

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Volibris 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Volibris 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Volibris 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Volibris 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 2,5 mg ambrisentaani.

Teedaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Üks tablett sisaldab ligikaudu 92,6 mg laktoosi (monohüdraadina) ja ligikaudu 0,25 mg sojaletsitiini (E322).

Volibris 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 5 mg ambrisentaani.

Teedaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Üks tablett sisaldab ligikaudu 90,3 mg laktoosi (monohüdraadina), ligikaudu 0,25 mg sojaletsitiini (E322) ja ligikaudu 0,11 mg värvaine võlupunane AC alumiiniumlakki (E129).

Volibris 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 10 mg ambrisentaani.

Teedaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Üks tablett sisaldab ligikaudu 85,5 mg laktoosi (monohüdraadina), ligikaudu 0,25 mg sojaletsitiini (E322) ja ligikaudu 0,45 mg värvaine võlupunane AC alumiiniumlakki (E129).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Volibris 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge, 7 mm ümmargune, kumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pime trükk "GS" ja teisel "K11".

Volibris 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kahvatu roosa, 6,6 mm nelinurkne, kumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pime trükk "GS" ja teisel "K2C".

Volibris 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tumeroosa, 9,8 mm × 4,9 mm ovaalne, kumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pime trükk "GS" ja teisel "KE3".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Volibris on näidustatud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) raviks WHO II kuni III funktsionaalsesse klassi kuuluvatel täiskasvanud patsientidel, kaasa arvatud kombinatsioonravis (vt lõik 5.1). Efektiivsus on tõestatud idiopaatilise PAH-i ja sidekoehaigusega seotud PAH-i puhul.

Volibris on näidustatud PAH-i raviks WHO II kuni III funktsionaalsesse klassi kuuluvatel noorukitel ja lastel (vanuses 8 kuni alla 18 aastat), kaasa arvatud kombinatsioonravis. Efektiivsust on näidatud idiopaatilise PAH-i, perekondliku, korregeeritud kaasasündinud ja sidekoehaigusega seotud PAH-i puhul (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama PAH ravis kogenud arst.

Annustamine

Täiskasvanud

Ambrisentaani monoterapia

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

Ambrisentaan kombinatsioonis talalafiiliga

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

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

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

Ambrisentaan kombinatsioonis tsüklosporiin A-ga

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

Lapsed vanuses 8 eluaastat kuni 18 eluaastat

Ambrisentaani monoterapiiana või kombinatsioonis teiste PAH-ravimitega

Volibrist tuleb võtta suu kaudu, lähtudes allpool kirjeldatud annustamisskeemist:

Kehakaal (kg)	Algannus üks kord ööpäevas (mg)	Järgnev annuse tiitrimine üks kord ööpäevas (mg) ^a
≥50	5	10
≥35 kuni <50	5	7,5
≥20 kuni <35	2,5	5

a = sõltub kliinilisest ravivastusest ja taluvusest (vt lõik 5.1)

Ambrisentaan kombinatsioonis tsüklosporiin A-ga

Lastel tuleb koos tsüklosporiin A-ga manustamisel piirata ambrisentaani annust kehakaaluga ≥50 kg 5 mg üks kord ööpäevas või ≥ 20 kuni <50 kg kaaluvaid patsiente 2,5 mg üks kord ööpäevas. Patsienti tuleb hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Patsientide erigrupid

Eakad patsiendid

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

Neerukahjustusega patsiendid

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

Maksakahjustusega patsiendid

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

Lapsed

Ambrisentaani ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 8 eluaasta ei ole tõestatud. Kliinilised andmed puuduvad (noorloomadelt saadud andmed vt lõik 5.3).

Manustamisviis

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

4.3 Vastunäidustused

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

Rasedus (vt lõik 4.6).

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

Imetamine (vt lõik 4.6).

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

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

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

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

Maksafunktsioon

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

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

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

Hemoglobiinisaldus

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

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

Vedelikupeetus

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

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

Kui ravi ajal ambrisentaaniga tekib kliiniliselt oluline vedelikupeetus koos sellega seotud kehakaalu suurenemisega või ilma, tuleb teha täiendavad uuringud põhjuse kindlaks tegemiseks (ambrisentaan või kaasuv südamepuudulikkus) ning hinnata võimalikku vajadust spetsiifilise ravi või ambrisentaaniga ravi lõpetamise järele. Ambrisentaani kasutamisel kombinatsioonis talalafiiliga

suurenes perifeersete tursete esinemissagedus (kõrvaltoime esinemissagedus 45%) võrreldes ambrisentaani ja talafili monoterapia puhul täheldatud perifeersete tursete esinemissagedusega (vastavalt 38% ja 28%). Perifeersete tursete esinemus oli suurim esimesel kuul pärast ravi alustamist.

Fertiilses eas naised

Ravi Volibris'ega tohib fertiilses eas naistel alustada ainult juhul, kui ravieelne rasedustest on negatiivne ja kasutatakse usaldusväärset rasedumisvastast meetodit. Kahtluse korral, millist rasedumisvastast meetodit vastavale patsiendile soovitada, tuleb kaaluda konsulteerimist günekoloogiga. Ravi ajal ambrisentaaniga soovatakse teha igakuine rasedustest (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Pulmonaalne venooklusiivne haigus

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

Kasutamine koos teiste ravimitega

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

Abiained

Volibris 2,5 mg, 5 mg ja 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Laktoos

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatus, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Letsitiin (soja)

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

Naatrium

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

Volibris 5 mg ja 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Alluurpunane AC-alumiiniumlakk

Volibris 5 mg ja 10 mg tabletid sisaldavad asovärvainet võlupunane AC alumiiniumlakki (E129), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro ja *in vivo* mittekliinilistes uuringutes ei inhibeerinud ega indutseerinud ambrisentaan kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides ravimite metabolismi I või II faasis toimivaid ensüüme, mis näitab, et ambrisentaan ei muuda tõenäoliselt nende ensüümide vahendusel metaboliseeruvate ravimite profiili.

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

Tsüklosporiin A

Ambrisentaani ja tsüklosporiin A koosmanustamine püsikontsentratsiooni faasis viis ambrisentaani ekspositsiooni 2-kordse suurenemiseni tervetel vabatahtlikel. See võib olla tingitud ambrisentaani farmakokineetikas osalevate transportsüsteemide ja metaboolsete ensüümide inhibeerimisest

tsüklosporiin A poolt. Seetõttu peab ambrisentaani annus piirduma täiskasvanud patsientidel ja lastel kehakaaluga ≥ 50 kg 5 mg-ga üks kord ööpäevas; ≥ 20 kuni < 50 kg lastel 2,5 mg üks kord ööpäevas, kui seda manustatakse koos tsüklosporiin A-ga (vt lõik 4.2). Ambrisentaani korduvatel annustel puudus toime tsüklosporiin A ekspositsioonile ning tsüklosporiin A annust ei ole vaja muuta.

Rifampitsiin

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

Fosfodiesteraasi inhibiitorid

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

PAH-i teised ravimid

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

Suukaudsed kontratseptiivid

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

Varfariin

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

Ketokonasool

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

Ambrisentaani toime ksenobiootilistele transporteritele

Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures ei oma ambrisentaan *in vitro* inhibeerivat toimet inimese transporteritele, sealhulgas P-glükoproteiin (Pgp), rinnanäärmevähi resistentsuse proteiin (BCRP), mitme ravimi resistentsusega seotud proteiin 2 (MRP2), sapisoolade väljavoolu pump (BSEP), orgaanilisi anioone transportivad polüpeptiidid (OATP1B1 ja OATP1B3) ja naatriumsõltuv taurokolaadi kotransporterpolüpeptiid (NTCP).

Ambrisentaan on Pgp poolt vahendatud väljavoolu substraat.

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

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

Lapsed

Koostoimeuuringuid on läbi viidud ainult täiskasvanutega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naistel tohib alustada ravi ambrisentaaniga ainult juhul, kui ravieelne rasedustest on negatiivne ja kasutatakse usaldusväärset rasestumisvastast meetodit. Ravi ajal ambrisentaaniga soovitatakse teha igakuiselt rasedustest.

Rasedus

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

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

Imetamine

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

Meeste viljakus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Ambrisentaani puhul kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid perifeersed tursed (37%) ja peavalu (25%). Lühiajalistes kliinilistes uuringutes oli nende kõrvaltoimete esinemissagedus suurem ambrisentaani suurema annuse (10 mg) kasutamisel ning perifeersed tursed olid enam väljendunud 65-aastastel ja vanematel patsientidel (vt lõik 4.4).

Ambrisentaani kasutamise seotud tõsiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad aneemia (hemoglobiinisalduse langus, hematokriti langus) ja hepatotoksilisus.

ERA-dega, sealhulgas ambrisentaaniga, on seostatud hemoglobiini ja hematokriti langust (10%). Enamik neist muutustest tuvastati esimese 4 ravinädala jooksul ja hemoglobiin stabiliseerus pärast seda (vt lõik 4.4).

Ambrisentaani kasutamisel on täheldatud maksaensüümide aktiivsuse tõusu (2%), maksakahjustusi ja autoimmuunset hepatiiti (sealhulgas põhihaiguse ägenemist) (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Esinemissagedused on määratletud kui: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($> 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$) ning teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Annusega seotud kõrvaltoimete puhul kehtib esinemissageduse kategooria ambrisentaani suurema annuse kohta. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemiklass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Aneemia (hemoglobiini langus, hematokriti langus) ¹
Immuunsüsteemi häired	Sage	Ülitundlikkusreaktsioonid (nt angioödem, lööve, sügelus)
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu (sh peavalu ninakõrvalkoobaste piirkonnas, migreen) ² , pearinglus
Silma kahjustused	Sage	Ähmane nägemine, nägemisprobleemid
Kõrva ja labürindi häired	Sage	Tinnitus ³
	Aeg-ajalt	Järsku tekkiv kuulmislangus ³
Südame häired	Väga sage	Südameklappimine
	Sage	Südamepuudulikkus ⁴
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Südamepekslemine ⁵
	Sage	Hüpotensioon, sünkoop
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Düspnoe ⁶ , ülemiste hingamisteede (nt nina, siinused) kinnisus ⁷ , ninaneelupõletik ⁷
	Sage	Ninaverejooks, riniit ⁷ , sinusiit ⁷
Seedetrakti häired	Vägasage	Iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine ⁵
	Sage	Kõhuvalu, kõhukinnisus
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Maksa transaminaaside tõus
	Aeg-ajalt	Maksakahjustus (vt lõik 4.4), autoimmuunne hepatiit (vt lõik 4.4)
Naha ja nahaaluskoe	Sage	Lööve ⁸

kahjustused		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Perifeerne turse, vedelikupeetus, valu rinnus / ebamugavustunne ³ , väsimus
	Sage	Asteenia

¹ Vt lõik „*Valitud kõrvaltoimete kirjeldus*“.

² Peavalu esinemissagedus oli suurem 10 mg ambrisentaani kasutamisel.

³ Juhtumeid täheldati ainult platseebokontrolliga kliinilises uuringus, mis käsitles ambrisentaani kombinatsioonis talafafiiliga.

⁴ Enamus kirjeldatud südamepuudulikkuse juhtudest olid seotud vedelikupeetusega.

⁵ Esinemissagedusi täheldati ambrisentaani ja talafafiili kombinatsiooni puhul platseebokontrolliga kliinilises uuringus. Ambrisentaani monoterapia korral täheldati väiksemat esinemissagedust.

⁶ Vahetult pärast ambrisentaaniga ravi alustamist on kirjeldatud ebaselge etioloogiaga hingelduse süvenemise juhtusid.

⁷ Ninakinnisuse esinemissagedus oli ambrisentaanravi ajal annusega seotud.

⁸ Lööve hõlmab erütematoosset löövet, generaliseerunud löövet, papuloosset löövet ja sügelevat löövet.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hemoglobiinisalduse vähenemine

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

Lapsed

Ambrisentaani ohutust hinnati PAH-ga lastel vanuses 8 kuni 18 aastat, hinnati 41 patsiendil, keda raviti üks kord ööpäevas ambrisentaaniga 2,5 mg või 5 mg (väikeste annustega rühm) või üks kord päevas ambrisentaaniga 2,5 mg või 5 mg tiitritud 5 mg-ni, 7,5 mg või 10 mg vastavalt kehakaalule (suurte annuste rühm) eraldi või kombinatsioonis teiste PAH-ravimitega 24 nädala vältel 2.b faasi avatud uuringus. Ohutust hinnati täiendavalt pikaajalises jätkuuringus, milles osales 38 patsienti 41-st. Täheldatud kõrvaltoimed, mida seostati ambrisentaaniga, olid kooskõlas kontrolliga uuringutes saadud andmetega täiskasvanutel, milleks oli peavalu (15%, 6/41 uuritavat 2.b faasi avatud uuringu 24 nädala jooksul ja 7%; 3/38 uuritavat pikaajalise pikendatud uuringus) ja ninakinnisus (8%, 3/41 uuritavat 2.b faasi avatud uuringu 24 nädala jooksul).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tervetel vabatahtlikel seostati 50 mg ja 100 mg ühekordseid annuseid (5...10 korda suuremad maksimaalsest soovitatavast annusest) peavalu, õhetuse, pearingluse, iivelduse ja ninakinnisuse tekkega.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Ambrisentaan on suukaudselt toimiv propioonhappe klassi ERA, mis on selektiivne endoteliin A (ET_A) retseptori suhtes. Endoteliinil on tähtis roll PAH patofüsioloogias.

- Ambrisentaan on ET_A antagonist (ligikaudu 4000 korda selektiivsem ET_A kui ET_B suhtes).
- Ambrisentaan blokeerib ET_A retseptorite alatüübi, mis paikneb peamiselt veresoonte silelihasrakkudel ja südamelihaskududel. See hoiab ära teiste signaalsüsteemide endoteliini poolt vahendatud aktivatsiooni, mis põhjustab vasokonstriksiooni ja silelihasrakkude proliferatsiooni.
- Ambrisentaani selektiivsus ET_A retseptori suhtes üle ET_B retseptori peaks säilitama ET_B retseptorite poolt vahendatud vasodilataatorite lämmastikoksiidi ja prostatsükliini produktsiooni.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

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

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

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

Uuringus ARIES-2 pikenes ambrisentaani toime (kombineeritud annuse rühm) oluliselt aeg PAH kliinilise halvenemiseni platseeboga võrreldes (p< 0,001); demonstreeriti riskisuhte 80% vähenemist

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

Pikaajalised andmed

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

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

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

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

Muud kliinilised andmed

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

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

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

Kliiniline efektiivsus kombinatsioonis tadalafiiliga

Viidi läbi mitmekeskuseline topeltpime aktiivse võrdlusravimiga juhtumipõhine III faasi tulemusnäitajate uuring (AMB112565/AMBITION), et hinnata ambrisentaani ja tadalafiili esialgse kombineerimise efektiivsust võrreldes ambrisentaani või tadalafiili monoterapiaga 500-l varem ravi mittedaanud PAH haigel, kes randomiseeriti vastavalt vahekorras 2: 1: 1. Ükski patsient ei saanud

ainult platseebot. Esmane analüüs oli kombinatsioonravi rühm vs. ühendatud monoterapia rühmad. Tehti ka kombinatsioonravi rühma ja üksikute monoterapia rühmade toetavad võrdlused. Vastavalt uurijate kriteeriumidele ei kaasatud uuringusse väljendunud aneemia, vedelikupeetuse või harvaesinevate silma võrkkesta haigustega patsiente. Uuringusse ei kaasatud ka patsientide ravieelsete ALAT ja ASAT väärtustega > 2xULN.

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

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

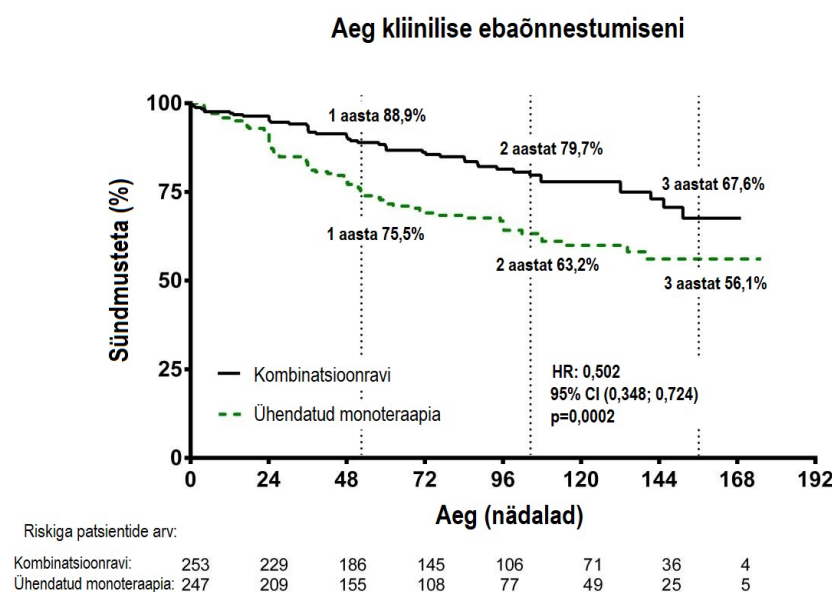
- surm või
- hospitaliseerimine PAH süvenemise tõttu,
- haiguse progresseerumine;
- mitterahuldav pikaajaline kliiniline ravivastus.

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

Tulemusnäitajad

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

Joonis 1



Tabel 1

	Ambrisentaan + tadalafiil (N= 253)	Ühendatud monoteraapia (N= 247)	Ambrisentaani monoteraapia (N= 126)	Tadalafiili monoteraapia (N= 121)
Aeg esimese kliinilise ebaõnnestumise juhtumini (sõltumatu hindamiskogu hinnatud)				
Kliiniline ebaõnnestumine, arv (%)	46 (18)	77 (31)	43 (34)	34 (28)
Riskitiheduste suhe (95% CI)		0,502 (0,348, 0.724)	0,477 (0,314, 0.723)	0,528 (0,338, 0,827)
p-väärtus, logaritmiline astaktest		0,0002	0,0004	0,0045
Komponent esimese kliinilise ebaõnnestumise juhtumina (sõltumatu hindamiskogu hinnatud)				
Surm (kõik põhjused)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2%)	6 (5%)
Hospitaliseerimine PAH süvenemise tõttu	10 (4%)	30 (12%)	18 (14%)	12 (10%)
Haiguse progresseerumine	10 (4%)	16 (6%)	12 (10%)	4 (3%)
Mitterahuldav pikaajaline kliiniline ravivastus	17 (7%)	23 (9%)	11 (9%)	12 (10%)
Aeg esimese hospitaliseerimiseni PAH süvenemise tõttu (sõltumatu hindamiskogu hinnatud)				
Esimene hospitaliseerimine, arv (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Riskitiheduste suhe (95% CI)		0,372	0,323	0,442
p-väärtus, logaritmiline astaktest		0,0002	<0,0001	0,0124

Teisesed tulemusnäitajad

Testiti teiseid tulemusnäitajaid:

Tabel 2

Teisesed tulemusnäitajad (muutus ravieelsest 24. nädalani)	Ambrisentaan + tadalafiil	Ühendatud monoteraapia	Erinevus ja usaldusvahemik	p-väärtus
NT-proBNP (% vähenemine)	-67,2	-50,4	% erinevus -33,8; 95% CI: -44,8; -20,7	p< 0,0001
24. nädalal rahuldava kliinilise ravivastuse saavutanud uuritavate %	39	29	Šansside suhe 1,56; 95% CI: 1,05, 2,32	p= 0,026

6MWD (m, mediaanmuutus)	49,0	23,8	22,75 m; 95% CI: 12,00, 33,50	p< 0,0001

Idiopaatiline kopsufibroos

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

Lapsed

AMBI12529 uuring

Ambrisentaani ohutust ja taluvust üks kord ööpäevas 24 nädala jooksul hinnati avatud kontrollita uuringus, milles osales 41 PAH-ga last vanuses 8 kuni 18 eluaasta (mediaan: 13 aastat). PAH etioloogia oli idiopaatiline (n = 26; 63%), püsiv kaasasündinud PAH hoolimata kirurgilisest korrektsioonist (n = 11; 27%) , sekundaarne sidekoehaiguse tõttu (n = 1; 2%) või perekondlik (n = 3; 7,3%). 11 kaasasündinud südamehaigusega uuritava seas oli 9-l vatsakese vaheseina defektid, kahel kodade vaheseina defektid ja 1-l avatud *ductus arteriosus*. Uuringu alguses olid patsiendid WHO II funktsionaalses klassis (n = 32 ; 78%) või III klassis (n = 9 ; 22%). Uuringusse sisenemisel raviti patsiente PAH-i ravimitega (kõige sagedamini PDE5i monoterapiaga [n = 18 ; 44%], PDE5i ja prostanooidide kombineeritud ravi [n = 8 ; 20%]) või prostanooidide monoterapiaga [n = 1; 2%] ja nad jätkasid PAH-ravi uuringu ajal. Patsiendid jagati kahte annuserühma: üks kord ööpäevas ambrisentaan 2,5 mg või 5 mg (väike annus, n = 21) ja üks kord ööpäevas ambrisentaan 2,5 mg või 5 mg, mis tiitriti 5 mg-ni, 7,5 mg-ni või 10 mg-ni kehakaalu põhjal (suur annus, n = 20). Kliinilise ravivastuse ja taluvuse põhjal tiitriti 2 nädala jooksul kokku 20 patsienti mõlemast annuserühmast. Uuringu lõpetas 37 patsienti; 4 patsienti loobus uuringust.

Ambrisentaani mõjus füüsilisele jõudlusele, mis oli peamine efektiivsuse tulemusnäitaja ei täheldatud annuse suundumust. Keskmine muutus algväärtusest 24. nädalal 6MWD korral väikeste ja suurte annustega rühmade patsientide puhul, kelle mõõtmine oli algtasemel ja 24. nädalal, oli 18 patsiendil + 55,14 m (95% CI: 4,32 kuni 105,95) ja + 26,25 m (95 % CI: 4,59 kuni 57,09) vastavalt 18 patsiendil. Keskmine muutus algnädalast 24. nädalal 6 MWD korral kokku 36 patsiendil (mõlemad annused liideti) oli + 40,69 m (95% CI: 12,08 kuni 69,31). Need tulemused olid kooskõlas täiskasvanutel täheldatud tulemustega. 24. nädalal püsis 95% ja 100% patsientidest väikeste ja suurte annuste rühmades stabiilsena (funktsionaalne klass ei muutunud või paranes). Kaplan-Meieri sündmustevaba elulemuse hinnang PAH-i süvenemisele (surm [kõik põhjused], kopsu siirdamine või hospitaliseerimine PAH-i süvenemise või PAH-ga seotud halvenemise tõttu) 24. nädalal oli 86% ja 85% väikeste ja suure annuse rühmades.

Hemodünaamikat mõõdeti 5 patsiendil (väikeste annustega rühm). Südame indeksi keskmine tõus algtasemest oli + 0,94 l /min/m² , keskmise pulmonaalse arteriaalse rõhu keskmine langus oli - 2,2 mmHg ja PVR keskmine langus oli - 277 dyn s/cm⁵ (-3,46 mmHg/L/min).

PAH-ga lastel, kes said ambrisentaani 24 nädala jooksul, oli NT-pro-BNP geomeetrilise keskmise langus algtasemest väikeste annuste rühmas 31% (2,5 ja 5 mg) ja suurte annuste rühmas 28%. (5, 7.5, and 10 mg).

AMBI14588 uuring

Pikaajalised andmed koguti 38-lt 41-st PAH-ga lapsest vanuses 8...18 aastat, keda raviti ambrisentaaniga 24-nädalases randomiseeritud uuringus. Enamus katsealustest, kes viidi üle sellele pikaaegsele jätku-uuringule, olid idiopaatilise või päriliku PAH-ga (68%) patsiendid vastavalt AMB112529 algandmetele. Ambrisentaaniga ravi keskmine kestus ($\pm$ standardhälve) oli ligikaudu $4,0 \pm 2,5$ aastat (vahemik: 3 kuud kuni 10,0 aastat). Patsiendid võisid saada lisaks PAH-ravi vastavalt vajadusele avatud märgistusega jätkuuringus ja ambrisentaani annust oli lubatud kohandada 2,5 mg suuruste sammudega. Kokkuvõttes jäi 66% patsientidest, kes jätkasid jätkuuringus, samale ambrisentaani annusele, mida kasutati AMB112529 uuringus.

Kliinilise halvenemise määratluseks oli surm (kõik põhjused), kopsusiirdamiseks või atriaalse septostoomia protseduuriks järjekorda lisamine või PAH-i halvenemine, mis viis haiglaravile, ambrisentaani annuse muutmine, kasutatud sihitud PAH-i ravimi lisamine või annuse muutmine, WHO funktsionaalse klassi tõus; 6MWD vähenemine 20% või parema südamepoole puudulikkuse tunnuste/sümptomite ilmnemine. Samadel ajahetkedel püsis kokku 71% patsientidest vabad PAH-i halvenemisest, samas kui 11 osalejat (29%) kõikides neljas annustamisgrupis kogesid PAH-i kliinilist halvenemist vähemalt ühe kriteeriumi alusel, rohkem kui ühe kliinilise halvenemise kriteeriumi täitis 5 11-st osalejast (45%). Kaplan-Meieri elulemushinnangud olid 3 ja 4 aasta möödudes ravi alustamisest 94,74% ja 92,11%.

Muutused AMB112529 algväärtusest kuni jätku-uuringu lõpuni näitasid 6MWD keskmist tõusu $58,4 \pm 88$ meetrit (17% paranemine võrreldes algväärtusega) kõigis annuserühmades.

AMB114588 uuringusse sisenemisel olid kõik 4 WHO funktsionaalset klassi (I, II, III ja IV) esindatud, kusjuures üle poole osalejatest kuulus II klassi ($n=22$; 58%) ja ülejäänud osalejad I klassi ($n=9$; 24%), III klassi ($n=6$; 16%) või IV klassi ($n=1$; 3%). Muutused AMB112529 algasemest kuni jätku-uuringu lõpuni ($N=29$) näitasid WHO funktsionaalse klassi paranemist (45%) või muutumatust (55%) ja mitte halvenemist, samuti 6MWD keskmist suurenemist 17,0%.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

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

Jaotumine

Ambrisentaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega. Ambrisentaani seonduvus plasmavalkudega *in vitro* oli keskmiselt 98,8% ning ei sõltunud kontsentratsioonist vahemikus 0,2...20 mikrogrammi/ml. Ambrisentaan seondub peamiselt albumiiniga (96,5%) ning vähemal määral alfa₁-happelise glükoproteiiniga.

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

Biotransformatsioon

Ambrisentaan on mitte-sulfoonamiid (propioonhape) ERA.

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

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

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

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

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

16 tervel vabatahtlikul uuriti ketokonasooli korduva manustamise (400 mg üks kord ööpäevas) mõju ambrisentaani ühekordse 10 mg annuse farmakokineetikale. Ambrisentaani ekspositsioon, mõõdetuna $AUC_{(0-inf)}$ ja C_{max} järgi, suurenes vastavalt 35% ja 20%. See ekspositsiooni muutus ei ole tõenäoliselt kliiniliselt oluline ning seetõttu võib ambrisentaani manustada koos ketokonasooliga.

Tervetel vabatahtlikel hinnati tsüklosporiin A korduva manustamise (100...150 mg kaks korda ööpäevas) toimet ambrisentaani (5 mg üks kord ööpäevas) püsiseisundi farmakokineetikale ning ambrisentaani korduva manustamise (5 mg üks kord ööpäevas) toimet tsüklosporiin A (100...150 mg kaks korda ööpäevas) püsiseisundi farmakokineetikale. Tsüklosporiin A korduvate annuste manustamisel suurenesid ambrisentaani C_{max} ja $AUC_{(0-)} (vastavalt 48% ja 121%)$. Nende muutuste põhjal peab ambrisentaani annus piirduma täiskasvanutel või lastel kehakaaluga ≥ 50 kg 5 mg-ga üks kord ööpäevas; ≥ 20 kuni < 50 kg lastel 2,5 mg üks kord ööpäevas, kui seda manustatakse koos tsüklosporiin A-ga (vt lõik 4.2). Samas puudus ambrisentaani korduvatel annustel kliiniliselt oluline toime tsüklosporiin A ekspositsioonile ning tsüklosporiin A annust ei ole vaja kohandada.

Tervetel vabatahtlikel uuriti rifampitsiini (600 mg üks kord ööpäevas) ühekordse ja korduva manustamise toimet ambrisentaani (10 mg üks kord ööpäevas) püsiseisundi farmakokineetikale. Pärast rifampitsiini esialgsete annuste manustamist täheldati ambrisentaani $AUC_{(0-)}$ mõõduvat suurenemist

(121% ja 116% vastavalt pärast rifampitsiini esimese ja teise annuse manustamist), eeldatavasti rifampitsiini poolt esile kutsutud OATP pärssimise tõttu. Samas puudus pärast rifampitsiini korduvate annuste manustamist 8. päevaks kliiniliselt oluline mõju ambrisentaani ekspositsioonile. Ambrisentaaniga ravi saavaid patsiente tuleb ravi alustamisel rifampitsiiniga hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

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

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

Eritumine

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

Patsientide erigrupid

Täiskasvanud (sugu, vanus)

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

Lapsed

Laste kohta on piiratud farmakokineetilised andmeid. Farmakokineetikat uuriti 8 kuni 18-aastastel lastel ühes kliinilises uuringus (AMB112529).

Ambrisentaani farmakokineetika pärast suukaudset manustamist 8 kuni 18-aastastel patsientidel, kellel oli PAH, oli pärast kehakaalu arvestamist üldiselt kooskõlas täiskasvanute farmakokineetikaga. Mudelist tuletatud ekspositsioon lastel tasakaalukontsentratsioonis (AUC_{ss}) väikeste ja suurte annuste puhul oli kõigi kehakaalurühmade korral oli vastavalt 5. ja 95. protsentiile täiskasvanute varasema ekspositsiooni kohta väikeste annuse (5 mg) või suurte annuste (10 mg) korral.

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

Ambrisentaani metabolism toimub peamiselt glükuronidatsiooni ja oksüdatsiooni teel, millele järgneb eritumine sapiga ning seetõttu võib maksakahjustuse korral oodata ambrisentaani ekspositsiooni (C_{max} ja AUC) suurenemist. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et oraalne kliirens vähenes

bilirubiinisalduse suurenemise tagajärjel. Kuid bilirubiini toime on mõõdukas (võrreldes tüüpilise patsiendiga, kelle bilirubiinisaldus on 0,6 mg/dl, on suurenenud bilirubiinisaldusega (4,5 mg/dl) patsiendil ligikaudu 30% väiksem ambrisentaani oraalne kliirens). Maksakahjustusega (tsirroosiga või ilma) patsientidel ei ole ambrisentaani farmakokineetikat uuritud. Seetõttu ei tohi ambrisentaanravi alustada raske maksakahjustuse või kliiniliselt olulise maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemisega ($> 3 \times \text{ULN}$) patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Ambrisentaan ei ole sapphapete transpordi inhibiitor ega põhjusta väljendunud maksakahjustust.

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

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

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

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

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

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

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

Noortel rottidel, kellele manustati ambrisentaani suukaudselt üks kord ööpäevas 7. postnataalsest päevast kuni 26., 36. või 62. (vastsündinutest kuni hilise noorukieani inimestel) postnataalse päevani, ilmnes aju kaalu vähenemine (-3% kuni -8%) ilma morfoloogiliste või neurokäitumuslike muutusteta pärast hingamiskahinate, apnoe ja hüpoksia teket. Need toimed ilmnesid AUC tasemel, mis olid 1,8–7 korda kõrgemad kui inimesel 10 mg annuse puhul. Teises uuringus, kui raviti 5-nädalaseid rotte (mis vastasid inimestel ligikaudu 8-aastasele vanusele), täheldati aju kaalu langust ainult isastel isenditel väga suure annuse korral. Olemasolevad mittekliinilised andmed ei võimalda mõista selle leiu kliinilist tähtsust alla 8-aastastel lastel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Kroskarmelloosnaatrium
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Volibris 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Polüvinüülalkohol
Talk
Titaandioksiid (E171)
Makrogool
Sojaletsitiin (E322)

Volibris 5 mg ja 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti kate

Polüvinüülalkohol
Talk
Titaandioksiid (E171)
Makrogool
Sojaletsitiin
Võlupunane AC alumiiniumlakk (E129)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Volibris 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2 aastat

Volibris 5 mg ja 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Volibris 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Läbipaistmatud valged suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelid, mis on suletud polüpropüleenist lastekindla korgiga, polüetüleeniga kaetud induktsoonkuumustihendiga. Pudelid sisaldavad 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Volibris 5 mg ja 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

PVC/PVDC/alumiiniumfoolium blistrid.

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

Volibris 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/08/451/005

Volibris 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/08/451/001
EU/1/08/451/002

Volibris 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/08/451/003
EU/1/08/451/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. aprill 2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14. jaanuar 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

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

II LISA

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

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

• Perioodilised ohutusaruanded

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

• Riski minimeerimise lisameetmed

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

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

- Patsiendi meespeakaart

Patsiendi meespeakaart peab sisaldama järgmist põhiteavet:

- et Volibris on loomadel teratogeenne;

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Volibris 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ambrisentaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 2,5 mg ambrisentaani

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, sojaletsitiini (E322). Lisainformatsioon vt infolehtest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

õhukese polümeerikattega tablett
30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinud JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/451/005

13. PARTII NUMBER

Partii number:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

volibris 2,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Volibris 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ambrisentaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 2,5 mg ambrisentaani

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, letsitiini (soja) (E322). Lisainformatsioon vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

õhukese polümeerikattega tablett
30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinud JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/451/005

13. PARTII NUMBER

Partii number:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Volibris 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

ambrisentaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg ambrisentaani

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, sojaletsitiini (E322) ja värvaine võlupunane AC alumiiniumlakki (E129).
Lisainformatsioon vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

õhukese polümeerikattega tablett

10 x 1 kaetud tabletti.

30 x 1 kaetud tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

volibris 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blistrid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Volibris 5 mg tabletid
ambrisentaan

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
GSK (Ireland) Ltd

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Volibris 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

ambrisentaan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga tablett sisaldab 10 mg ambrisentaani

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, letsitiini (soja) (E322) ja värvaine võlupunane AC alumiiniumlakki (E129).
Lisainformatsioon vt infolehtest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

õhukese polümeerikattega tablett

10 x 1 kaetud tabletti

30 x 1 kaetud tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

volibris 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER VÕI RIBAPAKENDIL

Blistrid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Volibris 10 mg tabletid

ambrisentaan

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

GSK (Ireland) Ltd

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Volibris 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Volibris 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Volibris 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

ambrisentaan

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

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

Infolehe sisukord:

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

1. Mis ravim on Volibris ja milleks seda kasutatakse

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

Seda kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) raviks täiskasvanutel, noorukitel ja lastel vanuses 8 aastat ning vanemad. PAH on kõrge vererõhk veresoontes (kopsuarterites), mis kannavad verd südamest kopsudesse. PAH haigetel need arterid ahenevad, mistõttu on südamel raskem nendest verd läbi pumbata. See põhjustab väsimust, pearinglust ja õhupuudust.

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

Volibris't võib kasutada ka koos teiste PAH ravimitega.

2. Mida on vaja teada enne Volibris'e võtmist

Volibris't ei tohi võtta:

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arstiga,

- kui teil on maksaprobleemid
- kui teil on aneemia (punaste vereliblede vähenenud arv)

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

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

Teile on vaja regulaarselt teha vereanalüüsid

Enne ravi alustamist Volibris'ega ning ravi ajal teeb arst teile regulaarsete intervallide järel vereanalüüse, et kontrollida:

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

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

Häirunud maksatalitluse nähud on järgmised:

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

Kui te märkate mõnda neist nähtudest:

→ **teavitage sellest otsekohe oma arsti.**

Lapsed

Ärge andke seda ravimit lastele vanuses alla 18 aasta, kuna selles vanuserühmas on ravimi ohutus ja tõhusus teadmata.

Muud ravimid ja Volibris

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

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

Kui te võtate rifampitsiini (raskete infektsioonide raviks kasutatav antibiootikum), jälgib arst teid ravi alustamisel Volibris'ega.

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

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

Rasedus

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

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

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

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

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

Imetamine

Ei ole teada, kas Volibris'e toimeaine eritub rinnapiima.

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

Viljakus

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

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

Volibris sisaldab laktoosi

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

→ **Pidage nõu oma arstiga** enne selle ravimi võtmist.

Volibris sisaldab sojast saadud letsitiini

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

Volibris 5 mg ja 10 mg tabletid sisaldavad värvaine võlupunane AC alumiiniumlakki (E129)

Volibris tabletid sisaldavad värvaine võlupunane AC alumiiniumlakki (E129), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone (vt lõik 4).

Volibris sisaldab naatriumit

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

3. Kuidas Volibris't võtta

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

Kui palju Volibris't võtta

Täiskasvanud

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

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

Noorukid ja lapsed vanuses 8 aastat kuni alla 18 aasta

Tavaline algannus Volibrisega	
Kehakaal 35 kg või rohkem	Üks 5 mg tablett üks kord ööpäevas
Kehakaal vähemalt 20 kg ja alla 35 kg	Üks 2,5 mg tablett üks kord ööpäevas

Teie arst võib otsustada teie ravimi annust suurendada. On oluline, et lapsed käiksid regulaarselt arsti vastuvõtul, sest vanuse kasvades või kehakaalu suurenedes tuleb ravimi annust kohandada.

Kui ravimist võetakse koos tsüklosporiin A-ga, on Volibrise annus noorukitele ja alla 50 kg kaaluvatele lastele 2,5 mg üks kord ööpäevas või 5 mg üks kord ööpäevas, kui kehakaal on 50 kg või rohkem.

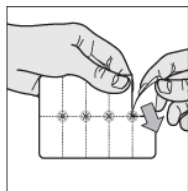
Kuidas Volibris't võtta

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

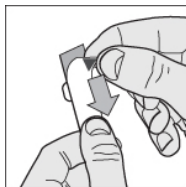
Tableti eemaldamine blisterpakendist (ainult 5 mg ja 10 mg tabletid)

Tabletid on spetsiaalses lastekindlas pakendis.

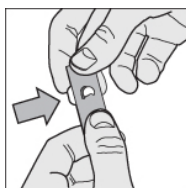
1. Eraldage üks tablett: rebige mööda lõikejoont, et eraldada üks "tasku" ribapakendist.



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



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



Volibris 2,5 mg tabletid on pudelis, mitte blisterpakendis.

Kui te võtate Volibris't rohkem kui ette nähtud

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

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

Kui te unustate Volibris't võtta

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

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

Kui lõpetate Volibris'e võtmist

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

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Tõsised kõrvaltoimed

Öelge oma arstile, kui teil tekib mõni neist:

Allergilised reaktsioonid

See on sageli esinev kõrvaltoime, mis võib tekkida **kuni ühel inimesel 10-st**.

- Te võite märgata löövet või sügelust ja turset (tavaliselt näo, huulte, keele või kõri turset), mis võib põhjustada hingamis- või neelamisraskust.

Tursed, eriti pahklude piirkonnas ja labajalgadel

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

Südamepuudulikkus

See on tingitud sellest, et süda ei pumpa piisavalt verd. See on sage kõrvaltoime, mis võib tekkida kuni ühel inimesel 10-st. Sümptomiteks on:

- õhupuudus
- tugev väsimus
- turse pahklude piirkonnas ja jalgadel.

Punaste vereliblede arvu vähenemine (aneemia)

See on väga levinud kõrvaltoime, mis võib esineda **rohkem kui ühel inimesel 10-st**. Mõnikord nõuab see vereülekannet. Sümptomiteks on:

- väsimus ja nõrkus
- õhupuudust
- üldine halb enesetunne.

Madal vererõhk (hüpotensioon)

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

- pearinglus

→ **Teavitage oma arsti otsekohe sellest**, kui teil (või teie lapsel) tekivad nimetatud kõrvaltoimed või kui need ilmnevad vahetult pärast Volibris'e võtmist.

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

Muud kõrvaltoimed

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed:

(võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- peavalu
- pearinglus
- südamepekslemine (kiire või ebakorrapärane südametegevus)

- hingelduse süvenemine varsti pärast Volibris'e võtmise alustamist
- nohu või ninakinnisus, survetunne või valu ninakõrvalkoobastes
- iiveldus
- kõhulahtisus
- väsimus

Kombinatsioonis tadalafiiliga (üks teine PAH ravim)

Lisaks ülaltoodule:

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

Sageli esinevad kõrvaltoimed:

(võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

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

Kombinatsioonis tadalafiiliga

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

- heli kõrvus (*tinnitus*).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed:

(võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

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

Kombinatsioonis tadalafiiliga

- järsku tekkiv kuulmislangus.

Kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Eeldatakse, et need on sarnased eespool loetletud täiskasvanutel esinenud kõrvaltoimetega.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Volibris't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil pärast „Kõlblik kuni“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Volibris sisaldab

Toimeaine on ambrisentaan.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,5 mg, 5 mg või 10 mg ambrisentaani.

2,5 mg tabletid

Abiained on: laktoosmonohüdraat, mikrokristalne tselluloos, naatriumkroskarmelloos, magneesiumstearaat, polüvinüülalkohol, talk, titaandioksiid (E171), makrogool ja sojaletsitiin (E322).

5 mg või 10 mg tabletid

Abiained on: laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, magneesiumstearaat, polüvinüülalkohol, talk, titaandioksiid (E171), makrogool, sojaletsitiin (E322) ja värvaine võlupunane AC alumiiniumlakk (E129).

Kuidas Volibris välja näeb ja pakendi sisu

Volibris 2,5 mg õhukese polümeerikattega tablett (tablett) on valge, 7 mm ümmargune, kumer tablett, mille ühel küljel on pime trükk 'GS' ja teisel küljel 'K11'.

Volibris 5 mg õhukese polümeerikattega tablett (tablett) on kahvatu roosa, 6,6 mm nelinurkne, kumer tablett, mille ühel küljel on pime trükk 'GS' ja teisel küljel 'K2C'.

Volibris 10 mg õhukese polümeerikattega tablett (tablett) on tumeroosa, 9,8 mm × 4,9 mm ovaalne, kumer tablett, mille ühel küljel on pime trükk 'GS' ja teisel küljel 'KE3'.

Volibris 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval pudelites. Üks pudel sisaldab 30 tabletti.

Volibris 5 mg ja 10 mg kaetud tabletid on 10 × 1 või 30 × 1 kaupa üheannuselistes blisterpakendites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

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 (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

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

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 385 800787089

România

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

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