

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Volibris 2,5 mg filmuhúðaðar töflur  
Volibris 5 mg filmuhúðaðar töflur  
Volibris 10 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

### Volibris 2,5 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur 2,5 mg af ambrisentani

#### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur u.þ.b. 92,6 mg af laktósa (sem einhýdrat) og u.þ.b. 0,25 mg af lesitíni (soja) (E322).

### Volibris 5 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur 5 mg af ambrisentani.

#### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur u.þ.b. 90,3 mg af laktósa (sem einhýdrat), u.þ.b. 0,25 mg af lesitíni (soja) (E322) og u.þ.b. 0,11 mg af allúra-rauðu litarefni (E129).

### Volibris 10 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur 10 mg af ambrisentani.

#### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur u.þ.b. 85,5 mg af laktósa (sem einhýdrat), u.þ.b. 0,25 mg af lesitíni (soja) (E322) og u.þ.b. 0,45 mg af allúra-rauðu litarefni (E129).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

### Volibris 2,5 mg filmuhúðaðar töflur

Hvít, 7 mm kringlótt, kúpt, filmuhúðuð tafla með „GS“ greypt í aðra hliðina og „K11“ í hina hliðina.

### Volibris 5 mg filmuhúðaðar töflur

Fölbleik, 6,6 mm ferningslaga, kúpt, filmuhúðuð tafla með „GS“ greypt í aðra hliðina og „K2C“ í hina hliðina.

### Volibris 10 mg filmuhúðaðar töflur

Sterkbleik, 9,8 mm x 4,9 mm eggslaga, kúpt, filmuhúðuð tafla með „GS“ greypt í aðra hliðina og „KE3“ í hina hliðina.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

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

Volibris er ætlað til meðferðar við lungnaháprýstingi hjá fullorðum og börnum (á aldrinum 8 til yngri en 18 ára) í starfshæfnisflokkum II og III samkvæmt flokkun WHO, þ.m.t. notkun í samsettri meðferð. Sýnt hefur verið fram á virkni við lungnaháprýstingi af óþekktum orsökum, ættgengum, leiðréttum meðfæddum og lungnaháprýstingi tengdum bandvefssjúkdómi (sjá kafla 5.1).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin af lækni með reynslu af meðferð lungnaháprýstings.

#### Skammtar

##### Fullorðnir

##### *Ambrisentan einlyfjameðferð*

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

##### *Ambrisentan í samsettri meðferð með tadalafili*

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

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

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

##### *Ambrisentan gefið samhliða ciklósporíni A*

Þegar fullorðnum er gefið samhliða ciklósporíni A skal takmarka ambrisentanskammtinn við 5 mg einu sinni á dag og sjúklingurinn skal hafður undir nánu eftirliti (sjá kafla 4.5 og 5.2).

##### Börn á aldrinum 8 til yngri en 18 ára

##### *Einlyfjameðferð með ambrisentani eða meðferð samhliða öðrum lyfjum við lungnaháprýstingi*

Volibris er ætlað til inntöku samkvæmt skammtaáætlun sem lýst er hér fyrir neðan:

Líkamsþyngd (kg)	Upphafsskammtur gefinn einu sinni á dag (mg)	Síðari skammtur, sem er gefinn einu sinni á dag (mg) <sup>a</sup>
≥50	5	10
≥35 to <50	5	7,5
≥20 to <35	2,5	5

a =háð klínískri svörun og þolanleika (sjá kafla 5.1)

##### *Ambrisentan gefið samhliða ciklósporíni A*

Þegar börnum er gefið samhliða ciklósporíni A skal takmarka ambrisentanskammtinn við 5 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum sem vega ≥50 kg og við 2,5 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum sem vega ≥20 til <50 kg. Hafa skal náð eftirlit með sjúklingnum (sjá kafla 4.5 og 5.2).

### Sérstakir sjúklingahópar

#### Aldraðir sjúklingar

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

#### Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

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

#### Sjúklingar með skerta lifrarástarfsemi

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

#### Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ambrisentans hjá börnum yngri en 8 ára. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 5.3 um fyrirliggjandi upplýsingar um ungvíði dýra).

### Lyfjagjöf

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

## **4.3 Frábendingar**

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

Meðgangi (sjá kafla 4.6).

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

Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

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

Grunngildi lifraramínótransferasa (aspartat-aminótransferasa (ASAT) og/eða alanín-aminótransferasa (ALAT)) meira en þreföld efri mörk eðlilegra gilda (>3xULN) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

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

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

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

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

## Lifrarstarfsemi

Truflanir á lifrarstarfsemi hafa tengst lungnaháprýstingi. Tilvik sem líkjast sjálfsöfnæmislifrabólgu, þ. á m. hugsanleg versnun undirliggjandi sjálfsöfnæmislifrabólgu, lifrarskaði og hækkun á lifrarendímum, sem hugsanlega tengjast meðferð, hafa sést við notkun ambrisentans (sjá kafla 4.8 og 5.1). Því skal framkvæma mat á lifrartransamínösum (ALAT og ASAT) áður en notkun ambrisentans er hafin og meðferð skal ekki hafin hjá sjúklingum með grunngildi fyrir ALAT og/eða ASAT >3xULN (sjá kafla 4.3).

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

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

## Styrkur hemóglóbíns

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

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

## Vökvasöfnun

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

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

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

## Konur á barneignaraldri

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

## Teppusjúkdómur í lungnabláæðum

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

## Notkun samhliða öðrum lyfjum

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

## Hjálparefni

### Volibris 2,5 mg, 5 mg og 10 mg filmuhúðaðar töflur

#### *Laktósi*

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa-vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

#### *Lesítín (soja)*

Lyfið inniheldur sojalesítín. Ekki skal nota ambrisentan ef sjúklingur er með ofnæmi fyrir soja (sjá kafla 4.3).

#### *Natríum*

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

### Volibris 5 mg og 10 mg filmuhúðaðar töflur

#### *Allúra-rautt litarefni*

Volibris 5 mg og 10 mg töflur innihalda asólitarefnið allúra-rautt (E129), sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

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

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

## Cíklósporín A

Gjöf ambrisentans samhliða cíklósporíni A við jafnvægi, leiddi til tvöföldunar á útsetningu fyrir ambrisentani hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Þetta getur orsakast af hömlun af völdum cíklósporíns A á ferjum og umbrotsensímum sem taka þátt í lyfjahvörfum ambrisentans. Við gjöf samhliða cíklósporíni A skal þess vegna takmarka skammtinn af ambrisentani við 5 mg einu sinni á dag hjá fullorðnum sjúklingum eða börnum sem vega  $\geq 50$  kg og hjá börnum sem vega  $\geq 20$  kg til  $< 50$  kg á að takmarka skammtinn við 2,5 mg einu sinni á dag (sjá kafla 4.2). Endurteknir skammtar af ambrisentani

höfðu engin áhrif á útsetningu fyrir cíklosporíni A og engin ástæða er til að aðlaga skammta fyrir cíklosporín A.

### Rífampisín

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

### Fosfódiesterasahemlar

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

### Önnur meðferð við lungnaháþrýstingi

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

### Getnaðarvarnarlyf til inntöku

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

### Warfarín

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

### Ketókónazól

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

### Áhrif ambrisentans á flutningskerfi framandi efna

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

Ambrisentan er hvarfefni fyrir Pgp-miðlað flæði.

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

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

### Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa einungis verið gerðar hjá fullorðnum.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Konur á barneignaraldri

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

### Meðganga

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

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

### Brjóstgjöf

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

### Frjósemi karla

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

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

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

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt á öryggi

Bjúgur á útlimum (37%) og höfuðverkur (28%) voru algengustu aukaverkanirnar sem komu fram með ambrisentani. Hærrí skammturinn (10 mg) tengdist hærri tíðni þessara aukaverkana og bjúgur á



útlimum hafði tilhneigingu til að vera alvarlegri hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára í skammtíma klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.4).

Alvarlegar aukaverkanir í tengslum við notkun ambrisentan eru m.a. blóðleysi (lækkun hemóglóbíns, lækkun blóðkornaskila) og eiturvefing á lifur.

Lækkun hemóglóbíns og blóðkornaskila (10%) hefur verið tengd við endópelínblokka, þ.m.t. ambrisentan. Flest þessara tilvika lækkunar sáust á fyrstu 4 vikum meðferðar og yfirleitt komst jafnvægi á hemóglóbín eftir það (sjá kafla 4.4).

Hækkun lifrarendíma (2%), lifrarskaði og sjálfsofnæmislifrabólga (þ.m.t. versnun undirliggjandi sjúkdóms) hefur komið fram í tengslum við ambrisentan (sjá kafla 4.4 og 5.1).

#### Tafla yfir aukaverkanir

Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Tíðni skammtaháðra aukaverkana er flokkuð miðað við hærri skammtinn af ambrisentani. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðleysi (lækkun hemóglóbíns, lækkun blóðkornaskila) <sup>1</sup>
Ónæmiskerfi	Algengar	Ofnæmisviðbrögð (t.d. ofnæmisjúgur, útbrot, kláði)
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur (þ.m.t. skútahöfuðverkur, mígreni) <sup>2</sup> , sundl
Augu	Algengar	Þokusýn, sjónskerðing
Eyru og vöndarhús	Algengar	Eyrnasuð <sup>3</sup>
	Sjaldgæfar	Skyndilegt heyrnarleysi <sup>3</sup>
Hjarta	Mjög algengar	Hjartsláttarónot
	Algengar	Hjartabilun <sup>4</sup>
Æðar	Mjög algengar	Roði <sup>5</sup>
	Algengar	Lágþrýstingur, yfirlið
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Mæði <sup>6</sup> , stífla í efri hluta öndunarvegar (t.d. í nefi og kinn- og ennisholum) <sup>7</sup> , nefkoksbólga <sup>7</sup>
	Algengar	Blóðnasir, nefbólga <sup>7</sup> , skútabólga <sup>7</sup>

Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði, niðurgangur, uppköst <sup>5</sup>
	Algengar	Kviðverkur, hægðatregða
Lifur og gall	Algengar	Hækkun lifrartransamínasa
	Sjaldgæfar	Lifrarskaði (sjá kafla 4.4), sjálfsofnæmislifrabólga (sjá kafla 4.4)
Húð og undirhúð	Algengar	Útbrot <sup>8</sup>
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Útlægur bjúgur, vökvasöfnun, verkur/óþægindi fyrir brjósti <sup>5</sup> , þreyta
	Algengar	Þróttleysi

<sup>1</sup> Sjá kaflann „Lýsing á völdum aukaverkunarum“.

<sup>2</sup> Tíðni höfuðverkjur virtist hærri með 10 mg af ambrisentani.

<sup>3</sup> Tilvik sáust einungis í klínískum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu og ambrisentani í samsetningu með tadalafili.

<sup>4</sup> Í flestum tilvikum sem tilkynnt voru tengdist hjartabilun vökvasöfnun.

<sup>5</sup> Tíðni sem kom fram í klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu og ambrisentani í samsetningu með tadalafili. Lægri tíðni kom fram við einlyfjameðferð með ambrisentani.

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

<sup>7</sup> Tíðni nefstíflu var skammtaháð meðan á meðferð með ambrisentani stóð.

<sup>8</sup> Útbrot fela í sér roðaútbrot, útbreidd útbrot, örðuútbrot og kláðaútbrot.

### Lýsing á völdum aukaverkunarum

#### Lækkað hemóglóbín

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

#### Börn

Öryggi ambrisentans hjá börnum með lungnaháþrýsting á aldrinum 8 ára til yngri en 18 ára var metið hjá 41 sjúklingi sem fékk meðferð með ambrisentan 2,5 mg eða 5 mg einu sinni á dag (lágskammtahópur) eða meðferð einu sinni á dag með ambrisentan 2,5 mg eða 5 mg sem var aukið í þrepum upp í 5 mg, 7,5 mg eða 10 mg á grundvelli líkamsþyngdar (háskammtahópur), eingöngu eða í samsettri meðferð með öðrum lyfjum við lungnaháþrýsting í 24 vikur í opinni rannsókn á stigi IIb. Öryggi var metið frekar í langtíma framhaldsrannsókn með þátttöku 38 af þessum 41 einstaklingi. Aukaverkanirnar sem komu fram og voru taldar tengjast ambrisentani voru í samræmi við þær sem komu fram í samanburðarrannsóknnum hjá fullorðnum sjúklingum, þar sem algengustu aukaverkanirnar voru höfuðverkur (15%, 6/41 einstaklingi í 24 vikur í opnu rannsókninni á stigi IIb og 8%, 3/38 einstaklingum í langtíma framhaldsrannsókninni) og nefstíflu (7%, 3/41 einstaklingi í 24 vikur í opnu rannsókninni á stigi IIb).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun

lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum tengdust stakir skammtar af 50 mg og 100 mg (5- til 10-faldur ráðlagður hámarksskammtur) höfuðverk, roða/hitakófi, sundli, ógleði og nefstíflu.

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

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

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

#### Verkunarháttur

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

Ambrisentan er ET<sub>A</sub>-blokki (u.þ.b. 4 000-falt sértækari fyrir ET<sub>A</sub> en fyrir ET<sub>B</sub>).

Ambrisentan er blokki á undirgerð ET<sub>A</sub>-viðtaka, sem aðallega eru staðsettir í frumum sléttra vöðva í æðum og hjartavöðvafrumum. Þetta hindrar endópelínmiðlaða virkjun boðefnakerfa innan frumna sem leiða til æðasamdráttar og fjölgun sléttra vöðvafrumna.

Gert er ráð fyrir að sértækni ambrisentans fyrir ET<sub>A</sub>-viðtaka fram yfir ET<sub>B</sub>-viðtaka viðhaldi ET<sub>B</sub>-viðtakamiðlaðri myndun æðavíkkandi efnanna köfnunarefnisoxíðs og prostasýklíns.

#### Verkun og öryggi

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

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

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

ARIES-1, var 51,4 m (95% öryggismörk: 26,6 til 76,2;  $p < 0,001$ ) eftir að leiðrétt hafði verið fyrir áhrifum lyfleysu.

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

Í ARIES-2, seinkaði ambrisentan (samsettur skammtahópur) marktækt klínískri versnun lungnaháprýstings borið saman við lyfleysu ( $p < 0,001$ ), áhættuhlutfallið sýndi 80% minnkun (95% öryggismörk: 47% til 92%). Mælikvarðinn fól í sér: dauðsföll, lungnaígræðslu, sjúkrahúsinnlögn vegna lungnaháprýstings, gáttaskilaopnun (atrial septostomy), öðru lyfi til meðferðar á lungnaháprýstingi bætt við og skilyrði fyrir að hætta fyrr. Tölfræðilega marktæk aukning ( $3,41 \pm 6,96$ ) fékkst í samsetta skammtahópnum á líkamsstarfshæfniskvarða SF-36 Health Survey, borið saman við lyfleysu ( $-0,20 \pm 8,14$ ,  $p = 0,005$ ). Meðferð með ambrisentani leiddi til tölfræðilega marktækra framfara á Borg Dyspnea-stuðli (BDI) eftir 12 vikur (lyfleysuleiðréttur BDI var  $-1,1$  (95% öryggismörk:  $-1,8$  til  $-0,4$ ;  $p = 0,019$ ; samsettur skammtahópur)).

#### Langtímaniðurstöður

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

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

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

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

#### Aðrar klínískar upplýsingar

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

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

Engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf ambrisentans eða síldenafils sáust við rannsókn á milliverkunum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, auk þess sem samsetningin þoldist vel. Fjöldi

sjúklinga sem fékk ambrisentan og síldenafil samhliða var 22 sjúklingar (5,7%) í ARIES-E og 17 sjúklingar (49%) í AMB222. Engin önnur atriði varðandi öryggi lyfsins komu upp hjá þessum sjúklingum.

#### *Verkun í samsettri meðferð með tadalafili*

Fjölsetra, tvíblind tilvikarannsókn með virkum samanburði sem var III. stigs niðurstöðurannsókn (AMB112565/AMBITION) var gerð til þess að meta upphafsáhrif samsetningarinnar ambrisentan og tadalafil miðað við einlyfjameðferð með annaðhvort ambrisentani eða tadalafili hjá 500 sjúklingum með lungnaháþrýsting sem höfðu ekki fengið meðferð áður og var slembiraðað samkvæmt 2:1:1, í sömu röð. Enginn sjúklingur fékk eingöngu lyfleysu. Aðalgreiningin var hópur sem fékk samsetta meðferð á móti sameinuðum hópum sem fengu einlyfjameðferð. Til stuðnings var einnig gerður samanburður á hópnum sem fékk samsetta meðferð á móti hvorum einlyfjahóp fyrir sig. Sjúklingar með verulegt blóðleysi, vökvasöfnun eða mjög sjaldgæfan sjúkdóm í sjónhimnu voru útilokaðir úr rannsókninni samkvæmt viðmiðum rannsakandans. Sjúklingar með gildi ALAT og ASAT >2-föld efri mörk eðlilegra gilda við upphaf voru einnig útilokaðir.

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

Meginendapunktur var þegar klínískur brestur kom fyrst fram, skilgreint sem:

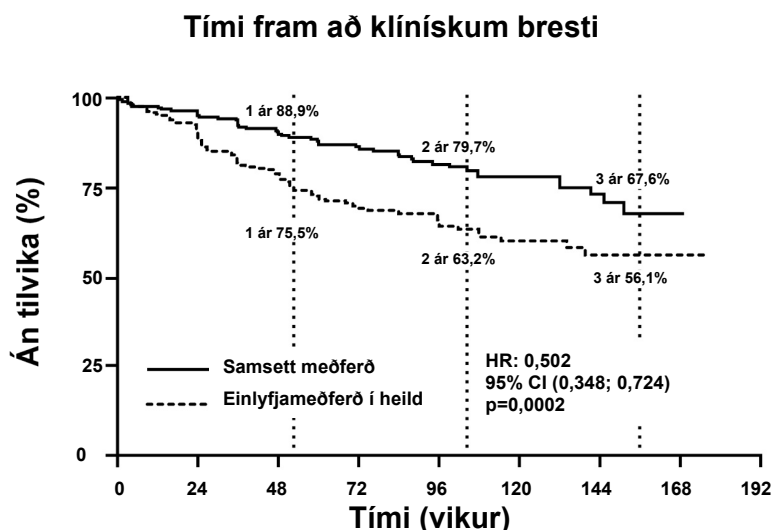
- dauðsfall eða
- sjúkrahúsinnlögn vegna versnandi lungnaháþrýstings
- sjúkdómsversnun
- ófullnægjandi langtíma klínísk svörun.

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

#### *Verkunarendapunktur*

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

Mynd 1



Fjöldi í áhættu:

Samsett:	253	229	186	145	106	71	34	4
Einlyfjameðferð í heild:	247	209	155	108	77	49	25	5

Tafla 1

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

Aukaendapunktur

Aukaendapunktur voru prófaðir:

Tafla 2

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

### Lungnatrefjun af óþekktum orsökum

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

### Börn

#### Rannsókn AMB112529

Öryggi og þolanleiki við notkun ambrisentans einu sinni á dag í 24 vikur var metið í opinni rannsókn án samanburðar hjá 41 barni með lungnaháþrýsting á aldrinum 8 til yngri en 18 ára (miðgildi aldurs: 13 ár). Orsakir lungnaháþrýstings voru óþekktar (n = 26; 63%), lungnaháþrýstingur var meðfæddur og viðvarandi þrátt fyrir skurðaðgerð (n = 11; 27%), ákominn vegna bandvefsjúkdóms (n = 1; 2%) eða ættgengur (n = 3; 7,3%). Af þeim 11 einstaklingum sem voru með meðfæddan hjartasjúkdóm voru 9 með sleglaskiptargalla (ventricular septal defects), 2 með gáttaskiptargalla (atrial septal defects) og 1 var með viðvarandi opna fósturslagrás (persistent patent ductus). Sjúklingarnir voru í starfshæfnisflokkum II (n = 32; 78% eða III (n = 9; 22%) samkvæmt WHO í upphafi meðferðar. Við inntöku í rannsóknina voru sjúklingarnir á lyfjum við lungnaháþrýstingi (flestir á fosfódiesterasa 5-hemli (PDE5-hemli) [n = 18; 44%], samsettri meðferð með PDE5-hemli og prostanóíði [n = 8; 20%]) eða einlyfjameðferð með prostanóíði [n = 1; 2%], og þeir héldu áfram á þeirri meðferð við lungnaháþrýstingi meðan á rannsókninni stóð. Sjúklingunum var skipt í tvo hópa: hóp sem fékk ambrisentan 2,5 mg eða 5 mg einu sinni á dag (lágan skammt, n = 21) og hóp sem fékk ambrisentan 2,5 mg eða 5 mg einu sinni á dag með títrun skammta upp í 5 mg, 7,5 mg, eða 10 mg á grundvelli líkamsþyngdar (hár skammtur, n = 20). Hjá alls 20 sjúklingum úr báðum skammtahópnum var skammtur stækkaður eftir 2 vikur á grundvelli klínískrar svörunar og þolanleika, 37 sjúklingar luku þátttöku í rannsókninni, 4 sjúklingar hættu í rannsókninni.

Ekki sást skammtaháð tilhneiging varðandi áhrif ambrisentans á æfingarþol (6 mínútna gönguvegaleingd), sem var aðalmælikvarði verkunar. Meðalbreyting frá upphafsgildi í viku 24 á niðurstöðum mælinga, sem gerðar voru á 6 mínútna gönguvegaleingd við upphafsgildi og í viku 24, var +55,14 m (95% CI: 4,32 til 105,95) hjá 18 sjúklingum í lágskammtahópnum og +26,25 m (95% CI: -4,59 til 57,09) hjá 18 sjúklingum í háskammtahópnum. Meðalbreyting frá upphafsgildi í viku 24 á niðurstöðum mælinga á 6 mínútna gönguvegaleingd hjá alls 36 sjúklingum (báðir skammtahóparnir sameinaðir) var +40,69 m (95% CI: 12,08 til 69,31). Þessar niðurstöður eru í samræmi við það sem kom fram hjá fullorðnum. Í viku 24 var ástand stöðugt (starfshæfniflokkur óbreyttur eða betri) hjá 95% sjúklinganna í lágskammtahópnum og 100% sjúklinganna í háskammtahópnum. Kaplan-Meier áætlun varðandi lifun án tilvika versnunar á lungnaháþrýstingi (dauðsfall [hvaða orsök sem er], lungnaígræðsla, eða innlögn vegna versnunar lungnaháþrýstings eða

versnun tengd lungnaháprýstingi) í viku 24 var 86% í lágskammtahópnum og 85% í háskammtahópnum.

Blóðflæði var metið hjá 5 sjúklingum (í lágskammtahópnum). Meðalaukning frá upphafsgildi á almennu flæði (cardiac index) var  $+0,94$  l/mín./m<sup>2</sup>, meðallækkun á meðalprýstingi í lungnaslagæð var  $-2,2$  mmHg, og meðallækkun á viðnámi í lungnaæðum (pulmonary vascular resistance (PVR)) var  $-277$  dyn s/cm<sup>5</sup> ( $-3,46$  mmHg/l/mín.).

Hjá börnum með lungnaháprýsting sem fengu ambrisentan í 24 vikur varð 31% lækkun frá upphafi á margfeldismeðaltali NT-pro-BNP í lágskammtahópnum (2,5 og 5 mg) og 28% lækkun í háskammtahópnum (5, 7,5 og 10 mg).

### Rannsókn AMB114588

Langtímaupplýsingar voru fengnar hjá 38 af 41 barni með lungnaháprýsting á aldrinum 8 til yngri en 18 ára sem fékk meðferð með ambrisentani í slembaðri rannsókn sem stóð yfir í 24 vikur. Flestir einstaklingar sem fluttust yfir í þessa langtímaframhaldsrannsókn voru með lungnaháprýsting af óþekktum toga eða ættgengan lungnaháprýsting (68%) samkvæmt upphafsgildi AMB112529. Meðaltími útsetningar ( $\pm$ staðalfrávik) fyrir meðferð með ambrisentani var u.þ.b.  $4,0 \pm 2,5$  ár (á bilinu: 3 mánuðir til 10,0 ár). Á opna framhaldstímabilinu gátu sjúklingarnir fengið viðbótarmeðferð með lyfjum við lungnaháprýstingi eftir því sem þörf krafði og hægt var að aðlaga skammtinn af ambrisentani í 2,5 mg skrefum. Alls fengu 66% sjúklinganna sem héldu áfram í framhaldsrannsókninni áfram sama skammt af ambrisentani og gefinn var í AMB112529.

Klínísk versnun var skilgreind sem dauðsfall (af hvaða orsök sem var), skráning á biðlista eftir lungnaígræðslu eða gáttaskilarofsáðgerð, eða versnun lungnaháprýstings sem leiddi til innlagnar á sjúkrahús, breyting á ambrisentan skammti, viðbót eða breyting á lyfjum við lungnaháprýstingi, hækkun á starfshæfniflokki WHO; 20% stytting á 6 mínútna gönguvegalengd eða teikn/einkenni hægri hjartabilunar. Á sama tímavarki voru alls 71% sjúklinga laus við versnun lungnaháprýstings en hjá 11 þátttakendum (29%) í öllum skammtahópnum fjórum kom fram klínísk versnun á lungnaháprýstingi samkvæmt a.m.k. einu viðmiði og 5 af 11 þátttakendum (45%) uppfylltu a.m.k. eitt viðmið hvað varðar klíniska versnun. Kaplan-Meier mat á lifun var 94,74% þremur árum eftir að meðferð hófst og 92,11% fjórum árum eftir að meðferð hófst.

Breytingar frá upphafi AMB112529 til loka framhaldsrannsóknarinnar sýndu meðalaukningu á 6 mínútna gönguvegalengd sem nam  $58,4 \pm 88$  metrum (17% framför samanborið við upphafsgildi) í öllum skammtahópnum.

Við upphaf þátttöku í rannsókn AMB114588 komu allir fjórir starfshæfniflokkar WHO (I, II, III og IV) fram hjá þátttakendum en hjá meira en helmingi þátttakenda var um að ræða flokk II (n = 22; 58%) og aðrir þátttakendur voru í flokki I (n = 9; 24%), flokki III (n = 6; 16%) eða flokki IV (n = 1; 3%). Breytingar frá upphafi AMB112529 til loka framhaldsrannsóknarinnar (N = 29) sýndu framför (45%) eða engar breytingar (55%) og enga afturför hvað varðar starfshæfniflokk WHO, auk meðal aukningar á 6 mínútna gönguvegalengd sem nam 17,0%.

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásog

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

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



## Dreifing

Ambrisentan er að verulegu leyti bundið próteinum í plasma. Próteinbinding ambrisentans í plasma, *in vitro*, var að meðaltali 98,8% og óháð þéttni á bilinu 0,2 – 20 mikróg/ml. Ambrisentan binst aðallega albúminu (96,5%) og í minna mæli alfa<sub>1</sub>-sýru-glýkópróteini.

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

## Umbrot

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

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

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

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

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

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

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

Áhrif endurtekinna skammta af cíklosporíni A (100-150 mg tvisvar á dag) á lyfjahvörf ambrisentans (5 mg einu sinni á dag) við jafnvægi og áhrif endurtekinna skammta af ambrisentani (5 mg einu sinni á dag) á lyfjahvörf cíklosporíns A (100 – 150 mg tvisvar á dag) við jafnvægi, voru rannsökuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.  $C_{max}$  og  $AUC(0-t)$  fyrir ambrisentan jukust (um 48% og 121%) við endurtekna skammta af cíklosporíni A. Á grundvelli þessara breytinga við gjöf samhliða cíklosporíni A skal takmarka skammtinn af ambrisentani hjá fullorðnum sjúklingum eða börnum sem vega  $\geq 50$  kg við 5 mg einu sinni á dag, hjá börnum sem vega  $\geq 20$  til  $< 50$  kg á að takmarka skammt við 2,5 mg einu sinni á dag (sjá kafla 4.2). Hins vegar hafði gjöf endurtekinna skammta af ambrisentani engin klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir cíklosporíni A og engin ástæða er til að aðlaga skammta fyrir cíklosporín A.

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

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

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

### Brotthvarf

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

### Sérstakir sjúklingahópar

#### Fullorðnir (kyn, aldur)

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

#### Börn

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf hjá börnum. Lyfjahvörf hafa verið rannsökuð í einni klínískri rannsókn á börnum á aldrinum 8 til yngri en 18 ára (AMB112529).

Eftir inntöku voru lyfjahvörf ambrisentans hjá börnum með lungnaháþrýsting á aldrinum 8 til yngri en 18 ára í meginatriðum í samræmi við lyfjahvörf hjá fullorðnum, þegar tekið var tillit til líkamsþyngdar. Samkvæmt líkani var útsetning hjá börnum við jafnvægi ( $AUCs$ ) fyrir lágu og háu skammtana í öllum þyngdarflokkum innan 5. og 95. hundraðshlutamarks af útsetningu sem fram hefur komið hjá fullorðnum við lága skammta (5 mg) eða háa skammta (10 mg), talið upp í sömu röð.

### Skert nýrnastarfsemi

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

### Skert lifrarstarfsemi

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

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hjá rottuungum sem var gefið ambrisentan til inntöku einu sinni á dag frá degi 7 til 26, 36 eða 62 (samsvarar nýburatímabili til síðari unglingsára hjá mönnum), eftir fæðingu, minnkaði þyngd heila (-3% til -8%) án þess að breytingar á byggingu eða taugaatferli ættu sér stað eftir að öndunarhljóð, öndunarstöðvun og súrefnisskortur kom fram. Þessi áhrif komu fram við AUC gildi sem er 1,8 til 7 falt hærra en fyrir útsetningu hjá börnum við 10 mg. Í annarri rannsókn minnkaði þyngd heila eingöngu við mjög stóran skammt og aðeins hjá karlrottum þegar 5 vikna rottur (samsvarar u.þ.b. 8 ára aldri hjá mönnum) voru meðhöndlaðar. Ekki er hægt að draga ályktanir af þessum forklínísku niðurstöðum um klínískt mikilvægi þeirra með tilliti til barna yngri en 8 ára.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat  
Örkristallaður sellulósi  
Natríumkroskarmellósi  
Magnesíumsterat

#### Filmuhúð

##### Volibris 2,5 mg filmuhúðaðar töflur

Pólývínýlalkóhól  
Talkúm  
Títantvíoxíð (E171)  
Makrógól  
Lesítín (soja) (E322)

##### Volibris 5 mg og 10 mg filmuhúðaðar töflur

Pólývínýlalkóhól  
Talkúm  
Títantvíoxíð (E171)  
Makrógól  
Lesítín (soja) (E322)  
Allúra-rautt litarefni (E129)

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

#### Volibris 2,5 mg filmuhúðaðar töflur

2 ár

#### Volibris 5 mg og 10 mg filmuhúðaðar töflur

5 ár

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

#### Volibris 2,5 mg filmuhúðaðar töflur

Ógegnisæ, hvít glös úr háþéttni pólýetýleni (HDPE) með barnaöryggisloki úr pólýprópýleni með hitainnsigliðu innra byrði úr pólýetýleni. Glösin innihalda 30 filmuhúðaðar töflur.

#### Volibris 5 mg og 10 mg filmuhúðaðar töflur

PVC/PVDC/ál-þynnupakkning.

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

#### Volibris 2,5 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/08/451/005

#### Volibris 5 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/08/451/001

EU/1/08/451/002

#### Volibris 10 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/08/451/003

EU/1/08/451/004

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. apríl 2008

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 14. janúar 2013

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

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

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

## **VIÐAUKI II**

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

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

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

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

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

### **• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

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

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

- Áminningarkort sjúklings

Áminningarkort sjúklings skal fela í sér eftirfarandi lykilatriði:

- að Volibris sé vansköpunarvaldandi hjá dýrum;
- að þungaðar konur megi ekki nota Volibris;
- að komur á barneignaraldri verði að nota örugga getnaðarvörn;
- nauðsyn þess að gera þungunarpróf mánaðarlega;



- nauðsyn þess að að fylgjast reglulega með lifrarstarfsemi vegna þess að Volibris getur valdið lifrarskaða.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI UMBÚÐIR**

**1. HEITI LYFS**

Volibris 2,5 mg filmuhúðaðar töflur  
ambrisentan

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 2,5 mg af ambrisentani

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur laktósa, lesitín (soja) (E322). Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

filmuhúðaðar töflur

30 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/08/451/005

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

volibris 2,5 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

**MÍÐI Á GLASI**

**1. HEITI LYFS**

Volibris 2,5 mg filmuhúðaðar töflur  
ambrisentan

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 2,5 mg af ambrisentani

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur laktósa, lesitín (soja) (E322). Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

filmuhúðaðar töflur

30 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/08/451/005

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI UMBÚÐIR**

**1. HEITI LYFS**

Volibris 5 mg filmhúðaðar töflur  
ambrisentan

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 5 mg af ambrisentani

**3. HJÁLPAFENI**

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

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

filmhúðaðar töflur

10 x 1 filmhúðuð tafla

30 x 1 filmhúðuð tafla

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**



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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/08/451/001 10 filmuhúðaðar töflur  
EU/1/08/451/002 30 filmuhúðaðar töflur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

volibris 5 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**Þynnur**

**1. HEITI LYFS**

Volibris 5 mg töflur  
ambrisentan

**2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
GSK (Ireland) Ltd

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI UMBÚÐIR

#### 1. HEITI LYFS

Volibris 10 mg filmuhúðaðar töflur  
ambrisentan

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 10 mg af ambrisentani

#### 3. HJÁLPAFENI

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

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

filmuhúðaðar töflur

10 x 1 filmuhúðuð tafla  
30 x 1 filmuhúðuð tafla

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/08/451/003 10 filmuhúðaðar töflur  
EU/1/08/451/004 30 filmuhúðaðar töflur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

volibris 10 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**Þynnur**

**1. HEITI LYFS**

Volibris 10 mg töflur  
ambrisentan

**2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
GSK (Ireland) Ltd.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**Volibris 2,5 mg filmuhúðaðar töflur**  
**Volibris 5 mg filmuhúðaðar töflur**  
**Volibris 10 mg filmuhúðaðar töflur**  
ambrisentan

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

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

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

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

### **1. Upplýsingar um Volibris og við hverju það er notað**

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

Það er notað til meðferðar á lungnaháþrýstingi hjá fullorðnum, unglimum og börnum á aldrinum 8 ára og eldri. Lungnaháþrýstingur er hár blóðþrýstingur í æðum (lungnaslagæðum) sem flytja blóð frá hjarta til lungna. Hjá fólki með lungnaháþrýsting verða þessar æðar þrengri þannig að erfiðara er fyrir hjartað að dæla blóði í gegnum þær. Þetta veldur því að fólk er þreytt, því sundlar og það er andstutt.

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

Volibris getur einnig verið notað ásamt öðrum lyfjum við lungnaháþrýstingi.

### **2. Áður en byrjað er að nota Volibris**

**Ekki nota Volibris:**

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

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitaðu ráða hjá læknum áður en þú notar þetta lyf:

- ef þú ert með lifrarkvilla
- ef þú ert blóðlaus (fækkun rauðra blóðkorna)

- ef þú ert með þrota á höndum, ökklum eða fótum af völdum vökva (bjúgur á útlimum)
- ef þú ert með lungnasjúkdóm þar sem æðarnar í lungunum eru stíflaðar (*teppusjúkdóm í lungnabláæðum*).

→ **Læknirinn mun ákveða** hvort Volibris hentar þér.

### **Þú þarft að fara reglulega í blóðrannsóknir**

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

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

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

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

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

Ef þú tekur eftir einhverju þessara einkenna:

→ **Láttu lækninn tafarlaust vita.**

### **Börn**

Gefið ekki lyfið börnum yngri en 8 ára, þar sem öryggi og verkun eru ekki þekkt hjá þessum aldurshópi.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Volibris**

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

Ef þú byrjar að taka **cíklósporín A** (lyf sem notað er eftir líffæraígræðslu eða við psoriasis) gæti læknirinn þurft að aðlaga skammtinn af Volibris.

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

Ef þú tekur önnur lyf við meðferð lungnaháþrýstingi (t.d. iloprost, epoprostenól, síldenafil) gæti læknirinn þurft að hafa eftirlit með þér.

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

### **Meðganga**

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

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

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



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

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

### **Brjóstagjöf**

Ekki er vitað hvort virka efnið í Volibris berst í brjóstamjólk.

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

### **Frjósemi**

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

### **Akstur og notkun véla**

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

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

### **Volibris inniheldur laktósa**

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

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

### **Volibris inniheldur sojalesítín**

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

### **Volibris 5 mg og 10 mg töflur innihalda litarefni sem kallast allúra-rautt (E129)**

Þetta getur valdið ofnæmisviðbrögðum (sjá kafla 4).

### **Volibris inniheldur natríum**

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

## **3. Hvernig nota á Volibris**

**Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um.** Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

### **Hversu mikið af Volibris á að taka**

#### **Fullorðnir**

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

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

### **Unglingar og börn á aldrinum 8 ára til yngri en 18 ára**

<b>Venjulegur upphafsskammtur af Volibris</b>	
Þyngd 35 kg eða meiri	Ein <b>5 mg</b> tafla, einu sinni á dag
Þyngd að minnsta kosti 20 kg, og minni en 35 kg	Ein <b>2,5 mg</b> tafla, einu sinni á dag

Læknirinn gæti ákveðið að auka skammtinn. Mikilvægt er að börn mæti í reglubundið eftirlit til læknisins þar sem aðlaga þarf skammt eftir því sem þau verða eldri eða þyngjast.

Ef lyfið er tekið samhliða cýklósporíni A er skammtur takmarkaður við 2,5 mg einu sinni á dag fyrir unglunga og börn sem veiga minna en 50 kg og við 5 mg einu sinni á dag ef þau veiga 50 kg eða meira.

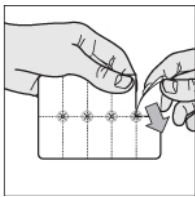
### Hvernig á að taka Volibris

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

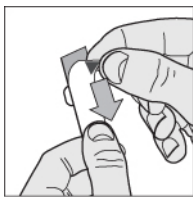
### Tafla tekin úr þynnupakkningu (eingöngu 5 mg og 10 mg töflur)

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

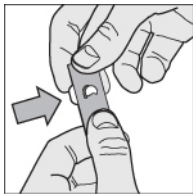
1. **Losaðu eina töflu frá:** rífdðu eftir riflínunni til að losa einn „vasa“ frá pakkningunni.



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



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



Volibris 2,5 mg töflur eru afgreiddar í glasi, ekki í þynnupakkningu

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

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

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

### Ef gleymist að taka Volibris

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

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

### Ef hætt er að nota Volibris

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

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

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

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

##### Alvarlegar aukaverkanir

**Segðu læknum frá því** ef þú verður vör/var við eitthvað af eftirfarandi:

##### Ofnæmisviðbrögð

Þetta er algeng aukaverkun sem getur komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10** einstaklingum. Þú gætir tekið eftir:

- útbrotum eða kláða og þrota (yfirleitt í andlitinu, vörum, tungu eða hálsi), sem getur valdið öndunar- eða kyngingarerfiðleikum.

##### Þroti (*bjúgur*), einkum á ökklum og fótum

Þetta er mjög algeng aukaverkun sem getur komið fyrir hjá **fleiri en 1 af hverjum 10** einstaklingum.

##### Hjartabilun

Þetta orsakast af því að hjartað dælir ekki nægilegu blóð. Þetta er algeng aukaverkun sem getur komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10** einstaklingum. Einkennin eru meðal annars:

- mæði
- gríðarleg þreyta
- þroti á ökklum og fótleggjum.

##### Fækkun rauðra blóðkorna (*blóðleysi*)

Þetta er mjög algeng aukaverkun sem getur komið fyrir hjá **fleiri en 1 af hverjum 10** einstaklingum. Stundum er þörf á blóðgjöf. Einkennin eru meðal annars:

- þreyta og máttleysi
- mæði
- almenn vanlíðan.

##### Lágur blóðþrýstingur (*lágþrýstingur*)

Þetta er algeng aukaverkun sem getur komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10** einstaklingum.

Einkennin eru meðal annars:

- yfirliðstilfinning.

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

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

##### Aðrar aukaverkanir

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá **fleiri en 1 af hverjum 10** einstaklingum)

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

- þreytutilfinning.

### Í samsettri meðferð með tadalafili (annað lyf við lungnaháþrýstingi)

Auk ofangreinds:

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

### Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

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

### Í samsettri meðferð með tadalafili

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

- suð fyrir eyrum.

### Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

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

### Í samsettri meðferð með tadalafili

- skyndilegt heyrnarleysi.

### Aukaverkanir hjá börnum og unglingum

Þær virðast vera svipaðar og þær sem taldar eru upp hér fyrir ofan sem koma fyrir hjá fullorðnum.

### Tilkynning aukaverkana

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

## 5. Hvernig geyma á Volibris

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á pakkingunni á eftir EXP.

Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

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

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Volibris inniheldur

Virka innihaldsefnið er ambrisentan.

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 2,5 mg, 5 mg eða 10 mg af ambrisentani.

#### *Varðandi 2,5 mg töflur:*

Önnur innihaldsefni eru: laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellulósi, natríumkroskarmellósi, magnesíumsterat, pólývínýlalkóhól, talkúm, títantvíoxíð (E171), makrógól og lesítín (soja) (E322).

#### *Varðandi 5 mg og 10 mg töflur:*

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

### Lýsing á útliti Volibris og pakkningastærðir

Volibris 2,5 mg filmuhúðuð tafla (tafla) er hvít, 7 mm kringlótt, kúpt, tafla með „GS“ greypt í aðra hliðina og „K11“ í hina hliðina.

Volibris 5 mg filmuhúðuð tafla (tafla) er fölbleik, 6,6 mm ferningslaga, kúpt tafla með „GS“ greypt í aðra hliðina og „K2C“ í hina.

Volibris 10 mg filmuhúðuð tafla (tafla) er sterkbleik, 9,8 mm × 4,9 mm sporöskjulaga, kúpt tafla með „GS“ greypt í aðra hliðina og „KE3“ í hina.

Volibris fæst sem 2,5 mg filmuhúðaðar töflur í glasi. Hvert glas inniheldur 30 töflur.

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 370 80000334

#### **България**

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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: + 34 902 202 700  
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

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB

Tηλ: + 357 80070017

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

**Latvija**  
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 371 80205045

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

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

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