessum lyfjum. Því er ráðlagt að gæta varúðar þegar þessi lyf eru gefin samhliða.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Í klínískri rannsókn meðal heilbrigðra sjálfboðaliða, hafði gjöf 10 mg af ambrisentani einu sinni á dag, við jafnvægi, ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf staks skammts af etínýlestradíóli og noretíndróni í samsettu getnaðarvarnarlyfi til inntöku (sjá kafla 5.2). Með hliðsjón af þessari lyfjavarfarannsókn er ekki gert ráð fyrir að ambrisentan hafi marktæk áhrif á útsetningu fyrir getnaðarvarnarlyfjum sem innihalda östrógen eða prógestógen.

Warfarín

Í rannsókn meðal heilbrigðra sjálfboðaliða hafði ambrisentan engin áhrif á lyfjahvörf við jafnvægi eða segavarnandi áhrif warfaríns (sjá kafla 5.2). Warfarín hafði heldur engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf ambrisentans. Að auki hafði ambrisentan yfirleitt engin áhrif hjá sjúklingum, á vikulegan skammt af warfarínskyldum segavarvarlyfjum, prótrombín tíma og INR (international normalised ratio).

Ketókónazól

Gjöf ketókónazóls (öflugs hemils á CYP3A4) við jafnvægi, olli ekki klínískt marktækri aukningu á útsetningu fyrir ambrisentani (sjá kafla 5.2).

Áhrif ambrisentans á flutningskerfi framandi efna

In vitro hefur ambrisentan engin hamlandi áhrif á flutningskerfi hjá mönnum við klínískt mikilvæga þéttni, þ.m.t. P-glykóprótein (Pgp), BCRP (breast cancer resistance protein), MRP2 (multi-drug resistance related protein 2, BSEP (bile salt export pump), OATP1B1 og OATP1B2 (organic anion transporting polypeptides) og NTCP (sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide).

Ambrisentan er hvarfefni fyrir Pgp-miðlað flæði.

Rannsóknir *in vitro*, á lifrabækjufrumum úr rottum, sýndu einnig að ambrisentan örvaði ekki tjáningu próteinanna Pgp, BSEP eða MRP2.

Gjöf ambrisentans við jafnvægi, hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf staks skammts af digoxíni, sem er hvarfefni fyrir Pgp (sjá kafla 5.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Ekki má hefja meðferð með ambrisentani hjá konum á barneignaraldri nema að þungunarpróf fyrir meðferð reynist neikvætt og örugg getnaðarvörn notuð. Mælt er með mánaðarlegum þungunarprófum meðan á meðferð með ambrisentan stendur (sjá kafla 4.3 og 4.6).

Meðganga

Ekki má nota ambrisentan á meðgöngu (sjá kafla 4.3). Dýrarannsóknir hafa sýnt að ambrisentan hefur vanskapani áhrif. Engin reynsla er komin hjá mönnum.

Konur sem fá ambrisentan skulu upplýstar um hættuna á fósturskaða og annars konar meðferð hafin ef þær verða þungaðar (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.3).

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort ambrisentan skilst út í brjóstamjólk hjá konum. Útskilnaður ambrisentans í móðurmjólk hefur ekki verið rannsakaður hjá dýrum. Konur sem taka ambrisentan mega því ekki hafa barn á brjósti (sjá kafla 4.3).

Frjósemi karla

Visnun á rásam í eistum hjá karldýrum hefur verið tengd langtímagjöf endópélínblokka, þ.m.t. ambrisentans (sjá kafla 5.3). Þótt engar greinilegar vísbendingar um skaðleg áhrif langtímaútsætningar fyrir ambrisentani á fjölda sæðisfrumna hafi komið fram í ARIES-E-rannsókninni, tengdist langvinn gjöf ambrisentans breytingum á þáttum tengdum sæðismyndun. Lækkun á þéttni inhibin-B í plasma og hækkun á þéttni FSH í plasma komu fram. Áhrif á frjósemi karla eru óþekkt, en ekki er hægt að útiloka skerðingu á sæðismyndun. Í klínískum rannsóknum olli langtímagjöf ambrisentans ekki breytingum á styrk testósteróns í plasma.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ambrisentan hefur lítil áhrif eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hafa skal í huga klínískt ástand sjúklingsins og aukaverkanir ambrisentans (svo sem lágþrýsting, sundl, þróttleysi, þreytu) við mat á hæfni sjúklings til að framkvæma verkefni sem krefjast dómgreindar, hreyfi- eða vitsmunalegrar færni (sjá kafla 4.8). Sjúklingar þurfa að vera meðvitaðir um hvernig áhrif ambrisentan getur haft á þá áður en þeir aka eða nota vélar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Öryggi ambrisentans hefur verið metið í einlyfjameðferð og/eða í samsettri meðferð í klínískum rannsóknum hjá yfir 1.200 sjúklingum með lungnaháþrýsting (sjá kafla 5.1). Aukaverkanir sem fram komu í 12 vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu eru taldar upp hér að neðan eftir líffæraflokki og tíðni. Upplýsingar úr langtíma samanburðarrannsóknum án lyfleysu (ARIES-E og AMBITION (ásamt tadalafíli)) koma einnig fram hér á eftir. Engar áður óþekktar aukaverkanir komu fram við langtímameðferð eða meðferð með ambrisentani ásamt tadalafíli. Við lengra eftirlit, í rannsóknum án

viðmiðunar (eftirlit að meðaltali í 79 vikur), komu fram svipaðar niðurstöður varðandi öryggi lyfsins og í styttri rannsóknunum. Einnig koma hefðbundnar lyfjagátarupplýsingar fram.

Bjúgur á útlimum, vökvaupsöfnun og höfuðverkur (þ.m.t. sínushöfuðverkur, mígreni) voru algengustu aukaverkanirnar sem komu fram með ambrisentani. Hærrí skammturinn (10 mg) tengdist hærri tíðni þessara aukaverkana og bjúgur á útlimum hafði tilhneigingu til að vera alvarlegri hjá sjúklingum ≥ 65 ára í skammtíma klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Tíðni skammtaháðra aukaverkana er flokkuð miðað við hærri skammtinn af ambrisentani. Tíðniflokkunin tekur ekki til annarra þátta eins og mismunandi tímallengdar rannsókna, undirliggjandi kvilla og ástands sjúklings í upphafi. Tíðni aukaverkana, sem skráð er í samræmi við það sem fram kemur í klínískum rannsóknum, er ekki endilega í samræmi við tíðni aukaverkana sem fram kemur við venjulega klíníska notkun. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

	Ambrisentan (ARIES-C og eftir markaðssetningu)	Ambrisentan (AMBITION og ARIES-E)	Ásamt tadalafili (AMBITION)
<i>Blóð og eitlar</i>			
Blóðleysi (lækkun hemóglóbíns, lækkað blóðkornahlutfall)	Algengar ¹	Mjög algengar	Mjög algengar
<i>Ónæmiskerfi</i>			
Ofnæmisviðbrögð (t.d. ofnæmisbjúgur, útbrot, kláði)	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
<i>Taugakerfi</i>			
Höfuðverkur (m.a. hvílfarhöfuðverkur, mígreni)	Mjög algengar ²	Mjög algengar	Mjög algengar
Sundl	Algengar ³	Mjög algengar	Mjög algengar
<i>Augu</i>			
Þokusýn, sjónskerðing	Not known ⁴	Algengar	Algengar
<i>Eyru og vöfundarhús</i>			
Eyrnasuð	NR	NR	Algengar
Skyndilegt heyrnarleysi	NR	NR	Sjaldgæfar
<i>Hjarta</i>			
Hjartabilun	Algengar ⁵	Algengar	Algengar
Hjartsláttarónot	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar

<i>Æðar</i>			
Lágþrýstingur	Algengar ³	Algengar	Algengar
Roði	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Yfirlið	Sjaldgæfar ³	Algengar	Algengar
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>			
Blóðnasir	Algengar ³	Algengar	Algengar
Mæði	Algengar ^{3,6}	Mjög algengar	Mjög algengar
Stífla í efri öndunarvegum (t.d. í nefi, kinn- og ennisholum),	Algengar ⁷		
Nefkoksbólga		Mjög algengar	Mjög algengar
Skútabólga, nefslímubólga		Algengar	Algengar
Nefstífla		Mjög algengar	Mjög algengar
<i>Meltingarfæri</i>			
Ógleði, uppköst, niðurgangur	Algengar ³		
Ógleði		Mjög algengar	Mjög algengar
Uppköst		Algengar	Mjög algengar
Niðurgangur		Mjög algengar	Mjög algengar
Kviðverkur	Algengar	Algengar	Algengar
Hægðatregða	Algengar	Algengar	Algengar
<i>Lifur og gall</i>			
Lifarskaði (sjá kafla 4.4)	Sjaldgæfar ^{3, 8}	NR	NR
Sjálfsofnæmislifrabólga (sjá kafla 4.4)	Sjaldgæfar ^{3,8}	NR	NR
Hækkun lifrartransamínasa	Algengar ³	NR	NR
<i>Húð og undirhúð</i>			
Útbrot	NR	Algengar ⁹	Algengar ⁹
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>			
Bjúgur á útlimum, vökvæðun	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Verkur/óþægindi fyrir brjósti	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Þróttleysi	Algengar ³	Algengar	Algengar

Preyta	Algengar ³	Mjög algengar	Mjög algengar
--------	-----------------------	---------------	---------------

NR – not reported (ekki tilkynnt)

¹ Sjá kaflann „Lýsing á völdum aukaverkunum“.

² Tíðni höfuðverks virtist hærra með 10 mg af ambrisentani.

³ Upplýsingar frá hefðbundnu eftirliti með lyfjagát og tíðni miðuð við reynslu úr klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu.

⁴ Upplýsingar frá hefðbundnu eftirliti með lyfjagát.

⁵ Í flestum tilvikum var hjartabilun tengd vökvasöfnun. Upplýsingar frá hefðbundnu eftirliti með lyfjagát og tíðni byggð á tölfræðilíkönum frá upplýsingum úr klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu.

⁶ Greint hefur verið frá versnandi mæði af óþekktum orsökum skömmu eftir að meðferð með ambrisentani var hafin.

⁷ Tíðni nefstíflu var skammtaháð meðan á meðferð með ambrisentani stóð.

⁸ Greint hefur verið frá tilvikum sjálfsofnæmislifrabólgu, þ. á m. versnun sjálfsofnæmislifrabólgu og lifrarskaða, meðan á meðferð með ambrisentani stóð.

⁹ Útbrot fela í sér roðaútbrot, útbreidd útbrot, örðuútbrot og kláðaútbrot.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Lækkað hemóglóbín

Eftir að lyfið kom á markað hefur verið greint frá blóðleysi sem krafðist blóðkornagjafar (sjá kafla 4.4). Tíðni lækkaðs hemóglóbíns (blóðleysis) virtist hærra með 10 mg af ambrisentani. Í 12 vikna 3. stigs klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu lækkaði meðalþéttni hemóglóbíns almennt hjá sjúklingum í ambrisentanþróunum og greindist lækkunin allt frá viku 4 (lækkun um 0,83 g/dl); meðalbreytingar frá upphafi virtust ná jafnvægi yfir næstu 8 vikur. Hjá samtals 17 sjúklingum (6,5%) í meðferðarþróunum sem fengu ambrisentan, hafði hemóglóbín lækkað um $\geq 15\%$ frá upphafi og farið niður fyrir neðri mörk eðlilegra gilda.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engin reynsla er af notkun ambrisentans í hærri skömmum en 10 mg, hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum tengdust stakir skammtar af 50 mg og 100 mg (5- til 10-faldur ráðlagður hámarksskammtur) höfuðverk, roða/hitakófi, sundli, ógleði og nefstíflu.

Vegna þess hvernig ambrisentan verkar gæti ofskömmun hugsanlega leitt til of lágs blóðþrýstings (sjá kafla 5.3). Ef veruleg lækkun verður á blóðþrýstingi gæti verið þörf á virkum stuðningi við hjarta- og æðakerfi. Ekkert sérstakt mótefni er til.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Blóðþrýstingslækkandi lyf, önnur blóðþrýstingslækkandi lyf, ATC-flokkur: C02KX02.

Verkunarháttur

Ambrisentan er endópelínblokki af própansýruflokki, sértækur fyrir endópelínviðtaka A (ET_A-viðtaka) og er virkt eftir inntöku. Endópelín gegnir veigamiklu hlutverki í meinalífeðlisfræði lungnaháþrýstings.

- Ambrisentan er öflugur (Ki 0,016 nM) og mjög sértækur ET_A-blokki (u.þ.b. 4000-falt sértækari fyrir ET_A en fyrir ET_B).
- Ambrisentan er blokki á undirgerð ET_A-viðtaka, sem aðallega eru staðsettir í frumum sléttra vöðva í æðum og hjartavöðvafrumum. Þetta hindrar endópelínmiðlaða virkjun boðfnakerfa innan frumna sem leiða til æðasamdráttar og fjölgun sléttra vöðvafrumna.
- Gert er ráð fyrir að sértækni ambrisentans fyrir ET_A-viðtaka fram yfir ET_B-viðtaka viðhaldi ET_B-viðtakamiðlaðri myndun æðavíkkandi efnanna köfnunarefnisoxíðs og prostasýklíns.

Verkun og öryggi

Framkvæmdar voru tvær slembaðar, tvíblindar, fjölsetra, III. stigs lykilsamanburðarrannsóknir með lyfleysu (ARIES-1 og 2). Í ARIES-1 var 201 sjúklingur þar sem ambrisentan 5 mg og 10 mg voru borin saman við lyfleysu. Í ARIES-2 voru 192 sjúklingar þar sem ambrisentan 2,5 mg og 5 mg voru borin saman við lyfleysu. Í báðum rannsóknunum var ambrisentani bætt við stuðningsmeðferð sem sjúklingurinn var á fyrir en sú meðferð gat innihaldið samsetningu af digoxíni, segavarnarlyfjum, þvagræsilyfjum, súrefni og æðavíkkandi lyfjum (kalsíumgangalokum, ACE-hemlum). Sjúklingar sem tóku þátt voru með lungnaháþrýsting af óþekktum orsökum eða lungnaháþrýsting tengdan bandvefssjúkdómi. Flestir sjúklinganna voru með einkenni af starfshæfnisflokki II (38,4%) eða III (55,0%) samkvæmt flokkun WHO. Sjúklingar með undirliggjandi lifrarsjúkdóm (skorpulifur eða klínískt marktæka hækkun á lifrartransamínösum) og sjúklingar sem fengu aðra meðferð sem beindist að lungnaháþrýstingi (t.d. prostanóíða) voru útilokaðir. Blóðaflfræðileg gildi voru ekki metin í þessum rannsóknum.

Meginendapunkturinn sem skilgreindur var fyrir III. stigs rannsóknirnar var aukning á áreynsluþoli, miðað við breytingu frá upphafi á 6 mínútna gönguvegalegd eftir 12 vikur. Í báðum rannsóknunum leiddi meðferð með ambrisentani til marktækrar aukningar á 6 mínútna gönguvegalegd, fyrir báða skammta ambrisentans.

Hjá hópnum sem fékk 5 mg var aukning á 6 mínútna meðalgönguvegalegd eftir 12 vikur 30,6 m (95% öryggismörk: 2,9 til 58,3; p=0,008) í ARIES-1 og 59,4 m (95% öryggismörk: 29,6 til 89,3; p<0,0001) í ARIES-2, borið saman við upphafsgildi eftir að leiðrétt hafði verið fyrir áhrifum lyfleysu. Aukning á 6 mínútna meðalgönguvegalegd eftir 12 vikur, hjá sjúklingum sem fengu 10 mg í ARIES-1, var 51,4 m (95% öryggismörk: 26,6 til 76,2; p <0,001) eftir að leiðrétt hafði verið fyrir áhrifum lyfleysu.

Framkvæmd var fyrirfram skilgreind, samsett greining á III. stigs rannsóknunum (ARIES-C). Meðalaukning á 6 mínútna gönguvegalegd var 44,6 m (95% öryggismörk: 24,3 til 64,9; p<0,001) fyrir 5 mg skammtinn og 52,5 m (95% öryggismörk: 28,8 til 76,2; p<0,001) fyrir 10 mg skammtinn, þegar leiðrétt hafði verið fyrir áhrifum lyfleysu.

Í ARIES-2, seinkaði ambrisentan (samsettur skammtahópur) marktækt klínískri versnun lungnaháþrýstings borið saman við lyfleysu (p<0,001), áhættuhlutfallið sýndi 80% minnkun (95% öryggismörk: 47% til 92%). Mælikvarðinn fól í sér: dauðsföll, lungnaígræðslu, sjúkrahúsinnlögn vegna lungnaháþrýstings, gáttaskilaopnun (atrial septostomy), öðru lyfi til meðferðar á

lungnaháprýstingi bætt við og skilyrði fyrir að hætta fyrir. Tölfræðilega marktæk aukning ($3,41 \pm 6,96$) fékkst í samsetta skammtahópnum á líkamsstarfshæfniskvarða SF-36 Health Survey, borið saman við lyfleysu ($-0,20 \pm 8,14$, $p=0,005$). Meðferð með ambrisentani leiddi til tölfræðilega marktækra framfara á Borg Dyspnea-stuðli (BDI) eftir 12 vikur (lyfleysuleiðréttur BDI var $-1,1$ (95% öryggismörk: $-1,8$ til $-0,4$; $p=0,019$; samsettur skammtahópur)).

Langtímaniðurstöður

Sjúklingar sem tóku þátt í ARIES-1 og 2 gátu tekið þátt í langtíma, opinni framhaldsrannsókn, ARIES-E ($n=383$). Samanlögð meðalútsætning var u.þ.b. 145 ± 80 vikur og hámarksútsætning 295 vikur. Helstu meginendapunktur þessarar rannsóknar voru tíðni og alvarleiki aukaverkana er tengdust langtímaútsætningu fyrir ambrisentani, þ.m.t. lifrarpróf. Niðurstöður varðandi aukaverkanir tengdar langtímaútsætningu fyrir ambrisentani í þessari rannsókn voru almennt í samræmi við þær sem komu fram í 12 vikna rannsóknunum með samanburði við lyfleysu.

Lífslíkur einstaklinga sem fengu ambrisentan (samsettur skammtahópur fyrir ambrisentan) reyndust vera 93% eftir 1 ár, 85% eftir 2 ár og 79% eftir 3 ár.

Í opinni rannsókn (AMB222) var ambrisentan rannsakað hjá 36 sjúklingum til að meta tíðni hækkaðrar þéttni amínótransferasa í sermi hjá sjúklingum sem áður höfðu hætt meðferð með endópelínblokka vegna truflana á amínótransferasa. Meðan á að meðaltali 53 vikna meðferð með ambrisentani stóð var enginn sjúklinganna sem þátt tók með staðfest blóðgildi fyrir ALT $>3 \times \text{ULN}$ þannig að hætta þyrfti meðferð varanlega. Fimmtíu prósent sjúklinganna höfðu aukið skammtinn frá 5 mg í 10 mg af ambrisentani á þessum tíma.

Samansöfnuð tíðni afbrigðilegs amínótransferasa í sermi $>3 \times \text{ULN}$, í öllum 2. og 3. stigs rannsóknunum (þ.m.t. viðeigandi opnum framhaldsrannsóknum), var 17 af 483 einstaklingum, eftir 79,5 vikna meðferð að meðaltali. Þetta samsvarar 2,3 tilvikum á hver 100 ár sem sjúklingur er útsettur fyrir ambrisentani. Í opnu langtíma framhaldsrannsókninni ARIES E var hætta á hækkuðum amínótransferasa í sermi $> 3 \times$ eðlileg efri mörk eftir 2 ár, 3,9% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ambrisentani.

Aðrar klínískar upplýsingar

Framför í blóðafþræðilegum gildum sást, hjá sjúklingum með lungnaháprýsting, eftir 12 vikur ($n=29$) í II. stigs rannsókn (AMB220). Meðferð með ambrisentani leiddi til aukningar á meðaltali hjartaútfalls (cardiac index), lækkunar á meðalþrýstingi í lungnaslagæð og lækkunar á meðalmótstöðu í lungnaæðum.

Greint hefur verið frá lækkun slagbils- og þanbilsþrýstings við meðferð með ambrisentani. Í kínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu, sem stóðu í 12 vikur, var meðallækkun slagbilsþrýstings 3 mmHg og þanbilsþrýstings 4,2 mmHg, frá grunnildi til loka meðferðar. Meðallækkun slagbils- og þanbilsþrýstings var viðvarandi við meðferð með ambrisentani í allt að 4 ár í opnu langtímarannsókninni ARIES E.

Engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf ambrisentans eða síldenafíls sáust við rannsókn á milliverkunum á milli lyfja hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, auk þess sem samsetningin þoldist vel. Fjöldi sjúklinga sem fékk ambrisentan og síldenafíl samhliða var 22 sjúklingar (5,7%) í ARIES-E og 17 sjúklingar (49%) í AMB222. Engin önnur atriði varðandi öryggi lyfsins komu upp hjá þessum sjúklingum.

Verkun í samsettri meðferð með tadalafíli

Fjölsetra, tvíblind tilvikarannsókn með virkum samanburði sem var III. stigs niðurstödurannsókn (AMB112565/AMBITION) var gerð til þess að meta upphafsáhrif samsetningarinnar ambrisentan og tadalafíl miðað við einlyfjameðferð með annaðhvort ambrisentani eða tadalafíli hjá 500 sjúklingum með lungnaháprýsting sem höfðu ekki fengið meðferð áður og var slembiraðað samkvæmt 2:1:1, í

sömu röð. Enginn sjúklingur fékk eingöngu lyfleysu. Aðalgreiningin var hópur sem fékk samsetta meðferð á móti sameinuðum hópum sem fengu einlyfjameðferð. Til stuðnings var einnig gerður samanburður á hópnum sem fékk samsetta meðferð á móti hvorum einlyfjahóp fyrir sig. Sjúklingar með verulegt blóðleysi, vökvasöfnun eða mjög sjaldgæfan sjúkdóm í sjónhimnu voru útilokaðir úr rannsókninni samkvæmt viðmiðum rannsakandans. Sjúklingar með gildi ALT og AST >2-föld efri mörk eðlilegra gilda við upphaf voru einnig útilokaðir.

Við upphaf hafði 96% sjúklinga ekki fengið meðferð við lungnaháprýstingi áður og miðgildistími frá greiningu og fram að þátttöku í rannsókninni var 22 dagar. Fyrst fengu sjúklingarnir ambrisentan 5 mg og tadalafíl 20 mg og skammtur tadalafíls var aukinn í 40 mg í viku 4 og ambrisentan var aukið í 10 mg í viku 8 nema ef um vandkvæði gagnvart þoli væri að ræða. Miðgildistími tvíblindrar meðferðar fyrir samsettu meðferðina var meiri en 1,5 ár.

Megin endapunktur var þegar klínískur brestur kom fyrst fram, skilgreint sem:

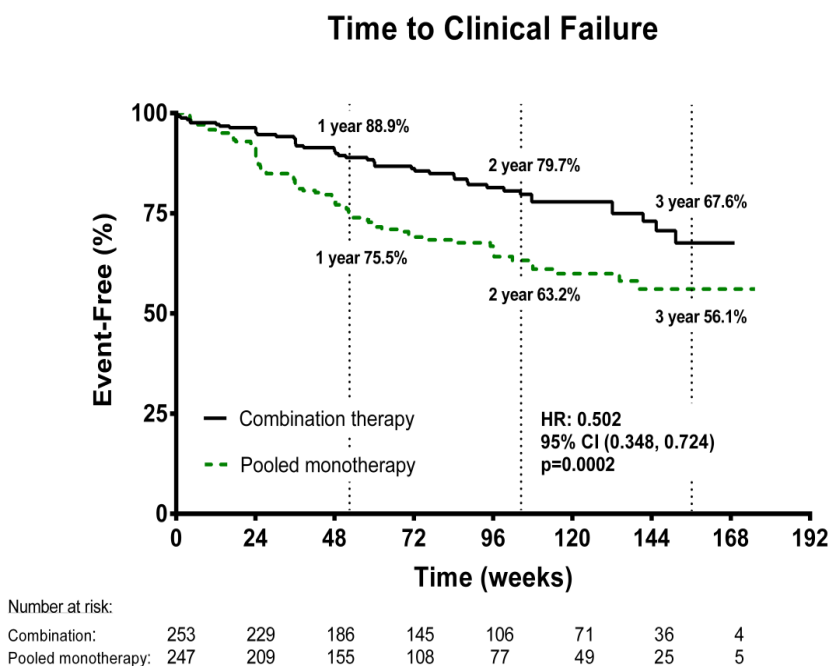
- dauðsfall eða
- sjúkrahúsinnlögn vegna versnandi lungnaháprýstings
- sjúkdómsversnun
- ófullnægjandi langtíma klínísk svörun.

Meðalaldur sjúklinga var 54 ár (SD 15; á bilinu 18–75 ára). Starfshæfnisflokkun II samkvæmt WHO við upphaf (31%) og III (69%). Algengasta orsök lungnaháprýstings í rannsókninni var óþekkt eða arfgeng (56%) á eftir kom lungnaháprýstingur vegna bandvefsraskana (37%), lungnaháprýstingur vegna lyfja og eiturefna (3%), meðhöndlaður meðfæddur hjartasjúkdómur (2%) og HIV (2%). Meðalgönguvegalengd við upphaf hjá sjúklingum í starfshæfnisflokkum II og III samkvæmt WHO var 353 metrar.

Verkunarendapunktur

Við samsetta meðferð lækkaði áhætta um 50% (áhættuhlutfall [HR] 0,502; 95% CI: 0,348 til 0,724; $p=0,0002$) við sameiginlegan endapunkt klínísku brests fram að endanlegu mati þegar gerður var samanburður á sameinuðum hópnum sem fengu einlyfjameðferð [mynd 1 og tafla 1]. Árangur meðferðarinnar var einkum 63% minnkun sjúkrahúsinnlagna við samsettu meðferðina sem kom snemma fram og var viðvarandi. Áhrif samsettu meðferðarinnar á fyrsta endapunkt var í samræmi við samanburð við hvora einlyfjameðferð fyrir sig og við undirhópa með tilliti til aldurs, uppruna, landssvæða, orsaka (lungnaháprýstingur af óþekktum orsökum/arfgengur og vegna bandvefsraskana). Áhrifin voru marktæk bæði hjá sjúklingum í starfshæfnisflokkum II og III.

Mynd 1



Tafla 1

	Ambrisentan + Tadalafil (N=253)	Einlyfjameðferð sameinaðar (N=247)	Ambrisentan einlyfjameðferð (N=126)	Tadalafil einlyfjameðferð (N=121)
Tími fram að fyrsta klíniska bresti (samkvæmt mati)				
Klínískur brestur, fjöldi (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34)	34 (28)
Áhættuhlutfall (95% CI)		0,502 (0,348; 0,724)	0,477 (0,314; 0,723)	0,528 (0,338; 0,827)
P-gildi, Log-rank test		0,0002	0,0004	0,0045
Fyrsti klíníski brestur (samkvæmt mati)				
Dauðsfall (allar orsakir)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2)	6 (5)
Sjúkrahúsinnlögn vegna versnunar lungnaháþrýstings	10 (4%)	30 (12%)	18 (14)	12 (10)
Sjúkdómsversnun	10 (4%)	16 (6%)	12 (10)	4 (3)
Ófullnægjandi langtíma klínísk svörun	17 (7%)	23 (9%)	11 (9)	12 (10)
Tími fram að fyrstu sjúkrahúsinnlögn vegna versnandi lungnaháþrýstings (samkvæmt mati)				
Fyrsta sjúkrahúsinnlögn, fjöldi (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Áhættuhlutfall (95% CI)		0,372	0,323	0,442
P-gildi, Log-rank test		0,0002	<0,0001	0,0124

Aukaendapunktur

Aukaendapunktur voru prófaðir:

Tafla 2

Aukaendapunktur (breytingar frá upphafsgildi í viku 24)	Ambrisentan + Tadalafil	Einlyfjameðferð sameinaðar	Mismunur og öryggisbil	p gildi
NT-proBNP (% minnkun)	-67,2	-50,4	% mismunur -33,8; 95% CI: -44,8; -20,7	p<0,0001
% einstaklinga sem náðu fullnægjandi klínískri svörun í viku 24	39	29	Líkindahlutfall 1,56; 95% CI: 1,05; 2,32	p=0,026
6 mínútna göngulengd	49,0	23,8	22,75m; 95% CI: 12,00; 33,50	p<0,0001

(metrar, meðalbreyting)				
-------------------------	--	--	--	--

Lungnatrefjun af óþekktum orsökum

Gerð var rannsókn hjá 492 sjúklingum (ambrisentan N = 329, lyfleysa N = 163) með lungnatrefjun af óþekktum orsökum, þar af voru 11% með síðkominn lungnaháþrýsting (WHO-hópur 3), en henni var fljótlega hætt þegar talið var að meginendapunktur fyrir verkun myndu ekki nást (ARTEMIS-IPF-rannsóknin). Í ambrisentanþópnum varð í 90 tilvikum (27%) framgangur á lungnatrefjun (m.a. þannig að þörf var á sjúkrahúsinnlögn vegna öndunarerfiðleika) eða dauðsfall, borið saman við 28 tilvik (17%) í lyfleysuhópnum. Frábending er því fyrir notkun ambrisentans hjá sjúklingum með lungnatrefjun af óþekktum orsökum, með eða án síðkomins lungnaháþrýstings (sjá kafla 4.3).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Ambrisentan frásogast hratt hjá mönnum. Eftir inntöku næst hámarksplasmaþéttni (C_{max}) fyrir ambrisentan yfirleitt um 1,5 klukkustund eftir að skammturinn hefur verið tekinn, bæði á fastandi og mettan maga. Á meðferðarskammtabilinu aukast C_{max} og flatarmál undir blóðþéttni-tíma-ferlinum (AUC) í réttu hlutfalli við skammtinn. Jafnvægi næst yfirleitt eftir endurtekna skammta í 4 daga.

Rannsókn á áhrifum fæðu, sem fólst í gjöf ambrisentans hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, á fastandi maga og með fituríkri máltíð, benti til þess að C_{max} lækkaði um 12% en AUC héldist óbreytt. Þessi lækkun á hámarksþéttni hefur ekki klíníska þýðingu og því má taka ambrisentan með eða án matar.

Dreifing

Ambrisentan er að verulegu leyti bundið próteinum í plasma. Próteinbinding ambrisentans í plasma, *in vitro*, var að meðaltali 98,8% og óháð þéttni á bilinu 0,2 – 20 míkrog/ml. Ambrisentan binst aðallega albúmíni (96,5%) og í minna mæli alfa₁-sýru-glýkópróteini.

Dreifing ambrisentans inn í rauðar blóðfrumur er lítil, hlutfallið fyrir blóð:plasma var að meðaltali 0,57 hjá körlum og 0,61 hjá konum.

Umbrot

Ambrisentan er endópelínblokki (própansýra), sem ekki er súlfonamíð.

Ambrisentan tengist glúkúróníði fyrir tilstilli nokkurra UGT-ísóensíma (UGT1A9S, UGT2B7S og UGT1A3S) og við það myndast ambrisentanglúkúróníð (13%). Ambrisentan gengst einnig undir veruleg umbrot með oxun, einkum fyrir tilstilli CYP3A4 og í minna mæli CYP3A5 og CYP2C19, til myndunar á 4-hýdroxýmetýl-ambrisentani (21%) sem tengist svo glúkúróníði, til myndunar á 4-hýdroxýmetýl-ambrisentanglúkúróníði (5%). Bindigeta 4-hýdroxýmetýl-ambrisentans við endópelínviðtaka hjá mönnum er 1/65 af bindigetu ambrisentans. Í þeirri þéttni sem kemur fram í plasma (u.þ.b. 4% miðað við óbreytt ambrisentan), er því ekki gert ráð fyrir því að 4-hýdroxýmetýl-ambrisentan leggi neitt af mörkum til lyfjafræðilegrar verkunar ambrisentans.

Niðurstöður *in vitro* sýna að við 300 μmól leiddi ambrisentan til innan við 50% hömlunar á UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (allt að 30%) eða cýtókróm P450 ensíma 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 (allt að 25%). *In vitro* hefur ambrisentan engin hamlandi áhrif á flutningsprótein hjá mönnum við þéttni sem skiptir máli klínískt, þ.m.t. Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 og NTCP. Ennfremur örvaði ambrisentan ekki tjáningu MRP2, Pgp eða BSEP próteina í lifrarfrumum úr rottum. Þegar þetta er tekið saman benda niðurstöður *in vitro* til þess að við klínískt mikilvæga þéttni (hámarksþéttni (C_{max}) í plasma allt að 3,2 μM) sé ekki við því að búast að ambrisentan hafi áhrif á UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 eða cýtókróm P450 ensím 1A2,

2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 eða flutning með BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3, eða NTCP.

Áhrif ambrisentans við jafnvægi (10 mg einu sinni á dag), á lyfjahlvörf og lyfhrif staks skammts af warfaríni (25 mg), mæld með PT og INR, voru rannsökuð hjá 20 heilbrigðum sjálfboðaliðum. Ambrisentan hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahlvörf og lyfhrif warfaríns. Á svipaðan hátt hafði gjöf samhliða warfaríni engin áhrif á lyfjahlvörf ambrisentans (sjá kafla 4.5).

Áhrif 7 daga skömmtunar af síldenafíli (20 mg þrisvar á dag) á lyfjahlvörf staks skammts af ambrisentani og áhrif 7 daga skömmtunar af ambrisentani (10 mg einu sinni á dag) á lyfjahlvörf staks skammts af síldenafíli voru rannsökuð hjá 19 heilbrigðum sjálfboðaliðum. Ef undanskilin er 13% hækkun á C_{max} fyrir síldenafíl, við samhliða gjöf ambrisentans, voru engar aðrar breytingar á lyfjahlvörfum síldenafíls, N-desmetýl-síldenafíls og ambrisentans. Þessi væga hækkun á C_{max} fyrir síldenafíl er ekki talin hafa klíníska þýðingu (sjá kafla 4.5).

Áhrif ambrisentans við jafnvægi (10 mg einu sinni á dag) á lyfjahlvörf staks skammts af tadalafíli og áhrif tadalafíls við jafnvægi (40 mg einu sinni á dag) á lyfjahlvörf ambrisentans, voru rannsökuð hjá 23 heilbrigðum sjálfboðaliðum. Ambrisentan hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahlvörf tadalafíls. Á svipaðan hátt hafði gjöf samhliða tadalafíli engin áhrif á lyfjahlvörf ambrisentans (sjá kafla 4.5).

Áhrif endurtekinna skammta af ketókónazóli (400 mg einu sinni á dag) á lyfjahlvörf staks 10 mg skammts af ambrisentani, voru rannsökuð hjá 16 heilbrigðum sjálfboðaliðum. Útsetning fyrir ambrisentani, mæld sem $AUC_{(0-inf)}$ jókst um 35% og sem C_{max} um 20%. Þessi breyting á útsetningu er ekki líkleg til að hafa nokkra klíníska þýðingu og því má gefa ambrisentan samhliða ketókónazóli.

Áhrif endurtekinna skammta af cíklósporíni A (100 – 150 mg tvisvar á dag) á lyfjahlvörf ambrisentans (5 mg einu sinni á dag) við jafnvægi og áhrif endurtekinna skammta af ambrisentani (5 mg einu sinni á dag) á lyfjahlvörf cíklósporíns A (100 – 150 mg tvisvar á dag) við jafnvægi, voru rannsökuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. C_{max} og $AUC_{(0-\infty)}$ fyrir ambrisentan jukust (um 48% og 121%) við endurteknar skammta af cíklósporíni A. Á grundvelli þessara niðurstaðna skal takmarka skammtinn af ambrisentani við 5 mg einu sinni á dag, þegar það er gefið samhliða cíklósporíni A (sjá kafla 4.2). Hins vegar hafði gjöf endurtekinna skammta af ambrisentani engin klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir cíklósporíni A og engin ástæða er til að aðlaga skammta fyrir cíklósporín A.

Áhrif bráðra og endurtekinna skammta af rífampisíni (600 mg einu sinni á dag), á lyfjahlvörf ambrisentans (10 mg einu sinni á dag) við jafnvægi, voru rannsökuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Eftir upphafsskammta af rífampisíni kom fram tímabundin aukning á $AUC_{(0-\infty)}$ fyrir ambrisentan (121% eftir fyrsta skammtinn og 116% eftir annan skammtinn af rífampisíni), líklega vegna rífampisín-miðlaðrar OATP-hömlunar. Á degi 8, eftir gjöf endurtekinna skammta af rífampisíni, reyndust hins vegar engin klínískt mikilvæg áhrif vera á útsetningu fyrir ambrisentani. Sjúklingar í ambrisentanmeðferð skulu hafðir undir nánú eftirliti þegar meðferð með rífampisíni er hafin (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Áhrif endurtekinna skammta af ambrisentani (10 mg), á lyfjahlvörf stakra skammta af digoxíni, voru rannsökuð hjá 15 heilbrigðum sjálfboðaliðum. Endurteknir skammtar af ambrisentani leiddu til vægrar hækkunar á AUC_{0-last} og lægstu þéttni fyrir digoxín og 29% hækkunar á C_{max} fyrir digoxín. Þessi aukna útsetning fyrir digoxíni, sem kom fram við samhliða notkun endurtekinna skammta af ambrisentani, var ekki talin hafa klíníska þýðingu og er því ekki talið nauðsynlegt að aðlaga skammta digoxíns (sjá kafla 4.5).

Áhrif 12 daga gjafar ambrisentans (10 mg einu sinni á dag) á lyfjahlvörf staks skammts af getnaðarvarnarlyfi til inntöku, sem innihélt etínýlestradíól (35 µg) og noretíndrón (1 mg), voru rannsökuð hjá heilbrigðum kvensjálfboðaliðum. C_{max} og $AUC_{(0-\infty)}$ minnkuðu örlítið fyrir etínýlestradíól (8% og 4%) og jukust örlítið fyrir noretíndrón (13% og 14%). Þessar breytingar á útsetningu fyrir etínýlestradíóli og noretíndróni voru litlar og eru ólíklegar til að hafa klínískt marktæk áhrif (sjá kafla 4.5).

Brotthvarf

Brotthvarf ambrisentans og umbrotsefna þess er aðallega með galli, eftir umbrot í lifur og/eða utan lifrar. Um það bil 22% af gefnum skammti finnast í þvagi eftir inntöku, þar af 3,3% sem óbreytt ambrisentan. Helmingunartími brotthvarfs í plasma hjá mönnum er á bilinu 13,6 til 16,5 klst.

Sérstakir sjúklingahópar

Samkvæmt niðurstöðum úr lyfjahvarfafræðilegum hópgreiningum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjúklingum með lungnaháþrýsting, höfðu aldur og kyn ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf ambrisentans (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ambrisentan verður hvorki fyrir verulegum umbrotum í nýrum né úthreinsun (útskilnaði) um nýru. Í lyfjahvarfafræðilegri hópgreiningu reyndist kreatínínúthreinsun vera tölfræðilega marktæk stýribreyta sem hafði áhrif á útskilnað ambrisentans eftir inntöku. Stærðargráða minnkunarinnar á úthreinsun lyfsins eftir inntöku er ekki mikil (20-40%) hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi og er því ólíklegt að hún hafi einhverja klíniska þýðingu. Hins vegar skal gæta varúðar hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Meginumbrotsleiðir ambrisentans eru glúkúróníðtenging og oxun og síðan brotthvarf með galli og því gæti verið að skert lifrarstarfsemi auki útsetningu (C_{max} og AUC) fyrir ambrisentani. Í lyfjahvarfafræðilegri hópgreiningu reyndist úthreinsun eftir inntöku minnka í hlutfalli við hækkandi bilírúbínþéttni. Stærðargráðan á áhrifum bilírúbíns er hins vegar ekki mikil (samanborið við dæmigerðan sjúkling með 0,6 mg/dl af bilírúbíni, ætti úthreinsun hjá sjúklingi með hækkun á bilírúbíni í 4,5 mg/dl að vera u.þ.b. 30% minni eftir inntöku ambrisentans). Lyfjahvörf ambrisentans hjá sjúklingum með skerðingu á lifrarstarfsemi (með eða án skorpulifrar) hafa ekki verið rannsökuð. Því ætti ekki að hefja meðferð með ambrisentani hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi eða klínískt marktæka hækkun á lifraramínótransferösum (meira en þreföld efri mörk eðlilegra gilda ($>3 \times \text{ULN}$)) (sjá kafla 4.3 og 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Vegna megináhrifa lyfjaflokksins gæti stór stakur skammtur af ambrisentani (þ.e. ofskömmtun) lækkað þrýsting í slagæðum og hugsanlega valdið lágþrýstingi og einkennum sem tengjast æðavíkkun.

Ambrisentan reyndist ekki hindra flutning gallσύru eða valda greinilegum eituráhrifum á lifur.

Bólga og breytingar í þekjuvef í nefholi hafa komið fram í nagdýrum eftir langtímagjöf, við útsetningu sem er lægri en lækningaleg þéttni hjá mönnum. Væg bólgusvörun hefur komið fram hjá hundum við langvinna notkun hárra skammta af ambrisentani, við útsetningu sem er meira en 20 sinnum hærri en fæst hjá sjúklingum.

Ofvöxtur nefbeins í sáldbeinsskel (ethmoid turbinates) hefur komið fram í nefholi hjá rottum sem meðhöndlaðar eru með ambrisentani, við útsetningu sem er þrefalt klínískt AUC. Ofvöxtur í nefbeini hefur ekki komið fram með ambrisentani hjá músum og hundum. Ofvöxtur nefbeins í sáldbeinsskel er þekkt svörun við bólgum í nefi hjá rottum, byggt á reynslu af notkun annarra efna.

Ambrisentan hafði litningasundrandi (clastogenic) áhrif þegar það var prófað í hárrí þéttni í spendýrafrumum *in vitro*. Engar vísbendingar um stökkbreytandi áhrif eða eituráhrif á erfðaefni vegna ambrisentans, komu fram í bakteríum eða í tveimur nagdýraránnsóknunum *in vivo*.

Engar vísbendingar um krabbameinsvaldandi áhrif komu fram í 2 ára rannsóknum á inntöku lyfsins hjá rottum og músum. Lítils háttar aukning varð á tíðni netjukirtilæxla í brjóstum, góðkynja æxla, hjá karlrottum við hæsta skammt eingöngu. Altæk útsetning fyrir ambrisentani í þessu skammti hjá karlrottum (byggt á AUC við jafnvægi) var 6-föld útsetningin sem fæst með klíniska skammtinum, 10 mg/dag.

Visnun rása í eistum, sem stöku sinnum tengdist sáðleysi, kom fram við rannsóknir á eitúráhrifum og áhrifum á frjósemi við endurtekna skammta til inntöku, hjá karlrottum og músum, án öryggismarka. Breytingarnar á eistum gengu ekki að fullu til baka á tímabilum án skömmunar sem metin voru. Hins vegar komu engar breytingar á eistum fram í allt að 39 vikna löngum rannsóknum á hundum, við útsetningu sem var 35-föld útsetningin sem sést hjá mönnum miðað við AUC. Hjá karlrottum hafði ambrisentan engin áhrif á hreyfanleika sáðfrumna, við alla skammta sem prófaðir voru (allt að 300 mg/kg/dag). Minni háttar (<10%) minnkun í hundraðshluta sáðfrumna með eðlilega byggingu sást við 300 mg/kg/dag en ekki við 100 mg/kg/dag (>9-föld klínísk útsetning við 10 mg/dag). Áhrif ambrisentans á frjósemi hjá karlmönnum eru óþekkt.

Ambrisentan hefur reynst vera vansköpunarvaldur hjá rottum og kanínum. Vansköpun í neðri kjálka, tungu og/eða gómi kom fram við alla skammta sem prófaðir voru. Rannsóknin á rottum sýndi auk þess aukna tíðni galla í sleglaskilum, galla í stofnæðum, frávik í skjaldkirtli og hóstarkirtli, beinmyndun á bolhluta fleygbrjósks (basisphenoid bone), og að fyrir kom að naflastrengsslagæðin var staðsett vinstra megin við þvagblöðruna í stað þess að vera hægra megin. Vansköpunarvaldandi áhrif eru talin fylgja lyfjaflokki endópelínblokka.

Gjöf ambrisentans hjá kvenrottum, frá því seint á meðgöngu og til loka spenagjafar, olli aukaverkunum á hegðun móður, dró úr lifun unga og skerti hæfni afkvæmanna til að fjölga sér (lítil eistu komu fram við krufningu), við útsetningu sem var þrefalt AUC við hæstu ráðlögðu skammta hjá mönnum.

Hjá rottuungum sem var gefið ambrisentan til inntöku einu sinni á dag frá degi 7 til 26, 36 eða 62 eftir fæðingu, minnkaði þyngd heila (-3% til -8%) án þess að breytingar á byggingu eða taugaatferli ættu sér stað eftir að öndunarhljóð, öndunarstöðvun og súrefnisskortur kom fram. Þessi áhrif komu fram við útsetningu sem er um það bil 1,8 til 7 föld útsetning hjá börnum við 10 mg (á aldrinum 9 til 15 ára), byggt á AUC. Klínísk þýðing þessarar niðurstöðu fyrir börn er ekki þekkt til fulls.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Natríumkroskarmellósi
Magnesíumsterat

Filmuhúð

Pólývínýlalkóhól (vatnsrofið að hluta)
Talkúm (E553b)
Títantvíoxíð (E171)
Makrógól 3350
Lesítín (soja) (E322)
Allúra-rautt litarefni (E129)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PVDC/ál-þynnupakkning.

Pakkningastærðir með stakskammtaþynnum með 10 x 1 eða 30 x 1 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

Volibris 5 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/08/451/001

EU/1/08/451/002

Volibris 10 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/08/451/003

EU/1/08/451/004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. apríl 2008

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 14. janúar 2013

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Aspen Bad Oldesloe GmbH.
Industriestrasse 32-36
D-23843 Bad Oldesloe
Þýskaland

eða

Glaxo Operations UK Ltd
(undir heitinu GlaxoWellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
Co. Durham DL12 8DT
Bretland

eða

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir notkun Volibris í hverju aðildarlandi fyrir sig skal markaðsleyfishafi samþykkja innihald og snið fræðsluefnisins, þar á meðal boðmiðla, fyrirkomulag dreifingar og alla aðra þætti fræðsluefnisins í samráði við þess til bært yfirvald.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í hverju aðildarlandi fyrir sig þar sem Volibris er markaðssett fái allir sjúklingar sem búist er við að noti Volibris eftirfarandi fræðsluefni:

- **Áminningarkort sjúklings**

Áminningarkort sjúklings skal fela í sér eftirfarandi lykilatriði:

- að Volibris sé vansköpunarvaldandi hjá dýrum;
- að þungaðar konur megi ekki nota Volibris;
- að komur á barneignaraldri verði að nota örugga getnaðarvörn;
- nauðsyn þess að gera þungunarpróf mánaðarlega;
- nauðsyn þess að að fylgjast reglulega með lifrarstarfsemi vegna þess að Volibris getur valdið lifrarskaða.

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Á ekki við.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Volibris 5 mg filmuhúðaðar töflur
ambrisentan

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 5 mg af ambrisentani

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa, lesitín (soja) (E322) og allúra-rautt litarefni (E129). Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 x 1 filmuhúðuð tafla.

30 x 1 filmuhúðuð tafla.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/451/001 10 filmuhúðaðar töflur

EU/1/08/451/002 30 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

volibris 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Volibris 10 mg filmuhúðaðar töflur
ambrisentan

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 10 mg af ambrisentani

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa, lesitín (soja) (E322) og allúra-rautt litarefni (E129). Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 x 1 filmuhúðuð tafla.
30 x 1 filmuhúðuð tafla.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/451/003 10 filmuhúðaðar töflur

EU/1/08/451/004 30 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

volibris 10 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Þynnur

1. HEITI LYFS

Volibris 5 mg töflur

ambrisentan

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Þynnur

1. HEITI LYFS

Volibris 10 mg töflur

ambrisentan

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Volibris 5 mg filmuhúðaðar töflur Volibris 10 mg filmuhúðaðar töflur

ambrisentan

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Volibris og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Volibris
3. Hvernig nota á Volibris
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Volibris
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Volibris og við hverju það er notað

Volibris inniheldur virka efnið ambrisentan. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast önnur blóðþrýstingslækkandi lyf (notuð við meðferð gegn háum blóðþrýstingi).

Það er notað til meðferðar á lungnaháþrýstingi hjá fullorðnum. Lungnaháþrýstingur er hár blóðþrýstingur í æðum (lungnaslagæðum) sem flytja blóð frá hjarta til lungna. Hjá fólki með lungnaháþrýsting verða þessar æðar þrengri þannig að erfiðara er fyrir hjartað að dæla blóði í gegnum þær. Þetta veldur því að fólk er þreytt, því sundlar og það er andstutt.

Volibris víkkar út lungnaslagæðarnar og auðveldar þannig hjartanu að dæla blóði í gegnum þær. Þetta lækkar blóðþrýstinginn og dregur úr einkennunum.

Volibris getur einnig verið notað ásamt öðrum lyfjum við lungnaháþrýstingi.

2. Áður en byrjað er að nota Volibris

Ekki nota Volibris:

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir ambrisentani, soja eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert **þunguð**, ef þú **ráðgerir að verða þunguð**, eða ef þú **gætir orðið þunguð** af því að þú notar ekki örugga getnaðarvörn. Vinsamlegast lestu upplýsingarnar undir „Meðganga“.
- ef þú ert **með barn á brjósti**. Lestu upplýsingarnar undir „Brjóstagiöf“.
- ef þú ert með **lifrarsjúkdóm**. Ráðfærðu þig við lækninn, sem mun ákveða hvort þetta lyf hentar þér.
- ef þú ert með **örvef í lungum** af óþekktum orsökum (lungnatrefjun).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Volibris er notað ef um er að ræða:

- lifrarástandi.
- blóðleysi (fækkun rauðra blóðkorna).
- þrota á höndum, ökkum eða fótum af völdum vökva (*bjúgur á útlimum*)

- lungnasjúkdóm þar sem æðarnar í lungunum eru stíflaðar (*teppusjúkdóm í lungnabláæðum*)

Læknirinn mun ákveða hvort Volibris hentar þér.

Þú þarft að fara reglulega í blóðrannsóknir

Áður en þú byrjar að taka Volibris og reglulega á meðan þú tekur það, mun læknirinn framkvæma blóðrannsóknir til að athuga:

- hvort þú þjáist af blóðleysi
- hvort lifrin starfar eðlilega.

→ Mikilvægt er að þú farir í þessar reglulegu blóðrannsóknir eins lengi og þú tekur Volibris.

Einkenni um að lifrin starfi hugsanlega ekki eðlilega eru m.a.:

- lystarleysi
- ógleði
- uppköst
- hiti
- kviðverkir
- húðin eða hvítan í augunum gulnar (gula)
- dökkleitt þvag
- kláði í húð.

Ef þú tekur eftir einhverju þessara einkenna:

→ **Láttu lækninn tafarlaust vita.**

Börn og unglingar

Notkun Volibris er ekki ráðlögð hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára, þar sem öryggi og verkun eru ekki þekkt hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Volibris

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð, eða kynnu að verða notuð.

Læknirinn gæti þurft að aðlaga skammtinn af Volibris ef þú byrjar að taka síklósporín A (lyf sem notað er eftir líffæraígræðslu eða við psoriasis).

Ef þú tekur rífampisín (sýklalyf notað við alvarlegum sýkingum) mun læknirinn hafa eftirlit með þér þegar þú byrjar að taka Volibris.

Ef þú tekur önnur lyf sem notuð eru við meðferð lungnaháþrýstings (t.d. iloprost, epoprostenól, síldenafíl) gæti læknirinn þurft að hafa eftirlit með þér.

→ **Láttu lækninn vita** ef þú tekur eitthvert þessara lyfja.

Meðganga

Volibris getur skaðað barn í móðurkviði, sem getið er áður en meðferð hefst, meðan á meðferð stendur eða stuttu eftir að henni lýkur.

→ **Ef hugsanlegt er að þú getir orðið þunguð skaltu nota örugga getnaðarvörn** á meðan þú tekur Volibris. Ráðfærðu þig við lækninn um þetta.

→ **Ekki taka Volibris ef þú ert þunguð eða ráðgerir að verða þunguð.**

→ **Ef þú verður þunguð eða heldur að þú getir verið þunguð** á meðan þú tekur Volibris, **leitaðu tafarlaust til læknisins.**

Ef þú ert kona sem gætir orðið þunguð mun læknirinn biðja þig um að taka þungunarpróf áður en þú byrjar að taka Volibris og reglulega á meðan þú tekur lyfið.

Brjóstagjöf

Ekki er vítað hvort Volibris berst í brjóstamjólki.

→ **Ekki vera með barn á brjósti á meðan þú tekur Volibris.** Ráðfærðu þig við lækninn um þetta.

Frjósemi

Ef þú ert karlmaður sem tekur Volibris getur lyfið hugsanlega dregið úr fjölda sáðfrumna. Ráðfærðu þig við lækninn ef þú hefur einhverjar spurningar eða áhyggjur af þessu.

Akstur og notkun véla

Volibris getur valdið aukaverkunum, s.s. lágum blóðþrýstingi, sundli, þreytu (sjá kafla 4) sem geta haft áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla. Einkenni sjúkdómsins geta einnig valdið því að hæfni til aksturs og notkunar véla sé skert.

→ **Ekki aka eða nota vélar ef þér líður ekki vel.**

Volibris inniheldur laktósa, lesítín (soja), allúra-rautt (E129) og natríum

Volibris töflur innihalda örlítið magn af sykri sem kallast laktósi. Ef óþol fyrir einhverjum sykrum hefur verið staðfest:

→ **Hafðu samband við lækninn** áður en þú tekur Volibris.

Volibris töflur innihalda sojalesítín. Ef þú ert með ofnæmi fyrir soja skaltu ekki nota þetta lyf (sjá kafla 2 „Ekki nota Volibris“).

Volibris töflur innihalda litarefni sem kallast allúra-rautt (E129) og getur valdið ofnæmisviðbrögðum (sjá kafla 4).

Þetta lyf inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Volibris

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafraeðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafraeðingi.

Hversu mikið af Volibris á að taka

Venjulegur skammtur af Volibris er ein 5 mg tafla, einu sinni á dag. Læknirinn gæti ákveðið að auka skammtinn í 10 mg, einu sinni á dag.

Ef þú tekur cíklósporín A skaltu ekki taka meira en eina 5 mg töflu af Volibris, einu sinni á dag.

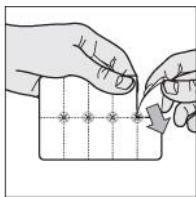
Hvernig á að taka Volibris

Best er að taka töfluna á sama tíma á hverjum degi. Gleyptu töfluna heila, með glasi af vatni, ekki má skipta töflunni í tvennt, mylja hana eða tyggja. Volibris má taka með eða án matar.

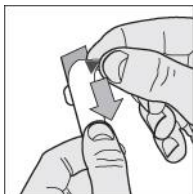
Tafla tekin úr pakkningunni

Þessar töflur eru í sérstökum umbúðum til að koma í veg fyrir að börn geti náð í þær.

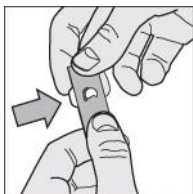
1. **Losaðu eina töflu frá:** ríffðu eftir riflínunni til að losa einn „vasa“ frá pakkningunni.



2. **Opnaðu ytra lagið:** byrjaðu í litaða horninu, lyftu og togaðu yfir vasann.



3. **Þrýstu töflunni út:** þrýstu öðrum enda töflunnar varlega í gegnum þynnulagið.



Ef tekinn er stærri skammtur af Volibris en mælt er fyrir um

Ef þú tekur of margar töflur er líklegra að þú fái aukaverkanir, svo sem höfuðverk, roða/hitakóf, sundl, ógleði eða lágan blóðþrýsting sem getur valdið vægri vönkun:

→ **Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi** ef þú hefur tekið fleiri töflur en ávísað var.

Ef gleymist að taka Volibris

Ef þú gleymir að taka skammt af Volibris skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því og haltu svo áfram eins og áður.

→ **Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.**

Ekki hætta að taka Volibris án ráðlegginga frá læknum.

Volibris er meðferð sem þú þarft að halda áfram til að hafa stjórn á lungnaháþrýstingnum.

→ **Ekki hætta að taka Volibris nema að höfðu samráði við lækinn.**

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ástand sem þú og lækinn þurfið að fylgjast með:

Ofnæmisviðbrögð

Þetta er algeng aukaverkun sem getur komið fyrir hjá **allt að einum af hverjum 10** einstaklingum. Útbrot eða kláði og þroti geta komið fram (yfirleitt í andlitinu, vörum, tungu eða hálsi), sem getur valdið öndunar- eða kyngingarerfiðleikum.

Proti (bjúgur), einkum á ökklum og fótum

Þetta er mjög algeng aukaverkun sem getur komið fyrir hjá **meira en einum af hverjum 10** einstaklingum.

Hjartabilun

Þetta orsakast af því að hjartað dælir ekki nægilegu blóði, sem veldur mæði, verulegri þreytu og þota á ökklum og fótum. Þetta er algeng aukaverkun sem getur komið fyrir hjá **allt að einum af hverjum 10** einstaklingum.

Blóðleysi (fækkun rauðra blóðkorna)

Þetta er röskun í blóði sem getur valdið þreytu, máttleysi, mæði og almennri vanlíðan. Stundum er þörf á blóðgjöf. Þetta er mjög algeng aukaverkun sem getur komið fyrir hjá **fleiri en einum af hverjum 10** einstaklingum.

Lágbrýstingur (lágur blóðþrýstingur)

Þetta getur valdið vægri vönkun. Þetta er algeng aukaverkun sem getur komið fyrir hjá **allt að einum af hverjum 10** einstaklingum.

→**Láttu lækinn tafarlaust vita** ef þú finnur fyrir þessum áhrifum eða þau koma skyndilega fram eftir töku Volibris.

Mikilvægt er að þú farir reglulega í blóðrannsóknir, til að athuga blóðhag og hvort lifrin starfar eðlilega. **Gættu þess að þú hafir einnig lesið upplýsingarnar í kafla 2** undir „Þú þarft að fara reglulega í blóðrannsóknir“ og „Einkenni um að lifrin starfi hugsanlega ekki eðlilega“.

Aðrar aukaverkanir eru m.a.

Mjög algengar aukaverkanir:

- höfuðverkur
- sundl
- hjartsláttarónot (hraður eða óreglulegur hjartsláttur)
- versnandi mæði skömmu eftir að byrjað er að taka Volibris
- nefrennsli eða nefstífla, stíflur eða verkir í kinn- og ennisholum
- ógleði
- niðurgaangur
- þreytutilfinning

Í samsettri meðferð með tadalafili (annað lyf við lungnaháþrýstingi)

Auk ofangreinds:

- roði í húð
- uppköst
- verkur/óþægindi fyrir brjósti

Algengar aukaverkanir:

- þokusýn eða aðrar breytingar á sjón
- yfirlið

- óeðlilegar niðurstöður úr blóðrannsóknnum á starfsemi lifrar
- nefrennsli
- hægðatregða
- kviðverkir
- verkur eða óþægindi fyrir brjósti
- roði í húð
- uppköst
- máttleysistilfinning
- blóðnasir
- útbrot.

Í samsettri meðferð með tadalafili

Auk ofangreinds, fyrir utan óeðlilegar niðurstöður úr blóðrannsóknnum á starfsemi lifrar:

- suð fyrir eyrum eingöngu í samsettri meðferð.

Sjaldgæfar aukaverkanir:

- lifrarskaði
- bólga í lifur vegna eigin varna líkamans (*sjálfsöfnæmislifrabólga*).

Í samsettri meðferð með tadalafili

- skyndilegt heyrnarleysi.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Volibris

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á pakkingu og þynnu á eftir EXP/Fyrnist.

Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Volibris inniheldur

Virka innihaldsefnið er ambrisentan.

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 5 eða 10 mg.

Önnur innihaldsefni eru: laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellulósi, natríumkroskarmellósi, magnesíumsterat, pólývínýlalkóhól, talkúm (E553b), títantvíoxíð (E171), makrógól 3350, lesitín (soja) (E322) og allúra-rautt litarefni (E129).

Lýsing á útliti Volibris og pakkningastærðir

Volibris 5 mg filmuhúðuð tafla (tafla) er fölbleik, ferningslaga, kúpt tafla með „GS“ greypt í aðra hliðina og „K2C“ í hina.

Volibris 10 mg filmuhúðuð tafla (tafla) er sterkbleik, sporöskjulaga, kúpt tafla með „GS“ greypt í aðra hliðina og „KE3“ í hina.

Volibris er til sem 5 mg og 10 mg filmuhúðaðar töflur í stakskammtaþynnum með 10 x 1 eða 30 x 1 töflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Aspen Bad Oldesloe GmbH.
Industriestrasse 32-36
D-23843 Bad Oldesloe
Þýskaland

Glaxo Operations UK Ltd
(undir heitinu GlaxoWellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
Co. Durham DL12 8DT
Bretland

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

ГлаксоСмитКлайн 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

Malta

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
gskcyprus@gsk.com

Latvija

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

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
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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.