

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Volibris 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Volibris 5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Volibris 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Volibris 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg ambrisentaania.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää noin 92,6 mg laktoosia (monohydraattina) ja noin 0,25 mg lesitiiniä (soija) (E322).

Volibris 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää 5 mg ambrisentaania.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää noin 90,3 mg laktoosia (monohydraattina), noin 0,25 mg lesitiiniä (soija) (E322) ja noin 0,11 mg allurapunaista AC (E129).

Volibris 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi tabletti sisältää 10 mg ambrisentaania.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää noin 85,5 mg laktoosia (monohydraattina), noin 0,25 mg lesitiiniä (soija) (E322) ja noin 0,45 mg allurapunaista AC (E129).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti)

Volibris 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen, 7 mm:n pyöreä, kupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella on merkintä ”GS” ja toisella ”K11”.

Volibris 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Hennon vaaleanpunainen, 6,6 mm:n neliönmuotoinen, kupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella on merkintä ”GS” ja toisella ”K2C”.

Volibris 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Voimakkaan vaaleanpunainen, 9,8 mm × 4,9 mm:n ovaalinmuotoinen, kupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella on merkintä ”GS” ja toisella ”KE3”.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

Volibris on tarkoitettu WHO:n toimintakykyluokkiin II ja III kuuluvien lasten ja nuorten (8 – < 18-vuotiaiden) pulmonaalihypertension hoitoon, mukaan lukien käyttö yhdistelmähoitona. Teho on osoitettu idiopaattisessa, perinnöllisessä, korjatussa synnynnäisessä ja sidekudossairauteen liittyvässä pulmonaalihypertensiossa (ks. kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa vain pulmonaalihypertension hoitoon perehtynyt lääkäri.

#### Annostus

##### Aikuiset

##### *Ambrisentaanimonoterapia*

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

##### *Ambrisentaani yhdessä tadalafiilin kanssa*

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

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

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

##### *Ambrisentaani yhdessä siklosporiini A:n kanssa*

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

##### Pediatriset potilaat (8 – < 18-vuotiaat)

##### *Ambrisentaani ainoana lääkkeenä tai yhdessä muiden pulmonaalihypertensiolääkkeiden kanssa*

Volibris otetaan suun kautta alla esitetyn annosohjelman mukaisesti:

Paino (kg)	Aloitusannos kerran vuorokaudessa (mg)	Myöhempi annostitus kerran vuorokaudessa (mg) <sup>a</sup>
≥ 50	5	10
≥ 35 – < 50	5	7,5
≥ 20 – < 35	2,5	5

<sup>a</sup>Riippuu kliinisestä vasteesta ja siedettävyydestä (ks. kohta 5.1).

### *Ambrisentaani yhdessä siklosporiini A:n kanssa*

Pediatrisilla potilailla ambrisentaaniannos on rajoitettava  $\geq 50$  kg painavilla potilailla määrään 5 mg kerran vuorokaudessa ja  $\geq 20 - < 50$  kg painavilla potilailla määrään 2,5 mg kerran vuorokaudessa, kun sitä annetaan samanaikaisesti siklosporiini A:n kanssa. Potilaan tilaa on seurattava huolellisesti (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

### *Erityispotilasryhmät*

#### *Iäkkäät potilaat*

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

#### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta*

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

#### *Pediatriset potilaat*

Ambrisentaanin tehoa ja turvallisuutta alle 8 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla (katso kohta 5.3 saatavilla olevista tiedoista nuorilla eläimillä).

### Antotapa

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

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, soijalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus (ks. kohta 4.6).

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

Imetys (ks. kohta 4.6).

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

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

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

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

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

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

### Maksan toiminta

Pulmonaalihypertensiopotilailla on esiintynyt maksan toiminnan poikkeavuuksia. Autoimmuunihepatiittiin liittyviä tapauksia, kuten mahdollista olemassa olevan autoimmuunihepatiitin pahenemista, maksavaurioita ja mahdollisesti hoitoon liittyvää maksaentsyymiarvojen nousua, on havaittu ambrisentaania käytettäessä (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Siksi maksan aminotransferaasipitoisuudet (ALAT ja ASAT) on mitattava ennen ambrisentaanihoidon aloittamista ja hoitoa ei saa aloittaa potilaille, joilla ALAT- ja/tai ASAT-lähtöarvot ovat  $> 3 \times \text{ULN}$  (viitearvojen ylärajan; ks. kohta 4.3).

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

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

### Hemoglobiinipitoisuus

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

Ambrisentaanihoidon aloittamista ei suositella potilaille, joilla on kliinisesti merkitsevä anemia. Hemoglobiini- ja/tai hematokriittiarvojen mittaamista suositellaan ambrisentaanihoidon aikana esimerkiksi kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta, kolmen kuukauden kuluttua ja sen jälkeen määrääjain vallitsevan kliinisen käytännön mukaan. Jos hemoglobiini- tai hematokriittiarvoissa havaitaan kliinisesti merkitsevää pienenemistä, ja muut syyt poissuljetaan, annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä tulee harkita. Anemian ilmaantuvuus lisääntyi, kun ambrisentaania annettiin yhdessä talafiliin kanssa (haittatapahtumia esiintyi 15 %:lla). Ambrisentaanimonoterapian yhteydessä anemian ilmaantuvuus oli 7 % ja talafilimonoterapian yhteydessä 11 %.

### Nesteen kerääntyminen elimistöön

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

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

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

#### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

#### Keuhkolaskimoahtautuma

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

#### Samanaikainen käyttö muiden lääkkeiden kanssa

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

#### Apuaineet

##### *Volibris 2,5 mg, 5 mg ja 10 mg kalvopäällysteiset tabletit*

##### *Laktoosi*

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

##### *Lesitiini (soija)*

Tämä lääkevalmiste sisältää soijasta eristettyä lesitiiniä. Potilaan, joka on allerginen soijalle, ei tule käyttää ambrisentaania (ks. kohta 4.3).

##### *Natrium*

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

##### *Volibris 5 mg ja 10 mg kalvopäällysteiset tabletit*

##### *Allurapunainen AC*

Volibris 5 mg ja 10 mg -tabletit sisältävät atsoväriainetta allurapunainen AC (E129), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

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

### Siklosporiini A

Kun ambrisentaanin annossa terveille vapaaehtoisille saavutettiin vakaa tila ja sitä annettiin samanaikaisesti siklosporiini A:n kanssa, tämä johti kaksinkertaiseen altistumiseen ambrisentaanille. Tämä voi johtua siitä, että siklosporiini A estää ambrisentaanin farmakokinetiikkaan osallistuvia transporttereita ja metaboloivia entsyymejä. Siksi ambrisentaaniannos on rajoitettava aikuispotilailla tai  $\geq 50$  kg painavilla pediatriisilla potilailla 5 mg:aan kerran vuorokaudessa ja  $\geq 20$ – $< 50$  kg painavilla pediatriisilla potilailla 2,5 mg:aan kerran vuorokaudessa, kun ambrisentaania annetaan samanaikaisesti siklosporiini A:n kanssa (ks. kohta 4.2). Toistuvilla ambrisentaaniannoksilla ei ollut vaikutusta altistumiseen siklosporiini A:lle ja siklosporiini A:n annosta ei ole aiheellista muuttaa.

### Rifampisiini

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

### Fosfodiesteraasiestäjät

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

### Muut kohdennetut pulmonaalihypertensiohoidot

Yhdessä muiden pulmonaalihypertension hoitoon käytettävien lääkkeiden (esim. prostanoidien ja liukoisen guanylaattisyklaasin stimulaattorien) kanssa, ambrisentaanin tehoa ja turvallisuutta ei ole erikseen tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa pulmonaalihypertensiotilalla (ks. kohta 5.1). Tiedossa olevien biotransformaatiotietojen perusteella ambrisentaanin ja liukoisen guanylaattisyklaasin stimulaattorien tai prostanoidien välillä ei ole odotettavissa erityisiä yhteisvaikutuksia (ks. kohta 5.2). Näillä lääkevalmisteilla ei kuitenkaan ole tehty erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia. Samanaikaisessa käytössä suositellaan varovaisuutta.

### Oraaliset ehkäisyvalmisteet

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

### Varfariini

Ambrisentaani ei vaikuttanut varfariinin vakaan tilan farmakokinetiikkaan tai varfariinin antikoagulaatioaktiivisuuteen terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa (ks. kohta 5.2). Myöskään varfariinilla ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta ambrisentaanin farmakokinetiikkaan. Lisäksi ambrisentaanilla ei ollut kokonaisvaikutusta varfariinityypin antikoagulantin viikkoannokseen, protrombiiniaikaan (PT) ja INR-arvoon (international normalized ratio) potilailla.

## Ketokonatsoli

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

## Ambrisentaanin vaikutus ksenobioottien transporttereihin

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

Ambrisentaani on Pgp-välitteisen effluksin substraatti.

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

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

## Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

### Raskaus

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

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

### Imetys

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

### Miesten hedelmällisyys

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



#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Yhteenveto turvallisuudesta

Perifeerinen turvotus (37 %) ja päänsärky (28 %) olivat yleisimmät ambrisentaanin käytön aikana havaituista haittavaikutuksista. Suuremmalla 10 mg:n annoksella näitä haittoja ilmeni useammin ja perifeerinen turvotus oli lyhytkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa vaikeampaa 65-vuotiailla ja sitä vanhemmillä potilailla (ks. kohta 4.4).

Ambrisentaanin käyttöön liittyviä vakavia haittavaikutuksia ovat mm. anemia (pienentynyt hemoglobiiniarvo, pienentynyt hematokriittiarvo) ja maksatoksisuus.

ERA-hoitoon, myös ambrisentaanin käyttöön, on liittynyt hemoglobiinipitoisuuden ja hematokriitin pienenemistä (10 %). Suurin osa pientymisistä havaittiin ensimmäisten neljän hoitoviikon aikana. Tämän jälkeen hemoglobiinipitoisuus yleensä vakiintui (ks. kohta 4.4).

Maksaentsyymiarvojen suurenemista (2 %), maksavaurioita ja autoimmuunihepatiittia (myös perussairauden pahenemista) on havaittu ambrisentaanin käytön yhteydessä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

##### Taulukointi haittavaikutuksista

Ilmaantuvuus on määritelty: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Annosriippuvaisissa haittavaikutuksissa ilmaantuvuusluokka on suuremman ambrisentaaniannoksen mukainen. Kussakin ilmaantuvuusryhmässä haittavaikutukset on esitetty alenevassa järjestyksessä vakavuuden perusteella.

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Anemia (pienentynyt hemoglobiiniarvo, pienentynyt hematokriittiarvo) <sup>1</sup>
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Yliherkkyysoireet (esim. angioedeema, ihottuma, kutina)
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky (ml. sinuspäänsärky, migreeni) <sup>2</sup> , huimaus
Silmät	Yleinen	Näön hämärtyminen, näön heikkeneminen
Kuulo ja tasapainoelin	Yleinen	Tinnitus <sup>3</sup>
	Melko harvinainen	Äkillinen kuulon menetys <sup>3</sup>
Sydän	Hyvin yleinen	Sydämentykytys
	Yleinen	Sydämen vajaatoiminta <sup>4</sup>
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Punastuminen <sup>5</sup>
	Yleinen	Hypotensio, synkopee
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Hengenahdistus <sup>6</sup> , ylähengitysteiden (esim. nenä, sinus) tukkoisuus <sup>7</sup> , nenänielun tulehdus <sup>7</sup>
	Yleinen	Nenäverenvuoto, nuha <sup>7</sup> , sinuiitti <sup>7</sup>
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi, ripuli, oksentelu <sup>5</sup>
	Yleinen	Vatsakipu, ummetus
Maksa ja sappi	Yleinen	Kohonneet maksan transaminaasiarvot
	Melko harvinainen	Maksavaurio (ks. kohta 4.4), autoimmunihepatiitti (ks. kohta 4.4)
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Ihottuma <sup>8</sup>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Perifeerinen turvotus, nesteen kertyminen elimistöön, rintakipu / epämiellyttävä tuntemus rinnassa <sup>5</sup> , uupumus
	Yleinen	Voimattomuus

<sup>1</sup> Katso kohta ”Kuvaus valituista haittavaikutuksista”.

<sup>2</sup> Päänsärkyä esiintyi useammin, kun ambrisentaania annettiin 10 mg.

<sup>3</sup> Tapauksia havaittiin vain ambrisentaani- ja tadalafiiliyhdistelmähoitoa tarkastelleessa lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa.

<sup>4</sup> Suurimpaan osaan raportoiduista sydämen vajaatoiminta tapauksista liittyi nesteretentiota.

<sup>5</sup> Yleisyys todettiin ambrisentaani- ja tadalafiiliyhdistelmähoitoa tarkastelleessa lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. Ambrisentaanimonoterapian yhteydessä ilmaantuvuus oli pienempi.

<sup>6</sup> Tapauksia hengenahdistuksen pahenemisesta, joiden etiologia on epäselvä, on raportoitu pian ambrisentaanihoidon aloittamisen jälkeen.

<sup>7</sup> Nenän tukkoisuuden ilmaantuvuus riippui ambrisentaaniannoksesta hoidon aikana.

<sup>8</sup> Ihottuma-termi kattaa punoittavan ihottuman, yleistyneen ihottuman, papulaarisen ihottuman ja kutisevan ihottuman.

## Kuvaus valituista haittavaikutuksista

### Pienentynyt hemoglobiiniarvo

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

### Pediatriset potilaat

Ambrisentaanin turvallisuutta pulmonaalihypertensiota sairastavilla 8 – < 18-vuotiailla pediatrisilla potilailla arvioitiin vaiheen 2b avoimessa tutkimuksessa 41 potilaalla, jotka saivat 2,5 mg tai 5 mg ambrisentaania kerran vuorokaudessa (pienen annoksen ryhmä) tai 2,5 mg tai 5 mg ambrisentaania kerran vuorokaudessa, mistä annos titrattiin 5 mg:aan, 7,5 mg:aan tai 10 mg:aan painon perusteella (suuren annoksen ryhmä), ainoana lääkkeenä tai yhdessä muiden pulmonaalihypertensiolääkkeiden kanssa 24 viikon ajan. Turvallisuutta on arvioitu lisäksi pitkäaikaisessa jatkotutkimuksessa 38:lla näistä 41 tutkittavasta. Haittavaikutukset, joiden arvioitiin liittyneen ambrisentaaniin, olivat yhdenmukaisia aikuispotilailla kontrolloiduissa tutkimuksissa havaittujen haittavaikutusten kanssa. Yleisimmät haittavaikutukset olivat päänsärky (15 %, 6 tutkittavalla 41:stä 24-viikkoisessa vaiheen 2b avoimessa tutkimuksessa, ja 8 %, 3 tutkittavalla 38:sta pitkäaikaisessa jatkotutkimuksessa) ja nenän tukkoisuus (7 %, 3 tutkittavalla 41:stä 24-viikkoisessa vaiheen 2b avoimessa tutkimuksessa).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

## **4.9 Yliannostus**

Terveillä vapaaehtoisilla 50 mg:n tai 100 mg:n kerta-annokseen (5–10-kertainen suositusten mukaiseen annokseen verrattuna) liittyi päänsärkyä, punastumista, huimausta, pahoinvointia ja nenän tukkoisuutta.

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi

Ambrisentaani on propionihapojohdannainen, joka suun kautta otettuna on aktiivinen  $ET_A$ -selektiivinen endoteliiniinireseptoriantagonisti. Endoteliiniinillä on merkittävä osa pulmonaalihypertension patofysiologiassa.

Ambrisentaani on  $ET_A$ -reseptorin antagonisti (selektiivisyys  $ET_A$ -reseptoriin noin 4000-kertainen verrattuna  $ET_B$ -reseptoriin). Ambrisentaani salpaa  $ET_A$ -reseptorialatyyppejä. Näitä reseptoreita on

pääasiassa verisuonten sileissä lihassoluissa ja sydänlihassoluissa. Salpaus estää endoteeliin välittämän toisiolähettijärjestelmän aktivoitumisen. Aktivoituminen johtaa vasokonstriktioon ja sileiden lihassolujen lisääntymiseen. Ambrisentaanin selektiivisyys  $ET_A$ -reseptoreihin on suurempi kuin  $ET_B$ -reseptoreihin. Siksi  $ET_B$ -reseptoreiden välittämän vasodilataattoreiden (typpioksidin ja prostasykliinin) tuotannon odotetaan säilyvän.

### Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

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

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

### Pitkäaikaistulokset

ARIES-1- ja -2-tutkimuksiin osallistuneet potilaat saivat halutessaan osallistua avoimeen pitkäaikaiseen ARIES-E-tutkimukseen ( $n = 383$ ). Yhdistetty keskimääräinen altistus kesti noin  $145 \pm 80$  viikkoa. Pitkäaikaisin altistus kesti noin 295 viikkoa. Tämän tutkimuksen ensisijaiset päätetapahtumat olivat ambrisentaanin pitkäaikaiseen altistukseen liittyvien haittavaikutusten ilmeneminen ja vakavuus, mukaan lukien maksan toimintakokeiden arvot seerumissa. Tässä

pitkäaikaisessa ambrisentaanialtistustutkimuksessa havaitut turvallisuuslöydökset olivat yhdenmukaisia 12 viikkoa kestäneiden lumekontrolloitujen tutkimusten havaintojen kanssa.

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

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

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

#### Muu kliininen tieto

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

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

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

#### Kliininen teho yhdessä tadalafiilin kanssa

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

Lähtötilanteessa 96 % potilaista ei ollut saanut aiemmin mitään kohdennettua pulmonaalihypertension hoitoa. Mediaaniaika diagnoosista tutkimukseen ottoon oli 22 vuorokautta. Potilaat saivat aluksi 5 mg ambrisentaania ja 20 mg tadalafiilia. Jos siedettävyysoongelmia ei ollut, tadalafiiliannos titrattiin

40 mg:aan viikolla 4 ja ambrisentaaniannos 10 mg:aan viikolla 8. Kaksoisokkoutetun yhdistelmähoiton mediaanikesto oli yli 1,5 vuotta.

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

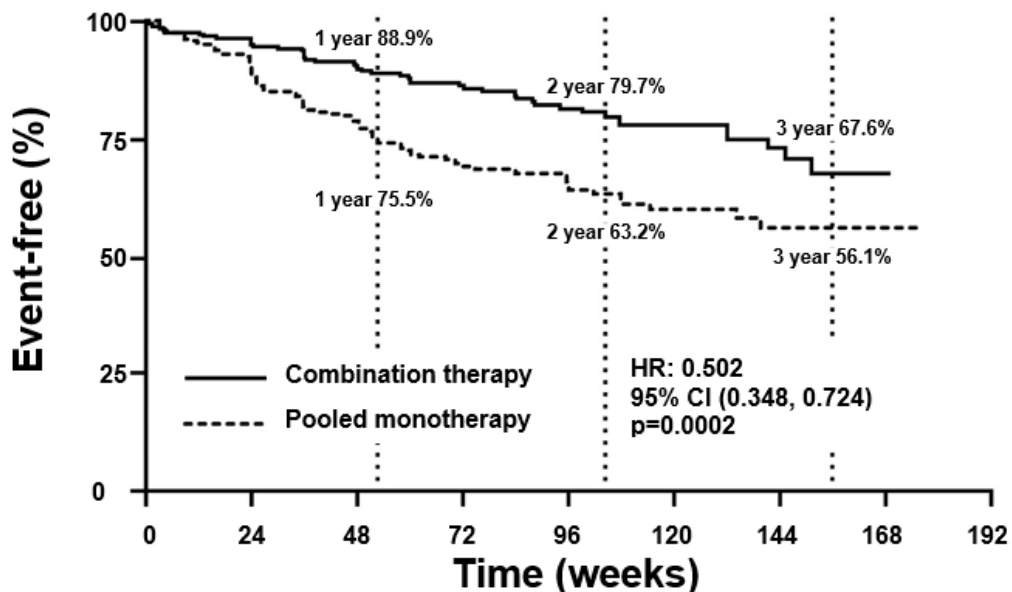
- kuolema tai
- sairaalahoito pulmonaalihypertension pahenemisen vuoksi,
- taudin eteneminen,
- riittämätön pitkän aikavälin kliininen hoitovaste.

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

#### Hoidon päätetapahtumat

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

Kuva 1: Aika kliiniseen hoidon epäonnistumiseen



#### Number at risk:

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

Taulukko 1

	<b>Ambrisentaani + tadalafiili (N = 253)</b>	<b>Yhdistetyt monoterapia-ryhmät (N = 247)</b>	<b>Ambrisentaani-monoterapia (N = 126)</b>	<b>Tadalafiili-monoterapia (N = 121)</b>
<b>Aika ensimmäiseen kliiniseen hoidon epäonnistumistapahtumaan (vahvistetut tapahtumat)</b>				
Kliininen hoidon epäonnistuminen, määrä (%)	46 (18)	77 (31)	43 (34)	34 (28)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)		0,502 (0,348–0,724)	0,477 (0,314–0,723)	0,528 (0,338–0,827)
p-arvo, log-rank-testi		0,0002	0,0004	0,0045
<b>Ensimmäinen kliininen hoidon epäonnistumistapahtuma tapahtumatyypeittäin (vahvistetut tapahtumat)</b>				
Kuolema (kaikki syyt)	9 (4 %)	8 (3 %)	2 (2 %)	6 (5 %)
Sairaalahoito pulmonaalihypertension pahenemisen vuoksi	10 (4 %)	30 (12 %)	18 (14 %)	12 (10 %)
Taudin eteneminen	10 (4 %)	16 (6 %)	12 (10 %)	4 (3 %)
Riittämätön pitkän aikavälin kliininen hoitovaste	17 (7 %)	23 (9 %)	11 (9 %)	12 (10 %)
<b>Aika ensimmäiseen sairaalahoitoon pulmonaalihypertension pahenemisen vuoksi (vahvistetut tapahtumat)</b>				
Ensimmäinen sairaalahoito, määrä (%)	19 (8 %)	44 (18 %)	27 (21 %)	17 (14 %)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)		0,372	0,323	0,442
p-arvo, log-rank-testi		0,0002	< 0,0001	0,0124

*Toissijaiset päätetapahtumat*

Toissijaiset päätetapahtumat testattiin:

Taulukko 2

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

### Idiopaattinen keuhkofibroosi

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

### Pediatriset potilaat

#### AMB112529-tutkimus

Kerran vuorokaudessa otettavan ambrisentaanin turvallisuutta ja siedettävyyttä arvioitiin 24 viikon ajan avoimessa kontrolloimattomassa tutkimuksessa 41:llä pulmonaalihypertensiota sairastavalla 8 – < 18-vuotiaalla (mediaani 13 vuotta) pediatrisella potilaalla. Pulmonaalihypertension etiologia oli idiopaattinen (n = 26; 63 %), synnynnäinen korjausleikkauksesta huolimatta persistoiva (n = 11; 27 %), sidekudossairauteen liittyvä (n = 1; 2 %) tai perinnöllinen (n = 3; 7,3 %). Niistä 11:stä tutkittavasta, joilla oli synnynnäinen sydänsairaus, 9:llä oli kammioväliseinän aukko, 2:lla eteisväliseinän aukko ja 1:llä persistoiva avoin tiehyt. Potilaat kuuluivat tutkimushoidon alkaessa WHO:n toimintakykyluokkaan II (n = 32; 78 %) tai III (n = 9; 22 %). Tutkimukseenottohetkellä potilailla oli käytössä pulmonaalihypertensiolääkkeitä (useimmilla PDE5:n estäjä monoterapiana [n = 18; 44 %], PDE5:n estäjä ja prostanoidi yhdistelmähoitona [n = 8; 20 %] tai prostanoidi monoterapiana [n = 1; 2 %]), ja tätä pulmonaalihypertensiohoitoa jatkettiin tutkimuksen ajan. Potilaat jaettiin kahteen annosryhmään: 2,5 mg tai 5 mg ambrisentaania kerran vuorokaudessa (pienen annoksen ryhmä, n = 21) tai 2,5 mg tai 5 mg ambrisentaania kerran vuorokaudessa, mistä annos titrattiin 5 mg:aan, 7,5 mg:aan tai 10 mg:aan painon perusteella (suuren annoksen ryhmä, n = 20). Yhteensä 20 potilaan annos molemmista annosryhmistä titrattiin 2 viikon kohdalla kliinisen vasteen ja siedettävyyden perusteella; 37 potilasta oli tutkimuksessa mukana loppuun asti; 4 potilasta jättäytyi pois tutkimuksesta.

Ambrisentaanin vaikutuksessa tärkeimpään tehon tulosmuuttajaan eli kuormituksen sietoon (6 minuutin kävelymatkan pituus, 6MWD) ei havaittu annokseen liittyvää trendiä. Keskimääräinen 6MWD:n muutos lähtötilanteesta viikon 24 kohdalla (mittaus lähtötilanteesta ja viikolla 24) oli +55,14 m (95 %:n luottamusväli 4,32–105,95) 18 potilaalla pienen annoksen ryhmässä ja +26,25 m (95 %:n luottamusväli -4,59–57,09) 18 potilaalla suuren annoksen ryhmässä. Yhteensä 36 potilaan (molempien annosryhmien yhdistetty) keskimääräinen 6MWD:n muutos lähtötilanteesta viikon 24 kohdalla oli +40,69 m (95 %:n luottamusväli 12,08–69,31). Tulokset olivat yhdenmukaisia aikuisilla havaittujen tulosten kanssa. Viikon 24 kohdalla 95 %:lla pienen annoksen ryhmän potilaista ja 100 %:lla suuren annoksen ryhmän potilaista tila oli pysynyt stabiilina (toimintakykyluokka oli pysynyt samana tai parantunut). Kaplan–Meier-estimaatti elossaololle ilman pulmonaalihypertension pahenemistapahtumia (kuolema [kaikki syyt], keuhkosiirto tai pulmonaalihypertension pahenemisesta tai pulmonaalihypertensioon liittyvästä tilan heikkenemisestä johtuva sairaalahoito) viikon 24 kohdalla oli pienen annoksen ryhmässä 86 % ja suuren annoksen ryhmässä 85 %.

Hemodynaamiikkaa mitattiin 5 potilaalla (pienen annoksen ryhmässä). Sydänindeksi suureni lähtötilanteesta keskimäärin 0,94 l/min/m<sup>2</sup>, keuhkovaltimon keskipaine pieneni keskimäärin 2,2 mmHg ja keuhkovaltimoresistenssi pieneni keskimäärin 277 dyn s/cm<sup>5</sup> (3,46 mmHg/l/min).

Pulmonaalihypertensiota sairastavilla, ambrisentaania 24 viikon ajan saaneilla pediatrisilla potilailla NT-proBNP-pitoisuuksien geometrisen keskiarvon pienenemä lähtötasosta oli pienen annoksen ryhmässä (2,5 mg ja 5 mg) 31 % ja suuren annoksen ryhmässä (5 mg, 7,5 mg ja 10 mg) 28 %.

#### AMB114588-tutkimus

Pitkäaikaistuloksia saatiin 38:lta ambrisentaania 24-viikkoisessa satunnaistetussa tutkimuksessa saaneesta 41 pulmonaalihypertensiota sairastaneesta vähintään 8-vuotiaasta ja alle 18-vuotiaasta pediatrisesta potilaasta. Useimmilla näistä pitkäkestoiseen vaiheeseen siirtyneistä tutkittavista oli



idiopaattinen tai perinnöllinen pulmonaalihypertensio (68 %) AMB112529-tutkimuksen lähtötilanteen mukaisesti. Ambrisentaanihoidolle altistumisen keskimääräinen kesto ( $\pm$  keskihajonta) oli  $4,0 \pm 2,5$  vuotta (vaihteluväli 3 kk –10,0 vuotta). Avoimessa jatkotutkimuksessa potilaiden oli mahdollista saada pulmonaalihypertensioon lisähoitoa tarpeen mukaan, ja ambrisentaaniannosta voitiin muuttaa 2,5 mg:n annosvälein. Kaiken kaikkiaan 66 %:lla jatkotutkimuksessa jatkaneista ambrisentaaniannos pysyi samana kuin AMB112529-tutkimuksessa.

Kliininen paheneminen oli määritelty seuraavasti: kuolema (kaikki syyt), jonoon asettaminen keuhkonsiirtoa tai atriaalista septostomiaa varten, sellainen pulmonaalihypertension paheneminen, joka johtaa sairaalahoitoon, ambrisentaaniannoksen muutokseen, käytössä olevan kohdennetun pulmonaalihypertensiolääkkeen annoksen muutokseen tai tällaisen lääkkeen käytön aloittamiseen tai WHO:n toimintakykyluokan suurenemiseen, 6MWD-tuloksen 20 % pieneneminen tai sydämen oikean puolen vajaatoiminnan oireet/löydökset. Tarkasteluaikoina kaikkiaan 71 %:lla potilaista ei todettu pulmonaalihypertension pahenemista, ja kaikista neljästä annosryhmästä yhteensä 11:llä (29 %) potilaalla todettiin pulmonaalihypertension paheneminen vähintään yhden kriteerin perusteella; 5 potilaalla 11:stä (45 %) täyttyi useampi kuin yksi kriteeri. Eloissaolon Kaplan–Meier-estimaatti oli 94,74 % 3 vuoden ja 92,11 % 4 vuoden kohdalla hoidon aloituksesta.

Muutoksena AMB112529-tutkimuksen lähtötilanteesta jatkotutkimuksen loppuun todettiin 6MWD-tuloksen keskimääräinen suureneminen  $58,4 \pm 88$  metriä (17 % paraneminen lähtötilanteeseen verrattuna) kaikissa annosryhmissä.

AMB114588-tutkimuksen tutkimukseenottovaiheessa kaikki neljä WHO:n toimintakykyluokkaa (I, II, III ja IV) olivat edustettuina, ja yli puolella osallistujista toimintakykyluokka oli II ( $n = 22$ ; 58 %) ja lopuilla toimintakykyluokka oli I ( $n = 9$ ; 24 %), III ( $n = 6$ ; 16 %) tai IV ( $n = 1$ ; 3 %). Muutoksena AMB112529-tutkimuksen lähtötilanteesta jatkotutkimuksen loppuun ( $N = 29$ ) todettiin WHO:n toimintakykyluokan paraneminen (45 %) tai ei muutosta (55 %) eikä huononemista, sekä 6MWD-tuloksen keskimäärin 17,0 %:n suureneminen.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

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

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

### Jakautuminen

Ambrisentaani sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin. *In vitro* keskimäärin 98,8 % ambrisentaanista sitoutui plasman proteiineihin pitoisuudesta riippumatta pitoisuuden ollessa 0,2–20 mikrog/ml välillä. Ambrisentaani sitoutuu pääasiassa albumiiniin (96,5 %) ja vähemmässä määrin happamaan alfa<sub>1</sub>-glykoproteiiniin.

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

### Biotransformaatio

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

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

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

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

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

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

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

Siklosporiini A:n toistuvan annostuksen (100–150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) vaikutusta ambrisentaanin (5 mg kerran vuorokaudessa) farmakokinetiikkaan, kun vakaa tila oli saavutettu sekä ambrisentaanin toistuvan annostuksen (5 mg kerran vuorokaudessa) vaikutusta siklosporiini A:n (100–150 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) vakaan tilan farmakokinetiikkaan tutkittiin terveillä vapaaehtoisilla. Ambrisentaanin  $C_{max}$ -arvo suureni 48 % ja  $AUC_{(0-t)}$ -arvo suureni 121 % toistuvien

siklosporiiniA -annosten annon yhteydessä. Näiden muutosten perusteella ambrisentaaniannos on rajoitettava 5 mg:aan kerran vuorokaudessa aikuisilla ja  $\geq 50$  kg painavilla pediatriisilla potilailla ja 2,5 mg:aan kerran vuorokaudessa  $\geq 20$ – $< 50$  kg painavilla pediatriisilla potilailla, kun ambrisentaania annetaan yhdessä siklosporiini A:n kanssa (ks. kohta 4.2). Toistuvilla ambrisentaanin annoksilla ei ollut kliinisesti merkityksellistä vaikutusta altistumiseen siklosporiini A:lle ja siklosporiini A:n annosta ei ole tarpeen muuttaa.

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

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

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

### Eliminaatio

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

### Erytispotilasryhmät

#### Aikuiset (sukupuoli, ikä)

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

#### Pediatriiset potilaat

Pediatriisista potilaista on saatavilla vain vähän farmakokineettisiä tietoja. Farmakokinetiikkaa tutkittiin 8 –  $< 18$ -vuotiailla pediatriisilla tutkittavilla yhdessä kliinisessä tutkimuksessa (AMB112529).

Suun kautta annetun ambrisentaanin farmakokinetiikka 8 –  $< 18$ -vuotiailla pulmonaalihypertensiota sairastavilla tutkittavilla oli yleisesti ottaen yhdenmukainen aikuisten farmakokinetiikan kanssa painon huomioimisen jälkeen. Mallista johdetut pediatristen tutkittavien vakaan tilan altistukset (AUC<sub>ss</sub>) pienillä ja suurilla annoksilla kaikissa painoryhmissä asettuivat historiallisen aikuisten altistuksen 5. persentiiliin (pieni annos, 5 mg) ja 95. persentiiliin (suuri annos, 10 mg).

### Heikentynyt munuaisten toiminta

Ambrisentaani ei metaboloitu merkittävästi munuaisissa tai erityisesti munuaisten kautta. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä kreatiniinipuhdistuman todettiin olevan tilastollisesti merkittävä kovariantti, joka vaikuttaa ambrisentaanin oraaliseen puhdistumaan. Oraalisen puhdistuman pieneneminen on kuitenkin vaatimatonta (20–40 %) potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Siksi sillä ei ole todennäköisesti kliinistä merkitystä. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

#### *Heikentynyt maksan toiminta*

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

Ambrisentaani ei inhiboi sappihappojen kuljetusta eikä ole ilmeisen maksatoksista.

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

Ambrisentaanilla hoidetuilla rotilla havaittiin seualokeroston luun hyperplasiaa altistustasoilla, jotka vastasivat kolmekertaista altistusta kliiniseen AUC:hen verrattuna. Ambrisentaania saaneilla hiirillä tai koirilla ei havaittu nenän luuden hyperplasiaa. Muista yhdisteistä saadun kokemuksen perusteella seualuiden hyperplasia on rotalla tunnettu vaste nenätulehdukselle.

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

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

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

yhdeksänkertainen altistus verrattuna normaali-altistukseen annoksella 10 mg/vuorokausi). Ambrisentaanin vaikutusta miehen hedelmällisyyteen ei tunneta.

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

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

Nuorilla rotilla ambrisentaania annosteltiin suun kautta kerran päivässä syntymänjälkeisinä päivinä 7–26, –36 tai –62 (vastaten ihmisen kehittymistä vastasyntyneestä myöhäiseen nuoruuteen). Aivojen painon pienenemistä (-3 % – -8 %), johon ei liittynyt morfologisia tai neurobehavioraalisia muutoksia, esiintyi hengitysäänien, apnean tai hypoksian havaitsemisen jälkeen. Nämä vaikutukset esiintyivät AUC-arvoilla, jotka olivat noin 1,8–7-kertaisia ihmislasten 10 mg:n altistukseen verrattuna. Toisessa tutkimuksessa, jossa hoidettiin 5 viikon ikäisiä rottia (joka vastaa noin 8 vuoden ikää ihmisillä), aivojen painon laskua havaittiin vain hyvin suurella annoksella, ainoastaan uroksilla. Saatavilla oleva ei-kliininen tieto ei anna täyttä ymmärrystä tämän löydöksen kliinisestä merkityksestä alle 8-vuotiailla lapsilla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti  
Mikrokiteinen selluloosa  
Kroskarmelloosinatrium  
Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste

#### *Volibris 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Polyvinyylialkoholi  
Talkki  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli  
Lesitiini (soija) (E322)

#### *Volibris 5 mg ja 10 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Polyvinyylialkoholi  
Talkki  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli  
Lesitiini (soija) (E322)  
Allurapunainen AC (E129)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

Volibris 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2 vuotta

Volibris 5 mg ja 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

5 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Volibris 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Läpinäkymätön, valkoinen HDPE-purkki, jossa on polypropeenista valmistettu turvasuljin ja polyeteenipinnoitettu, induktiokuumasaumattu tiiviste.  
Purkissa on 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Volibris 5 mg ja 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Volibris 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
EU/1/08/451/005

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

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.4.2008  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.1.2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

## **LIITE II**

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



## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT**

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

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

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

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

- Muistutuskortti potilaalle

Potilaan muistutuskortin tulisi sisältää seuraavat tiedot:

- Volibris on teratogeeninen eläimillä;
- Raskaana olevien naisten ei tule käyttää Volibrista;
- Lisääntymiskykyisten naisten tulee käyttää luotettavaa ehkäisymenetelmää;
- Tarve kuukausittaisesta raskaustestistä;

- Tarve säännöllisestä maksan toimintakokeesta, koska Volibris saattaa aiheuttaa maksavaurion.

### **LIITE III**

## **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PURKIN KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Volibris 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ambrisentaani

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg ambrisentaania.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia ja lesitiiniä (soija) (E322). Ks. lisätietoa pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

kalvopäällysteinen tabletti  
30 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/08/451/005

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

volibris 2,5 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PURKIN ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Volibris 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ambrisentaani

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg ambrisentaania.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia ja lesitiiniä (soija) (E322). Ks. lisätietoa pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/08/451/005

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Volibris 5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ambrisentaani

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 5 mg ambrisentaania.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

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

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

kalvopäällysteinen tabletti

10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/08/451/001 10 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/08/451/002 30 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

volibris 5 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

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

**Läpipainolevyt**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Volibris 5 mg tabletit  
ambrisentaani

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
GSK (Ireland) Ltd

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Volibris 10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ambrisentaani

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 10 mg ambrisentaania.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

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

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

kalvopäällysteinen tabletti

10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMEROT**

EU/1/08/451/003 10 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/08/451/004 30 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

volibris 10 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

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

**Läpipainolevyt**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Volibris 10 mg tabletit  
ambrisentaani

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
GSK (Ireland) Ltd

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

**Volibris 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit**

**Volibris 5 mg kalvopäällysteiset tabletit**

**Volibris 10 mg kalvopäällysteiset tabletit**

ambrisentaani

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

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä y lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

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

### **1. Mitä Volibris on ja mihin sitä käytetään**

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

Sitä käytetään kohonneen keuhkovaltimoiden verenpaineen hoitoon aikuisilla ja vähintään 8-vuotiailla lapsilla ja nuorilla. Tässä taudissa verta sydäimestä keuhkoihin kuljettavien verisuonten, keuhkovaltimoiden, verenpaine on kohonnut. Kohonnutta keuhkovaltimopainetta sairastavilla ihmisillä nämä verisuonet ovat kaventuneet ja sydän joutuu tekemään enemmän työtä, jotta veri kulkisi suonten läpi. Tämä aiheuttaa väsymystä, huimausta ja hengenahdistusta.

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

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

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Volibrista**

**Älä ota Volibrista:**

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



## **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä

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

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

## **Tarvitset säännöllisesti verikokeita**

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

- onko sinulla anemia
- toimiiko maksasi kunnolla.

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

## **Merkkejä maksan toiminnan häiriöstä ovat mm.:**

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

Jos havaitset joitain näistä muutoksista:

→ **Ota yhteyttä lääkäriin välittömästi.**

## **Lapset**

Älä anna tätä lääkettä alle 8-vuotiaille lapsille, sillä valmisteen turvallisuudesta ja tehosta ei ole tietoa tässä ikäryhmässä.

## **Muut lääkevalmisteet ja Volibris**

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

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

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

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

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

## **Raskaus**

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

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

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

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

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

#### **Imetys**

Ei tiedetä, voiko Volibris-valmisteen vaikuttava aine erittyä äidinmaitoon.

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

#### **Suvunjatkamiskyky**

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

#### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

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

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

#### **Volibris sisältää laktoosia**

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

→ **Ota yhteys lääkäriin** ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

#### **Volibris sisältää soijasta saatua lesitiiniä**

Jos olet allerginen soijalle, älä käytä tätä lääkettä (ks. kohta 2, ”Älä ota Volibrista”).

#### **Volibris 5 mg ja 10 mg tabletit sisältävät väriainetta allurapunainen AC (E129)**

Aine saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita (ks. kohta 4).

#### **Volibris sisältää natriumia**

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

### **3. Miten Volibrista otetaan**

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

#### **Kuinka paljon Volibrista otetaan**

##### **Aikuiset**

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

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

## Lapset ja nuoret (8 – < 18-vuotiaat)

Tavanomainen Volibris-aloitusannos	
Paino vähintään 35 kg	Yksi <b>5 mg</b> tabletti kerran vuorokaudessa
Paino vähintään 20 kg mutta alle 35 kg	Yksi <b>2,5 mg</b> tabletti kerran vuorokaudessa

Lääkäri saattaa suurentaa annostasi. On tärkeää, että lapset käyvät säännöllisesti lääkärin vastaanotolla, sillä heidän annostaan täytyy muuttaa, kun he vanhenevat tai heidän painonsa nousee.

Jos Volibrista käytetään yhdessä siklosporiini A:n kanssa, Volibris-annos rajoitetaan alle 50 kg painavilla lapsilla ja nuorilla 2,5 mg:aan kerran vuorokaudessa ja vähintään 50 kg painavilla lapsilla ja nuorilla 5 mg:aan kerran vuorokaudessa.

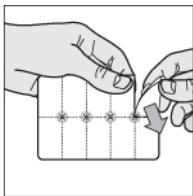
### Miten Volibrista käytetään

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

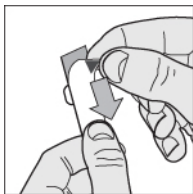
### Tabletin irrottaminen läpipainolevystä (ainoastaan 5 mg ja 10 mg tabletit)

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

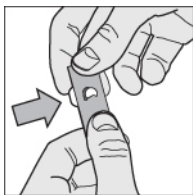
**1. Irrota yksi tabletti:** revi katkoviivaa pitkin irrottaaksesi yhden ”taskun” levystä.



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



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



Volibris 2.5 mg tabletit myydään purkissa, ei läpipainopakkausessa.

### Jos otat enemmän Volibrista kuin sinun pitäisi

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

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

### Jos unohdat ottaa Volibrista

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

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

#### **Jos lopetat Volibriksen käytön**

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

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

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

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

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

### **Vakavat haittavaikutukset**

**Kerro lääkärille**, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista:

#### **Allergiset reaktiot**

Tämä on yleinen haittavaikutus, joka voi esiintyä **enintään 1 henkilöllä 10:stä**. Voit saada:

- ihottumaa tai kutinaa ja turvotusta (tavallisesti kasvojen, huulten, kielen ja nielun), joka saattaa vaikeuttaa hengitystä tai nielemistä.

#### **Turvotus (edeema), erityisesti nilkkojen ja jalkojen**

Tämä on hyvin yleinen haittavaikutus, joka voi esiintyä **useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä**.

#### **Sydämen vajaatoiminta**

Tämä johtuu siitä, että sydän ei jaksakaan riittävästi pumpata verta. Tämä on yleinen haittavaikutus, joka voi esiintyä **enintään 1 henkilöllä 10:stä**. Oireita ovat

- hengenahdistus
- voimakas väsymys
- nilkkojen ja säärtien turvotus.

#### **Pienentynyt punasolujen määrä veressä (anemia )**

Tämä on hyvin yleinen haittavaikutus, joka voi esiintyä **useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä**. Joskus saatetaan tarvita verensiirtoa. Oireita ovat mm.

- väsymys ja heikkous
- hengenahdistus
- yleinen huonovointisuus.

#### **Matala verenpaine (hypotensio)**

Tämä on yleinen haittavaikutus, joka voi esiintyä **enintään 1 henkilöllä 10:stä**. Oireita ovat mm.

- pyörrytys.

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

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

#### **Muut haittavaikutukset**

**Hyvin yleiset** (voi esiintyä **useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä**)

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

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

Edellä mainittujen lisäksi:

- punastuminen
- oksentelu
- rintakipu / epämiellyttävä tuntemus rinnassa.

### **Yleiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)**

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

### **Yhdessä tadalafiilin kanssa**

Edellä mainittujen lisäksi (poikkeavia veren maksa-arvoja lukuun ottamatta):

- korvien soiminen (*tinnitus*).

### **Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)**

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

### **Yhdessä tadalafiilin kanssa**

- äkillinen kuulon heikkeneminen.

### **Haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla**

Lapsilla ja nuorilla haittavaikutukset ovat todennäköisesti samankaltaisia kuin edellä mainitut aikuisilla ilmenevät haittavaikutukset.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Volibriksen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (EXP).

Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Volibris sisältää

Vaikuttava aine on ambrisentaani.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg, 5 mg tai 10 mg ambrisentaania.

#### *2,5 mg tabletit:*

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

#### *5 mg ja 10 mg tabletit:*

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

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Volibris 2,5 mg kalvopäällysteinen tabletti (tabletti) on valkoinen, 7 mm:n pyöreä, kupera tabletti, jossa toisella puolella on merkintä ”GS” ja toisella ”K11”.

Volibris 5 mg kalvopäällysteinen tabletti (tabletti) on hennon vaaleanpunainen, 6,6, mm:n neliönmuotoinen, kupera tabletti, jossa toisella puolella on merkintä ”GS” ja toisella ”K2C”.

Volibris 10 mg kalvopäällysteinen tabletti (tabletti) on voimakkaan vaaleanpunainen, 9,8 mm × 4,9 mm:n ovaalinmuotoinen, kupera tabletti, jossa toisella puolella on merkintä ”GS” ja toisella ”KE3”.

Volibris 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan purkeissa. Yksi purkki sisältää 30 tablettia.

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus

Dublin 24  
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Тел.: + 359 80018205

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Lietuva**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 370 80000334

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel.: + 36 80088309

**Malta**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0) 33 2081100

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 386 80688869

**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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.**

**Muut tiedonlähteet**

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