

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ambrisentan Viatris 5 mg potahované tablety
Ambrisentan Viatris 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ambrisentan Viatris 5 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje 5 mg ambrisentanu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje přibližně 26 mg laktosy a přibližně 10 mikrogramů hlinitého laku červeně Allura AC.

Ambrisentan Viatris 10 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje 10 mg ambrisentanu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje přibližně 52 mg laktosy a přibližně 20 mikrogramů hlinitého laku červeně Allura AC.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Ambrisentan Viatris 5 mg potahované tablety

Růžová, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta s vyraženým „M“ na jedné straně a „AN“ na druhé straně a o průměru přibližně 5,7 mm.

Ambrisentan Viatris 10 mg potahované tablety

Růžová, bikonvexní potahovaná tableta ve tvaru tobolky, s vyraženým „M“ na jedné straně a „AN1“ na druhé straně, přibližně 9,9 mm dlouhá a 4,8 mm široká.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ambrisentan Viatris je indikován k léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH) II. až III. funkční třídy (FC) dle klasifikace WHO u dospělých pacientů včetně použití v kombinované terapii (viz bod 5.1). Účinnost byla prokázána u idiopatické PAH (IPAH) a PAH spojené s onemocněním pojivové tkáně.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena lékařem, který má zkušenosti s léčbou PAH.

Dávkování

Ambrisentan v monoterapii

Ambrisentan Viatris se užívá perorálně v počáteční dávce 5 mg jedenkrát denně a dávka může být zvýšena na 10 mg denně v závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti.

Ambrisentan v kombinaci s tadalafillem

Při užívání v kombinaci s tadalafillem má být Ambrisentan Viatris titrován do dávky 10 mg jednou denně.

Ve studii AMBITION pacienti užívali 5 mg ambrisentanu denně po dobu prvních 8 týdnů před zvýšením až na 10 mg, v závislosti na snášenlivosti (viz bod 5.1). Při užívání v kombinaci s tadalafillem, pacienti začínali s 5 mg ambrisentanu a 20 mg tadalafilu. V závislosti na snášenlivosti byla dávka tadalafilu zvýšena po 4 týdnech na 40 mg a dávka ambrisentanu byla zvýšena po 8 týdnech na 10 mg. Tohoto dosáhlo více než 90 % pacientů. Dávky také mohou být sníženy v závislosti na snášenlivosti.

Na základě omezených údajů lze usuzovat, že náhlé přerušení léčby ambrisentanem není spojeno s opětovným zhoršením PAH.

Ambrisentan v kombinaci s cyklosporinem A

Pokud je u dospělých ambrisentan podáván společně s cyklosporinem A, má být jeho dávka omezena na 5 mg jednou denně a pacient má být pečlivě monitorován (viz body 4.5 a 5.2).

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů nad 65 let věku není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2). U jedinců s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) jsou s podáváním ambrisentanu jen omezené zkušenosti; proto u této skupiny pacientů musí být léčba zahajována s opatrností a zvláštní opatrnost je nezbytná zejména při zvýšení dávky ambrisentanu na 10 mg.

Pacienti s poruchou funkce jater

Ambrisentan nebyl hodnocen u jedinců s poruchou funkce jater (s cirhózou nebo bez cirhózy). Vzhledem k tomu, že hlavní metabolickou cestou ambrisentanu je glukuronidace a oxidace s následným vylučováním žlučí, lze předpokládat, že jaterní poškození může zvýšit expozici ($C_{\max}$ a AUC) ambrisentanu. Léčba ambrisentanem se nesmí zahajovat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebo s klinicky významně zvýšenými hodnotami jaterních aminotransferáz (více než trojnásobek horního limitu normálních hodnot ($> 3 \times \text{ULN}$); viz body 4.3 a 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost ambrisentanu u dětí a dospívajících do 18 let věku nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje (údaje dostupné pro juvenilní zvířata viz bod 5.3).

Způsob podání

Přípravek Ambrisentan Viatris je určen k perorálnímu podání. Doporučuje se užívat tablety celé, nalačno nebo s jídlem. Doporučuje se, aby tableta nebyla dělena, drcena ani žvýkána.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Těhotenství (viz bod 4.6).

Ženy v reprodukčním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci (viz body 4.4 a 4.6).

Kojení (viz bod 4.6).

Těžká porucha funkce jater (s cirhózou nebo bez cirhózy) (viz bod 4.2).

Výchozí hodnoty jaterních aminotransferáz (aspartátaminotransferázy (AST) a/nebo alaninaminotransferázy (ALT)) $> 3 \times \text{ULN}$ (viz body 4.2 a 4.4).

Idiopatická plicní fibróza (IPF) se sekundární plicní hypertenzí nebo bez ní (viz bod 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Ambrisentan nebyl hodnocen u dostatečného množství pacientů, aby bylo možno určit poměr prospěchu/rizika u pacientů s PAH I. funkční třídy dle klasifikace WHO.

U pacientů s PAH IV. funkční třídy dle klasifikace WHO nebyla účinnost ambrisentanu v monoterapii hodnocena. Při zhoršení klinického stavu má být zvážena léčba, která se doporučuje při těžkém stadiu tohoto onemocnění (např. epoprostenol).

Jaterní funkce

S PAH bývají spojeny poruchy jaterních funkcí. Při léčbě ambrisentanem byly zaznamenány případy odpovídající autoimunitní hepatitidě, včetně možné exacerbace již existující autoimunitní hepatitidy, poškození jater a zvýšené hodnoty jaterních enzymů vznikající v možné souvislosti s léčbou (viz body 4.8 a 5.1). Před zahájením léčby ambrisentanem proto mají být posouzeny jaterní aminotransferázy (ALT a AST) a léčba nesmí být zahájena u pacientů s výchozími hodnotami ALT a/nebo AST $> 3 \times \text{ULN}$ (viz bod 4.3).

Pacienti mají být sledováni s ohledem na příznaky poškození jater a doporučuje se monitorovat hodnoty ALT a AST každý měsíc. Pokud dojde u pacienta k rozvoji přetrvávajícího, nejasného, klinicky významného zvýšení hodnot ALT a/nebo AST nebo je-li zvýšení hodnot ALT a/nebo AST spojeno se známkami nebo příznaky jaterního poškození (např. žloutenka), má být terapie ambrisentanem přerušena.

U pacientů bez klinických příznaků jaterního poškození nebo žloutenky může být po úpravě hodnot jaterních enzymů zváženo opětovné zahájení léčby ambrisentanem. Doporučuje se konzultace s hepatologem.

Koncentrace hemoglobinu

Při léčbě antagonisty receptorů pro endotelin (ERA), včetně ambrisentanu, byly zaznamenány snížené koncentrace hemoglobinu a snížení hematokritu. K tomuto snížení došlo většinou v průběhu prvních 4 týdnů léčby a později se hodnoty hemoglobinu obvykle stabilizovaly. Střední snížení koncentrace hemoglobinu od výchozích hodnot (v rozmezí od 0,9 do 1,2 g/dl) přetrvávalo po dobu až 4 let během léčby ambrisentanem v dlouhodobém otevřeném rozšíření pivotních klinických studií fáze 3. V období po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy anémie vyžadující krevní transfuzi (viz bod 4.8).

U pacientů s klinicky významnou anémií se zahájení léčby ambrisentanem nedoporučuje. Doporučuje se, aby byly v průběhu léčby ambrisentanem hodnoty hemoglobinu a/nebo hematokritu monitorovány,

např. v 1. měsíci, ve 3. měsíci a dále v pravidelných intervalech v souladu s klinickou praxí. Pokud je zaznamenán klinicky významný pokles hemoglobinu nebo hematokritu a jiné příčiny tohoto poklesu jsou vyloučeny, mělo by být zváženo snížení dávky nebo přerušení léčby. Výskyt anémie se zvýšil, když byl ambrisentan podáván v kombinaci s tadalafil (frekvence výskytu nežádoucích účinků 15 %) v porovnání s výskytem anémie, kdy byly ambrisentan a tadalafil podávány samostatně jako monoterapie (7 % a 11 %).

Retence tekutin

Při užívání antagonistů receptorů pro endotelin (ERA), včetně ambrisentanu, byl zaznamenán periferní edém. Periferní edém zaznamenaný v klinických studiích s ambrisentanem byl ve většině případů mírný až středně závažný, je však možné, že se vyskytoval častěji a že byl závažnější u pacientů ≥ 65 let. Periferní edém byl hlášen častěji při užívání dávky 10 mg ambrisentanu v krátkodobých klinických studiích (viz bod 4.8).

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy retence tekutin, ke kterým došlo během několika týdnů po zahájení léčby ambrisentanem. V některých případech bylo k obnovení rovnováhy tekutin nebo u dekompenzovaného srdečního selhání nutné podání diuretik nebo hospitalizace. Pokud je u pacientů zaznamenána již existující zvýšená retence tekutin, je třeba ji vhodným způsobem řešit ještě před zahájením léčby ambrisentanem.

Dojde-li během léčby ambrisentanem k rozvoji klinicky významné retence tekutin (s nárůstem tělesné hmotnosti nebo bez něj), je nutno posoudit příčinu tohoto stavu, kterou může být léčba ambrisentanem nebo již existující srdeční selhávání, a je třeba zvážit možnost eventuální specifické léčby nebo přerušení léčby ambrisentanem. Výskyt periferního edému se zvýšil, když byl ambrisentan podáván v kombinaci s tadalafil (frekvence výskytu nežádoucích účinků 45 %), v porovnání s výskytem periferního edému, kdy byly ambrisentan a tadalafil podávány jako monoterapie (38 % a 28 %). Výskyt periferního edému byl nejvyšší během prvního měsíce po zahájení léčby.

Ženy v reprodukčním věku

Léčba přípravkem Ambrisentan Viatris může být u žen ve fertilním věku zahájena pouze v případě, že je výsledek jejich těhotenského testu provedeného před zahájením léčby negativní, a pouze při používání účinné antikoncepce. V případě pochybností, jakou antikoncepci doporučit konkrétní pacientce, by měla být zvážena konzultace s gynekologem. V průběhu léčby ambrisentanem se doporučuje provádět jednou měsíčně těhotenské testy (viz body 4.3 a 4.6).

Plicní venookluzivní nemoc

U pacientů s plicní venookluzivní nemocí byly při užívání vazodilatačních léčivých přípravků, jako jsou například ERA, hlášeny případy vzniku edému plic. Tudíž dojde-li při léčbě ambrisentanem u pacientů s PAH ke vzniku akutního edému plic, musí být zvažována možnost přítomnosti venookluzivní nemoci.

Současné podávání s jinými léčivými přípravky

Pacienti, kterým je podáván ambrisentan, musí být po zahájení léčby rifampicinem pečlivě sledováni (viz body 4.5 a 5.2).

Pomocné látky

Laktóza

Ambrisentan Viatris obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Hlinitý lak červeně Allura AC

Ambrisentan Viatris obsahuje azobarvivo hlinitý lak červeně Allura AC (E129), které může vyvolat alergickou reakci.

Sodík

Ambrisentan Viatris obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ambrisentan neinhibuje ani neindukuje enzymy I. fáze nebo II. fáze metabolické přeměny léčiva v klinicky významných koncentracích v předklinických studiích *in vitro* a *in vivo*. Z této skutečnosti lze usuzovat na nízký potenciál ambrisentanu k ovlivnění profilu léčivých přípravků metabolizovaných touto cestou.

Možná indukce aktivity CYP3A4 způsobená ambrisentanem byla hodnocena u zdravých dobrovolníků. Výsledky tohoto hodnocení nenasvědčují tomu, že by měl ambrisentan indukční účinek na izoenzym CYP3A4.

Cyklosporin A

Společné podávání ambrisentanu a cyklosporinu A u zdravých dobrovolníků vedlo v rovnovážném stavu ke dvojnásobnému zvýšení expozice ambrisentanu. To může být v důsledku cyklosporinem A způsobené inhibice transportérů a metabolických enzymů zahrnutých do farmakokinetiky ambrisentanu. Proto dávka ambrisentanu má být omezena na 5 mg jednou denně, pokud je podáván společně s cyklosporinem A (viz bod 4.2). Mnohočetné dávky ambrisentanu neměly na expozici cyklosporinu A vliv, a proto není úprava dávky cyklosporinu A nutná.

Rifampicin

Současné podávání rifampicinu (inhibitor transportního proteinu pro organické anionty [OATP], silný induktor CYP3A a 2C19 a induktor P-gp a uridindifosfát glukuronosyltransferáz [UGT]) s ambrisentanem bylo spojeno s přechodným (přibližně dvojnásobným) zvýšením expozice ambrisentanu po počátečních dávkách podaných zdravým dobrovolníkům. Do osmého dne se však hladina upravila a podávání rifampicinu v ustáleném stavu nemělo žádný klinicky relevantní vliv na expozici ambrisentanu. Pacienti, kterým je podáván ambrisentan, musí být po zahájení léčby rifampicinem pečlivě sledováni (viz body 4.5 a 5.2).

Inhibitory fosfodiesterázy

Současné podávání ambrisentanu s inhibitory fosfodiesterázy, a to se sildenafilem nebo tadalafillem (obě látky jsou substráty pro CYP3A4) zdravým dobrovolníkům nemělo významný vliv na farmakokinetiku inhibitorů fosfodiesterázy nebo ambrisentanu (viz bod 5.2).

Další cílená léčba PAH

Účinnost a bezpečnost ambrisentanu při současné další léčbě PAH (např. prostanoidy a stimulatory rozpustné guanylátcyklázy) nebyly v kontrolovaných klinických studiích u pacientů s PAH specificky hodnoceny (viz bod 5.1). Žádné specifické lékové interakce se stimulatory rozpustné guanylátcyklázy nebo prostanoidy se neočekávají na základě známých dat o biotransformaci (viz bod 5.2). Nicméně, studie specifických lékových interakcí s těmito účinnými látkami nebyly provedeny. Proto se při současném užívání těchto léčiv doporučuje postupovat s opatrností.

Perorální antikoncepce

V klinické studii se zdravými dobrovolníky neovlivnilo podávání ambrisentanu v dávce 10 mg jedenkrát denně v ustáleném stavu významně farmakokinetiku složek kombinované perorální

antikoncepce – ethinylestradiolu a norethisteronu – po jednorázovém podání (viz bod 5.2). Na základě této farmakokinetické studie se nepředpokládá, že by ambrisentan významně ovlivňoval expozici antikoncepčním přípravkům s obsahem estrogeneru nebo progestinu.

Warfarin

Ve studii se zdravými dobrovolníky neměl ambrisentan žádný vliv na farmakokinetiku warfarinu v ustáleném stavu ani na antikoagulační aktivitu warfarinu (viz bod 5.2). Podobně warfarin neměl klinicky signifikantní vliv na farmakokinetiku ambrisentanu. Navíc u pacientů neměl ambrisentan celkově žádný vliv na týdenní dávku antikoagulačních typů warfarinu, protrombinový čas (PT) ani na mezinárodní normalizovaný poměr (INR).

Ketokonazol

Podávání ketokonazolu (silného inhibitoru CYP3A4) v rovnovážném stavu nevedlo ke klinicky významnému zvýšení expozice ambrisentanu (viz bod 5.2).

Vliv ambrisentanu na xenobiotické transportéry

In vitro ambrisentan při klinicky relevantních koncentracích u lidí neinhibuje transportéry, včetně P-glykoproteinu (Pgp), proteinu resistance karcinomu prsu (BCRP), izoformy 2 proteinu mnohočetné lékové rezistence (MRP2), exportní pumpu žlučových kyselin (BSEP), polypeptidy transportující organické ionty (OATP1B1 and OATP1B3) a na sodíku závislý kotransportér taurocholátu sodného (NTCP).

Ambrisentan je substrátem pro eflux zprostředkovaný Pgp.

In vitro studie prováděné na potkaních hepatocytech taktéž prokázaly, že ambrisentan neindukuje expresi proteinů Pgp, BSEP ani MRP2.

Podávání ambrisentanu nemělo v ustáleném stavu žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku digoxinu (substrátu Pgp) po jeho jednorázovém podání (viz bod 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Léčba ambrisentanem může být u žen ve fertilním věku zahájena pouze v případě, že je výsledek jejich těhotenského testu provedeného před zahájením léčby negativní a pouze při používání účinné antikoncepce. V průběhu léčby ambrisentanem se doporučuje provádět jednou měsíčně těhotenské testy.

Těhotenství

Ambrisentan je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). Ve studiích na zvířatech byla prokázána teratogenita ambrisentanu. S podáváním u lidí nejsou žádné zkušenosti.

Ženy užívající ambrisentan musí být upozorněny na riziko poškození plodu a pokud dojde k otěhotnění, musí být zahájena alternativní léčba (viz body 4.3, 4.4 a 5.3).

Kojení

Není známo, zda je ambrisentan vylučován do lidského mateřského mléka. Vylučování ambrisentanu do mléka nebylo u zvířat hodnoceno. Z tohoto důvodu je u pacientek užívajících ambrisentan kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita u mužů

Dlouhodobé podávání antagonistů receptorů pro endotelin (včetně ambrisentanu) u samců laboratorních zvířat bylo spojeno s rozvojem tubulární atrofie varlat (viz bod 5.3). Ačkoli nebyl ve studii ARIES-E nalezen žádný zřejmý důkaz škodlivého vlivu dlouhodobé expozice ambrisentanu na počet spermií, chronické podávání ambrisentanu bylo spojováno se změnami markerů spermatogeneze. Bylo pozorováno snížení plazmatických koncentrací inhibinu B a zvýšení plazmatických koncentrací FSH. Vliv na fertilitu u mužů není znám, ale narušení spermatogeneze nelze vyloučit. V klinických studiích nebylo dlouhodobé užívání ambrisentanu spojeno se změnami plazmatických hladin testosteronu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ambrisentan má mírný nebo středně významný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při zvažování schopnosti pacienta provádět činnosti, které vyžadují rozhodovací, motorické a kognitivní schopnosti je třeba vzít v úvahu klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků ambrisentanu (jako je hypotenze, závrať, astenie a únava) (viz bod 4.8). Pacienti mají být před řízením a obsluhou strojů upozorněni, jak je může ambrisentan ovlivnit.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky v souvislosti s léčbou ambrisentanem byly periferní edém (37 %) a bolest hlavy (28 %). Vyšší dávky (10 mg) byly spojovány s vyšší incidencí těchto nežádoucích účinků a periferní edém měl u pacientů nad 65 let věku závažnější projev v krátkodobých klinických studiích (viz bod 4.4).

Mezi závažné nežádoucí účinky spojené s užíváním ambrisentanu patří anemie (pokles hemoglobinu, pokles hematokritu) a hepatotoxicita.

Při léčbě antagonisty receptorů pro endotelin (ERA), včetně ambrisentanu, byly zaznamenány snížené koncentrace hemoglobinu a snížení hematokritu (10 %). K tomuto snížení došlo většinou v průběhu prvních 4 týdnů léčby a později se hodnoty hemoglobinu obvykle stabilizovaly (viz bod 4.4).

Při léčbě ambrisentanem byly zaznamenány případy zvýšené hodnoty jaterních enzymů (2 %), poškození jater a autoimunitní hepatitidy (včetně exacerbace již existujícího onemocnění) (viz body 4.4 a 5.1).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Skupiny četností jsou definovány následujícím způsobem: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). U nežádoucích účinků závislých na dávce je uváděna skupina četností odpovídající vyšší dávce ambrisentanu. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánového systému	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Anemie (pokles hemoglobinu, pokles hematokritu) ¹
Poruchy imunitního systému	Časté	Hypersenzitivní reakce (např. angioedém, vyrážka, pruritus)
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy (včetně bolesti sinusů, migrény) ² , závrať
Poruchy oka	Časté	Rozmazané vidění, poruchy zraku

Třída orgánového systému	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Tinitus ³
	Méně časté	Náhlá ztráta sluchu ³
Srdeční poruchy	Velmi časté	Palpitace
	Časté	Srdeční selhání ⁴
Cévní poruchy	Velmi časté	Návaly horka/zrudnutí ⁵
	Časté	Hypotenze, synkopa
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Dyspnoe ⁶ , kongesce horních cest dýchacích (včetně nosu a vedlejších nosních dutin) ⁷ , nazofaryngitida ⁷
	Časté	Epistaxe, rinitida ⁷ , sinusitida ⁷
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea, průjem, zvracení ⁵
	Časté	Bolest břicha, zácpa
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Zvýšení hladin jaterních aminotransferáz
	Méně časté	Poškození jater (viz bod 4.4), autoimunitní hepatitida (viz bod 4.4)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka ⁸
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Periferní otok, retence tekutin, bolest/hrudní diskomfort ⁵ , únava
	Časté	Astenie

¹ Viz bod „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

² Bolest hlavy se objevují častěji při užívání ambrisentanu v dávce 10 mg.

³ Výskyt byl pozorován pouze v placebem kontrolované klinické studii hodnotící podávání ambrisentanu v kombinaci s tadalafillem.

⁴ Většina hlášených případů srdečního selhání byla spojena s retencí tekutin.

⁵ Uváděné frekvence výskytu byly pozorovány v placebem kontrolované klinické studii hodnotící podávání ambrisentanu v kombinaci s tadalafillem. Při monoterapii ambrisentanem byl pozorován nižší výskyt.

⁶ Krátce po zahájení léčby ambrisentanem byly hlášeny případy zhoršení dyspnoe nejasné etiologie.

⁷ Incidence nazální kongesce byla v průběhu léčby ambrisentanem závislá na dávce.

⁸ Vyrážka včetně erytematózní vyrážky, generalizované vyrážky, papulární vyrážky a svědivé vyrážky.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Snížení hodnot hemoglobinu

V období po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy anémie, které vyžadovaly podání krevní transfuze (viz bod 4.4). Snížení hodnot hemoglobinu (anémie) bylo častější při užívání ambrisentanu v dávce 10 mg. Ve 12týdenních placebem kontrolovaných klinických studiích fáze 3 došlo ve skupině pacientů užívající ambrisentan ke snížení průměrných koncentrací hemoglobinu a toto snížení bylo zaznamenáno již ve 4. týdnu léčby (snížení o 0,83 g/dl). Průměrné změny oproti výchozímu stavu se stabilizovaly v průběhu následujících 8 týdnů. Celkem u 17 pacientů (6,5 %) ve skupině léčené ambrisentanem došlo ke snížení hemoglobinu o ≥ 15 % ve srovnání s výchozími hodnotami, což byl pokles pod dolní hranici normálních hodnot.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

U zdravých dobrovolníků bylo užití jednorázové dávky 50 mg a 100 mg (5–10násobek maximální doporučené dávky) doprovázeno bolestí hlavy, návaly horka / zrudnutím, závratí, nauzeou a zduřením nosní sliznice.

Vzhledem k mechanismu účinku by předávkování ambrisentanem mohlo vést k hypotenzi (viz bod 5.3). Při výrazné hypotenzi může být nezbytná aktivní kardiovaskulární podpora. Specifické antidotum není známo.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihypertenziva, jiná antihypertenziva, ATC kód: C02KX02

Mechanismus účinku

Ambrisentan je perorálně účinný antagonist receptorů pro endotelin (ERA) s afinitou k endotelinovému receptoru typu A (ET_A) patřící do třídy kyseliny propionové. Endotelin hraje významnou roli v patofyziologii PAH.

Ambrisentan je antagonist ET_A (přibližně 4 000× selektivnější pro receptory typu ET_A v porovnání s ET_B).

Ambrisentan blokuje subtyp endotelinového receptoru typu ET_A, který se nachází zejména v hladké svalovině cév a v srdečních myocytech. Tím zabraňuje endotelinem zprostředkované aktivaci systému druhého posla, která vede k vazokonstrikci a proliferaci buněk hladkého svalstva.

V důsledku vyšší afinity ambrisentanu k receptorům ET_A než k ET_B se předpokládá zachování tvorby vazodilatačně působícího oxidu dusnatého a prostacyklinu, která je zprostředkována receptory ET_B.

Klinická účinnost a bezpečnost

Byly provedeny dvě randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované pilotní studie fáze III (ARIES-1 a 2). Ve studii ARIES-1, které se účastnilo 201 pacientů, byl porovnáván ambrisentan v dávce 10 mg a 5 mg s placebem. Ve studii ARIES-2, které se účastnilo 192 pacientů, byl porovnáván ambrisentan v dávce 5 mg a 2,5 mg s placebem. V obou studiích byl ambrisentan přidáván k podpůrné/původní léčbě, která mohla zahrnovat kombinaci digoxinu, antikoagulancií, diuretik, kyslíku a vazodilatancií (blokátory kalciového kanálu, ACE-inhibitory). Pacienti účastnící se studií měli IPAH nebo PAH spojenou s onemocněním pojivové tkáně (PAH-CTD). Většina pacientů měla příznaky II. stupně (38,4 %) nebo III. stupně (55,0 %) WHO funkční klasifikace. Pacienti s preexistujícím jaterním onemocněním (cirhóza nebo klinicky významně zvýšené hodnoty aminotransferáz) a pacienti užívající jinou cílenou léčbu PAH (např. prostanoidy) byli ze studie vyloučeni. Hemodynamické parametry nebyly v těchto studiích hodnoceny.

Primárním cílovým parametrem účinnosti definovaným pro fázi 3 klinických studií bylo zlepšení zátěžové kapacity, které bylo hodnoceno jako změna vzdálenosti 6minutové chůze (6MWD) měřené ve 12. týdnu oproti stavu před léčbou. V obou studiích vedla léčba ambrisentanem ve všech podávaných dávkách k významnému zlepšení 6MWD.

Zlepšení průměrné 6MWD upravené k placebovému účinku při užívání dávky 5 mg činilo ve 12. týdnu ve srovnání s výchozí hodnotou 30,6 m (95% IS: 2,9 až 58,3; p = 0,008) ve studii ARIES-1 a 59,4 m (95% IS: 29,6 až 89,3; p < 0,001) ve studii ARIES-2. Zlepšení průměrné 6MWD upravené k placebovému účinku při užívání dávky 10 mg činilo ve studii ARIES-1 51,4 m (95% IS: 26,6 až 76,2; p < 0,001).

Byla též provedena předem specifikovaná kombinovaná analýza výsledků studií fáze III (ARIES-C). Zlepšení průměrné 6MWD upravené k placebovému účinku činilo při užívání dávky 5 mg 44,6 m (95% IS: 24,3 až 64,9; $p < 0,001$) a při užívání dávky 10 mg 52,5 m (95% IS: 28,8 až 76,2; $p < 0,001$).

Ve studii ARIES-2 ambrisentan (ve skupině s kombinovanou dávkou) významně prodloužil dobu do klinického zhoršení PAH ve srovnání s placebem ($p < 0,001$), došlo k 80% snížení rizika výskytu (95% IS: 47 % až 92 %) sledovaných faktorů. Hodnocení zahrnovalo: úmrtí, transplantaci plic, hospitalizaci pro PAH, atriální septostomii, přidání další medikace k léčbě PAH a kritéria pro předčasné ukončení léčby. Ve skupině s kombinovanou dávkou bylo ve srovnání s placebem pozorováno statisticky významné zlepšení ($3,41 \pm 6,96$) fyzických funkcí hodnocených podle stupnice „SF-36 Health Survey“ ($-0,20 \pm 8,14$; $p = 0,005$). Léčba ambrisentanem vedla ke statisticky významnému zlepšení indexu BDI („Borg Dyspnoe Index“) ve 12. týdnu [BDI upravený k placebovému účinku $-1,1$ (95 % IS: $-1,8$ až $-0,4$; $p = 0,019$; skupina s kombinovanou dávkou)].

Údaje z dlouhodobých klinických studií

Pacienti, kteří se účastnili studií ARIES-1 a 2, byli způsobilí účastnit se dlouhodobé otevřené rozšířené studie ARIES-E ($n = 383$). Kombinovaná střední expozice léčivému přípravku byla přibližně 145 ± 80 týdnů a maximální expozice byla přibližně 295 týdnů. Hlavním primárním cílovým parametrem studie byla incidence a závažnost nežádoucích účinků souvisejících s dlouhodobou expozicí ambrisentanu, včetně sérových jaterních testů. Nálezy týkající se bezpečnosti pozorované při dlouhodobé expozici ambrisentanu v této studii byly obecně shodné s nálezy pozorovanými ve 12týdenních placebem kontrolovaných studiích.

Pozorovaná pravděpodobnost přežívání u subjektů léčených ambrisentanem (skupina s kombinovanou dávkou ambrisentanu) byla 93 % po 1 roce léčby, 85 % po 2 letech a 79 % po 3 letech léčby.

V otevřené studii (AMB222) byl ambrisentan hodnocen u 36 pacientů a cílem studie bylo posouzení incidence zvýšených koncentrací aminotransferáz v séru u pacientů, u kterých došlo k předchozímu přerušení léčby jinými antagonisty receptorů pro endotelin z důvodu zvýšení koncentrací aminotransferáz. Během průměrné doby 53 týdnů léčby ambrisentanem nebylo u žádného z pacientů zaznamenáno zvýšení sérových koncentrací ALT $> 3 \times$ ULN, které by vyžadovalo trvalé ukončení léčby. U padesáti procent pacientů došlo během této doby ke zvýšení dávky ambrisentanu z 5 mg na 10 mg.

Kumulativní incidence zvýšených sérových koncentrací aminotransferáz $> 3 \times$ ULN ve všech studiích fáze 2 a 3 (včetně příslušné otevřené rozšířené studie) činila 17 subjektů ze 483 při průměrné délce expozice 79,5 týdnů. To odpovídá četnosti 2,3 příhody na 100 pacientoroků expozice ambrisentanu. V otevřené dlouhodobé rozšířené studii ARIES-E bylo u pacientů léčených ambrisentanem dvouleté riziko rozvoje elevací sérových aminotransferáz $> 3 \times$ ULN 3,9 %.

Další klinické údaje

Ve studii fáze 2 (AMB220) bylo po 12 týdnech léčby u pacientů s PAH ($n = 29$) zaznamenáno zlepšení hemodynamických parametrů. Léčba ambrisentanem vedla ke zvýšení průměrného srdečního indexu, ke snížení průměrného tlaku v plicnici a ke snížení průměrné plicní cévní rezistence.

Při léčbě ambrisentanem byl hlášen pokles systolického a diastolického krevního tlaku. V placebem kontrolovaných klinických studiích trvajících 12 týdnů byl průměrný pokles systolického krevního tlaku od výchozích hodnot do ukončení léčby 3 mmHg a diastolického krevního tlaku 4,2 mmHg. Průměrný pokles systolického i diastolického krevního tlaku přetrvával po dobu až 4 let během léčby ambrisentanem v dlouhodobé otevřené studii ARIES-E.

V lékové interakční studii u zdravých dobrovolníků nebyl zaznamenán klinicky významný vliv na farmakokinetiku ambrisentanu nebo sildenafilu a tato kombinace byla dobře snášena. Počet pacientů, kteří užívali ambrisentan současně se sildenafilem, činil ve studii ARIES-E 22 pacientů (5,7 %) a ve studii AMB222 17 pacientů (47 %). Žádné další problémy vztahující se k bezpečnosti nebyly u těchto pacientů zaznamenány.

Klinická účinnost v kombinaci s tadalafil

Multicentrická, dvojitě zaslepená, událostí řízená studie fáze 3 s aktivním komparátorem (AMB112565/AMBITION) byla provedena pro posouzení účinnosti počáteční kombinace ambrisentanu a tadalafilu versus monoterapie buď ambrisentanem, nebo tadalafil samotným na 500 dosud neléčených pacientech s PAH, randomizovaných v poměru 2 : 1 : 1. Žádný z pacientů nedostával pouze placebo. Primární analýza hodnotila skupinu s kombinací oproti poolovaným datům skupin s monoterapií. Podpůrné srovnání skupiny s kombinovanou léčbou versus jednotlivé skupiny s monoterapií bylo též provedeno. Pacienti s výraznou anémií, retencí tekutin nebo vzácnými chorobami sítnice byli vyloučeni v souladu s kritérii investigátorů. Pacienti s hodnotami ALT a AST > 2× ULN oproti výchozím hodnotám byli rovněž vyloučeni.

Při vstupu do studie bylo 96 % pacientů naivních s ohledem na jakoukoli předchozí PAH specifickou léčbu a střední doba od diagnózy do vstupu do studie byla 22 dní. Pacienti, kteří začínali s ambrisentanem 5 mg a tadalafil 20 mg, byli titrováni na 40 mg tadalafilu ve 4. týdnu a 10 mg ambrisentanu v 8. týdnu, pokud nebyly problémy se snášenlivostí. Medián dvojitě zaslepené léčby pro kombinovanou terapii byla vyšší než 1,5 roku.

Primárním cílovým parametrem byl čas do prvního výskytu klinického selhání, definovaného jako:

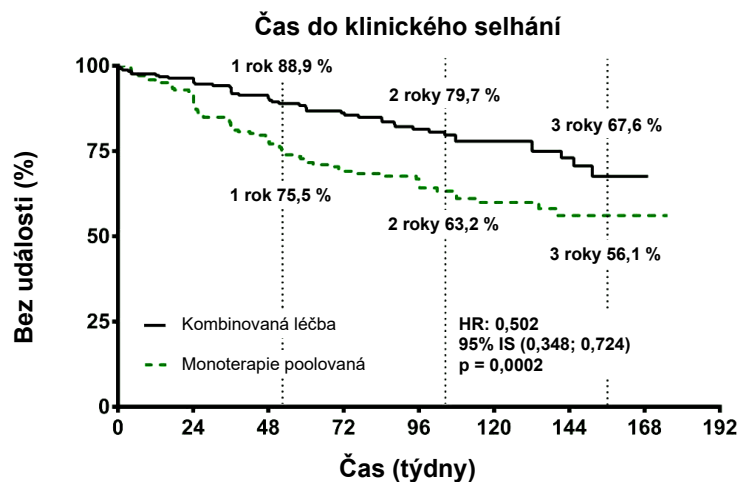
- úmrtí, nebo
- hospitalizace kvůli zhoršení PAH,
- progresi onemocnění,
- dlouhodobá nevyhovující klinická odpověď.

Střední věk všech pacientů byl 54 let (SD 15, rozpětí 18–75 let). Pacienti byli na začátku studie ve II. (31 %) a III. (69 %) funkční třídě dle klasifikace WHO. Idiopatická nebo dědičná PAH byla nejčastější etiologií ve studované populaci (56 %), následovaná PAH v důsledku poškození pojivové tkáně (37 %), PAH související s léčivými a toxiny (3 %), korigovanými nekomplikovanými vrozenými srdečními vadami (2 %) a HIV (2 %). Pacienti s PAH II. a III. třídy dle klasifikace WHO měli střední výchozí 6MWD 353 metrů.

Výsledky hodnocení

Léčba kombinovanou terapií měla za následek 50 % snížení rizika (poměr rizika [PR] 0,502; 95% IS: 0,348 až 0,724; $p = 0,0002$) složeného parametru účinnosti klinického selhání až do poslední návštěvy ve srovnání s monoterapií [Obrázek 1 a Tabulka 1]. Efekt léčby spočívající v 63 % snížení nutnosti hospitalizace při kombinované terapii byl zaznamenán brzy a byl zachován během léčby. Účinnost kombinované terapie vzhledem k primárnímu cíli byla konzistentní ve srovnání s individuální monoterapií a napříč podskupinami podle věku, etnického původu, zeměpisné oblasti, etiologie (iPAH/hPAH a PAH-CTD). Účinek byl významný pro pacienty jak II., tak i III. funkční třídy dle klasifikace WHO.

Obrázek 1



Počet v riziku:

Kombinace:

Monoterapie poolovaná:

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

Tabulka 1

	Ambrisentan + Tadalafil (n = 253)	Monoterapie Poolovaná data (n = 247)	Ambrisentan v monoterapii (n = 126)	Tadalafil monoterapie (n = 121)
Čas do události – prvního klinického selhání (určeno)				
Klinické selhání, počet (%)	46 (18)	77 (31)	43 (34)	34 (28)
Poměr rizika (95 % CI)		0,502 (0,348; 0,724)	0,477 (0,314; 0,723)	0,528 (0,338; 0,827)
Hodnota p, Log-rank test		0,0002	0,0004	0,0045
Jednotlivé události stanovené jako událost prvního klinického selhání (určeno)				
Úmrtí (všechny příčiny)	9 (4 %)	8 (3 %)	2 (2)	6 (5)
Hospitalizace pro zhoršení PAH	10 (4 %)	30 (12 %)	18 (14)	12 (10)
Progrese nemoci	10 (4 %)	16 (6 %)	12 (10)	4 (3)
Dlouhodobě neuspokojivá klinická odpověď	17 (7 %)	23 (9 %)	11 (9)	12 (10)
Čas do první hospitalizace pro zhoršení PAH (určeno)				
První hospitalizace, časový údaj (%)	19 (8 %)	44 (18 %)	27 (21 %)	17 (14 %)
Poměr rizika (95 % CI)		0,372	0,323	0,442
Hodnota p, Log-rank test		0,0002	< 0,0001	0,0124

Sekundární cílové parametry účinnosti

Jako sekundární cílové parametry účinnosti byly testovány:

Tabulka 2

Sekundární cílové parametry účinnosti (změna od zahájení studie do 24 týdne)	Ambrisentan + Tadalafil	Monoterapie – Poolovaná data	Rozdíl a interval spolehlivosti	hodnota p
NT-proBNP (% snížení)	-67,2	-50,4	% rozdíl -33,8; 95 % CI: -44,8; -20,7	p < 0,0001
% subjektů dosahujících uspokojivé klinické odpovědi ve 24. týdnu	39	29	Poměr pravděpodobnosti 1,56; 95 % CI: 1,05; 2,32	p = 0,026
6MWD (metry, střední změna)	49,0	23,8	22,75 m; 95 % CI: 12,00; 33,50	p < 0,0001

Idiopatická plicní fibróza

Byla provedena studie hodnotící 492 pacientů (ambrisentan n = 329, placebo n = 163) s idiopatickou plicní fibrózou (IPF), z nichž 11 % mělo sekundární plicní hypertenzi (WHO skupina 3). Studie ale byla ukončena předčasně, když bylo zjištěno, že primární cílový parametr účinnosti nemůže být splněn (studie ARTEMIS-IPF). Ve skupině s ambrisentanem bylo pozorováno 90 případů (27 %) progresse IPF (včetně hospitalizace z důvodu zhoršení respirace) nebo úmrtí ve srovnání s 28 případy (17 %) ve skupině s placebem. Ambrisentan je proto kontraindikován u pacientů s IPF se sekundární plicní hypertenzí nebo bez ní (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím ambrisentan u podskupiny pediatrické populace ve věku nižším než 1 rok při léčbě plicní arteriální hypertenze (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Ambrisentan se u lidí rychle vstřebává. Po perorálním podání je maximálních plazmatických koncentrací ambrisentanu (C_{max}) dosaženo přibližně za 1,5 hodiny po užití dávky nalačno i po jídle. C_{max} a plocha pod křivkou plazmatických koncentrací (AUC) se v léčebném dávkovém rozmezí zvyšují úměrně s dávkou. Ustáleného stavu je obvykle dosaženo za 4 dny při opakovaném podávání.

U zdravých dobrovolníků, kteří užívali ambrisentan nalačno nebo s jídlem s vysokým obsahem tuků, byla provedena studie hodnotící možný vliv potravy. V této studii došlo ke snížení C_{max} o 12 %, zatímco AUC zůstala nezměněna. Toto snížení maximální plazmatické koncentrace není klinicky významné a ambrisentan proto lze užívat jak nalačno, tak s jídlem.

Distribuce

Ambrisentan se ve vysoké míře váže na plazmatické proteiny. *In vitro* činila vazba ambrisentanu na plazmatické proteiny v průměru 98,8 % a v rozmezí 0,2–20 mikrogramů/ml byla nezávislá na koncentraci.

Ambrisentan je vázán zejména na albumin (96,5 %) a v menší míře na alfa₁-kyselé glykoprotein.

Distribuce ambrisentanu do erytrocytů je nízká, průměrný poměr krev: plazma činí 0,57 u mužů a 0,61 u žen.

Biotransformace

Ambrisentan je nesulfonamidový ERA (kyselina propionová).

Ambrisentan podléhá glukuronidaci pomocí izoenzymů UGT (UGT1A9S, UGT2B7S a UGT1A3S) za vzniku ambrisentan-glukuronidu (13 %). Ambrisentan je také přeměňován cestou oxidativního metabolismu zejména působením CYP3A4 a v menší míře CYP3A5 a CYP2C19 za vzniku 4-hydroxymethyl-ambrisentanu (21 %), který je dále glukuronidován na 4-hydroxymethyl-ambrisentan glukuronid (5 %). Vazebná afinita 4-hydroxymethyl-ambrisentanu k lidskému receptoru pro endotelin je 65× nižší než u ambrisentanu. Nepředpokládá se tedy, že by 4-hydroxymethyl-ambrisentan v koncentracích zaznamenaných v plazmě (přibližně 4 % koncentrace mateřské látky) přispíval k farmakologické aktivitě ambrisentanu.

Údaje *in vitro* ukazují, že ambrisentan při koncentraci 300 μM vedl k méně než 50 % inhibici UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (až do 30 %) nebo izoenzymů 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4 cytochromu P450 (až 25 %). *In vitro* ambrisentan v klinicky relevantních koncentracích nemá inhibiční účinek na lidské transportéry, včetně Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 a NTCP. Navíc, ambrisentan neindukuje expresi proteinů MRP2, Pgp nebo BSEP v potkaních hepatocytech. Celkově vzato, *in vitro* data naznačují, že nelze předpokládat, že by ambrisentan v klinicky relevantních koncentracích ($C_{\max}$ do 3,2 μM v plazmě) ovlivňoval UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 nebo izoenzymy 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 cytochromu P450 nebo transport přes BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3, nebo NTCP.

Vliv ambrisentanu v ustáleném stavu (10 mg jedenkrát denně) na farmakokinetiku a farmakodynamiku jednorázově podaného warfarinu (25 mg) byl hodnocen pomocí PT a INR u 20 zdravých dobrovolníků. Ambrisentan neměl klinicky významný účinek na farmakokinetiku nebo farmakodynamiku warfarinu. Podobně současné podávání warfarinu neovlivňovalo farmakokinetiku ambrisentanu (viz bod 4.5).

U 19 zdravých dobrovolníků byl hodnocen vliv podávání sildenafilu po dobu 7 dnů (20 mg třikrát denně) na farmakokinetiku ambrisentanu při jednorázovém podání a vliv podávání ambrisentanu po dobu 7 dnů (10 mg jedenkrát denně) na farmakokinetiku sildenafilu při jednorázovém podání. Kromě 13 % zvýšení $C_{\max}$ sildenafilu nedošlo při současném podání s ambrisentanem k žádným jiným změnám farmakokinetických parametrů sildenafilu, N-desmethyl-sildenafilu ani ambrisentanu. Toto mírné zvýšení $C_{\max}$ sildenafilu není považováno za klinicky významné (viz bod 4.5).

U 23 zdravých dobrovolníků byl hodnocen vliv ambrisentanu v ustáleném stavu (10 mg jedenkrát denně) na farmakokinetiku tadalafilu po jednorázovém podání a vliv tadalafilu v ustáleném stavu (40 mg jedenkrát denně) na farmakokinetiku ambrisentanu po jednorázovém podání. Ambrisentan neměl klinicky významný účinek na farmakokinetiku tadalafilu. Podobně současné podávání s tadalafillem neovlivnilo farmakokinetiku ambrisentanu (viz bod 4.5).

U 16 zdravých dobrovolníků byl hodnocen vliv ketokonazolu při opakovaném podávání (400 mg jedenkrát denně) na farmakokinetiku ambrisentanu při jednorázovém podání 10 mg. Expozice ambrisentanu měřené pomocí $AUC_{(0-\infty)}$ a $C_{\max}$ byly zvýšeny o 35 %, respektive o 20 %. Je nepravděpodobné, že by tyto změny v expozici měly klinický význam, a proto může být ambrisentan podáván současně s ketokonazolem.

Účinky opakovaných dávek cyklosporinu A (100–150 mg dvakrát denně) na farmakokinetiku ambrisentanu v rovnovážném stavu (5 mg jednou denně) a účinky opakovaných dávek ambrisentanu (5 mg jednou denně) na farmakokinetiku cyklosporinu A v rovnovážném stavu (100–150 mg dvakrát denně) byly studovány na zdravých dobrovolnících. $C_{\max}$ a $AUC_{(0-\tau)}$ ambrisentanu při mnohočetných dávkách cyklosporinu A stoupaly (48 %, resp. 121 %). Na základě těchto změn by dávka ambrisentanu měla být omezena na 5 mg jednou denně, pokud je podáván společně s cyklosporinem A (viz bod 4.2). Mnohočetné dávky ambrisentanu nemají na expozici cyklosporinu A žádný vliv, a proto žádná úprava dávky cyklosporinu A není nutná.

U zdravých dobrovolníků byly studovány účinky akutních a opakovaných dávek rifampicinu (600 mg jedenkrát denně) na farmakokinetiku ambrisentanu (10 mg jedenkrát denně) v ustáleném stavu. Po počátečních dávkách rifampicinu bylo pozorováno přechodné zvýšení hodnoty $AUC_{(0-\tau)}$ ambrisentanu (121 % po první dávce rifampicinu a 116 % po druhé dávce rifampicinu), pravděpodobně v důsledku inhibice OATP zprostředkované rifampicinem. Avšak po podání vícenásobných dávek rifampicinu nebyl do osmého dne pozorován žádný klinicky významný vliv na expozici ambrisentanu. Pacienti, kterým je podáván ambrisentan, musí být po zahájení léčby rifampicinem pečlivě sledováni (viz body 4.4 a 4.5).

U 15 zdravých dobrovolníků byl hodnocen vliv ambrisentanu (10 mg) při opakovaném podávání na farmakokinetiku digoxinu při jednorázovém podání. Opakované podání ambrisentanu vedlo k mírnému zvýšení AUC_{0-last} a nejnižších koncentrací digoxinu a k 29 % zvýšení $C_{\max}$ digoxinu. Zvýšení expozice digoxinu pozorované při současném podávání opakovaných dávek ambrisentanu nebylo považováno za klinicky významné a úprava dávkování digoxinu tedy není nutná (viz bod 4.5).

U zdravých dobrovolnic byl hodnocen vliv 12denního podávání ambrisentanu (10 mg jedenkrát denně) na farmakokinetiku perorálního antikoncepčního přípravku obsahujícího ethinylestradiol (35 µg) a norethisteron (1 mg) po jednorázovém podání. $C_{\max}$ a $AUC_{(0-\infty)}$ u ethinylestradiolu byly mírně sníženy (o 8 %, resp. o 4 %) a u norethisteronu byly mírně zvýšeny (o 13 %, resp. o 14 %). Tyto změny expozice ethinylestradiolu nebo norethisteronu byly malé a je nepravděpodobné, že by mohly být klinicky významné (viz bod 4.5).

Eliminace

Ambrisentan a jeho metabolity jsou po hepatální a/nebo extrahepatální metabolizaci vylučovány zejména žlučí. Po perorálním podání se přibližně 22 % podané dávky vyloučí močí; 3,3 % ve formě nezměněného ambrisentanu. Plazmatický eliminační poločas je u lidí v rozmezí 13,6 až 16,5 hodiny.

Zvláštní populace

Výsledky populační farmakokinetické analýzy u zdravých dobrovolníků a pacientů s PAH prokázaly, že farmakokinetika ambrisentanu není významně ovlivněna pohlavím ani věkem (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Ambrisentan nepodléhá významnému renálnímu metabolismu ani renální clearance (vylučování). V populační farmakokinetické analýze byla clearance kreatininu statisticky významnou veličinou ovlivňující clearance ambrisentanu po perorálním podání. Snížení clearance po perorálním podání je u pacientů se středně závažným renálním poškozením mírné (20–40 %) a je tedy nepravděpodobné, že by mohlo být klinicky významné. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je však nutná opatrnost (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Hlavní metabolickou cestou ambrisentanu je glukuronidace a oxidace s následným vylučováním žlučí a mohlo by se tedy předpokládat, že jaterní poškození může zvýšit expozici ($C_{\max}$ a AUC) ambrisentanu. V populační farmakokinetické analýze se clearance po perorálním podání snižovala v závislosti na zvyšujících se hladinách bilirubinu. Vliv bilirubinu je však mírný (ve srovnání s pacientem s běžnou hodnotou bilirubinu 0,6 mg/dl by měl pacient s hladinou bilirubinu zvýšenou na

4,5 mg/dl přibližně o 30 % nižší clearance ambrisentanu po perorálním podání). Farmakokinetika ambrisentanu nebyla u pacientů s jaterním poškozením (s cirhózou nebo bez cirhózy) hodnocena. Léčba ambrisentanem se proto nemá zahajovat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebo s klinicky významně zvýšenými hodnotami jaterních aminotransferáz ($> 3 \times \text{ULN}$) (viz body 4.3 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vzhledem k hlavnímu farmakologickému účinku této třídy léčiv by mohlo vést podání vysoké jednorázové dávky ambrisentanu (tj. předávkování) ke snížení krevního tlaku a k možné hypotenzii a příznakům souvisejícím s vazodilatací.

Nebylo prokázáno, že by ambrisentan inhiboval transport žlučových kyselin nebo že by byl významně hepatotoxický.

Po dlouhodobém podávání byly u hlodavců v expozicích nižších, než odpovídají terapeutickým hladinám u člověka, pozorovány zánět a změny epitelu nosní dutiny. U psů byla při dlouhodobém podávání vysokých dávek ambrisentanu v expozicích vyšších než 20násobek expozice u člověka pozorována mírná zánětlivá odpověď.

U potkanů, kterým byl podáván ambrisentan v expozicích 3krát vyšších, než jsou klinické hodnoty AUC, byla v nosní dutině zaznamenána hyperplazie nosní kosti (kosti čichové). Hyperplazie nosní kosti nebyla při podávání ambrisentanu pozorována u myši a psů. Na základě zkušeností s dalšími sloučeninami je hyperplazie nosní skořepy u potkanů zjevnou odpovědí na nosní zánět.

Při testování *in vitro* na buňkách savců byl ambrisentan ve vysokých koncentracích klastogenní. Mutagenní ani genotoxický účinek ambrisentanu nebyl v testech na bakteriích ani ve dvou *in vivo* studiích na hlodavcích prokázán.

Ve 2letých studiích perorálního podávání u potkanů a myši nebyl prokázán karcinogenní potenciál. Byl zaznamenán malý nárůst incidence fibroadenomů prsu (benigních tumorů) a to pouze u samic potkanů při nejvyšší dávce. Systémová expozice ambrisentanu byla u samic potkanů při této dávce (na základě AUC v ustáleném stavu) 6násobná ve srovnání s expozicí, které je dosahováno při klinické dávce 10 mg/den.

Ve studiích toxicity při opakovaném perorálním podávání a ve studiích fertility provedených na potkaních a myších samicích mimo bezpečnostní rozpětí byla zaznamenána testikulární tubulární atrofie, která byla v některých případech spojena s aspermií. V průběhu hodnoceného období bez podávání dávek se testikulární změny zcela neupravily. Nicméně ve studiích na psech trvajících až 39 týdnů při expozici 35krát vyšší, než je expozice u lidí určená na základě AUC, nebyly pozorovány žádné testikulární změny. Při žádné z testovaných dávek (až 300 mg/kg/den) nebyly u samic potkanů pozorovány žádné účinky ambrisentanu na motilitu spermií. Při dávkách 300 mg/kg/den bylo pozorováno mírné ($< 10\%$) snížení procenta morfologicky normálních spermií; při dávkách 100 mg/kg/den (> 9 násobek klinické expozice 10 mg/den) však toto snížení pozorováno nebylo. Vliv ambrisentanu na fertilitu u mužů není znám.

Ambrisentan měl u potkanů a králíků teratogenní účinky. Anomálie dolní čelisti, jazyka a/nebo patra byly pozorovány ve všech testovaných dávkách. Ve studiích na potkanech byl navíc zaznamenán zvýšený výskyt defektů komorového septa, defektů kmenových cév, anomálií štítné žlázy a thymu, osifikace basisphenoidální kosti a lokalizace umbilikální arterie na levé straně močového měchýře místo na pravé straně. Teratogenita je očekávaným nežádoucím účinkem celé třídy antagonistů receptorů pro endotelin.

Při expozicích 3krát převyšujících AUC maximálních doporučených dávek u lidí vedlo podávání ambrisentanu potkaním samicím v období od pozdní březosti po laktaci k nežádoucímu ovlivnění mateřského chování, ke sníženému přežívání mláďat a k poškození reprodukční schopnosti potomstva (v pitevním nálezu byla pozorována malá varlata).

U juvenilních potkanů, kterým byl ambrisentan podáván perorálně jednou denně v období 7 až 26, 36 nebo 62 dní po narození (což odpovídá období od narození do pozdní adolescence u lidí), bylo pozorováno snížení hmotnosti mozku (−3 % až −8 %) bez morfologických nebo neurobehaviorálních změn, byly ale pozorovány změny dýchacích zvuků, apnoe a hypoxie. Uvedené jevy se vyskytly při hodnotách AUC odpovídajících přibližně 1,8 až 7násobku pediatrické expozice, při dávce 10 mg. V další studii bylo snížení hmotnosti mozku po podání přípravku 5 týdnů starým potkanům (což přibližně odpovídá věku 8 let u lidí) pozorováno pouze u samců po podání velmi vysokých dávek. Dostupné neklinické údaje neumožňují plné objasnění klinického významu těchto zjištění pro děti ve věku do 8 let.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Laktosa
Mikrokrystalická celulóza (E460i)
Sodná sůl kroskarmelosy
Magnesium-stearát (E570)

Potah tablety

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Mastek (E553b)
Hlinitý lak červeně Allura AC (E129)
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ambrisentan Viatris 5 mg a 10 mg potahované tablety

PVC/PVdC blistry.
Velikost balení s 30 potahovanými tabletami a jednodávkovými blistry po 30× 1 nebo 60× 1 potahovaných tabletách.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními předpisy.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Ambrisentan Viartis 5 mg potahované tablety

EU/1/19/1368/001
EU/1/19/1368/002
EU/1/19/1368/005

Ambrisentan Viartis 10 mg potahované tablety

EU/1/19/1368/003
EU/1/19/1368/004
EU/1/19/1368/006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. června 2019
Datum posledního prodloužení registrace: 21. března 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ
POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

McDermott Laboratories t/a Gerard Laboratories,
35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road,
Dublin 13,
Irsko

nebo

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1,
2900 Komárom,
Maďarsko

nebo

Viatris Germany GmbH,
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d., Hoehe, Benzstrasse 1,
61352 Bad Homburg v. d. Hoehe,
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce zodpovědného za propouštění konkrétní šarže přípravku.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před zahájením používání přípravku Ambrisentan Viatris v jednotlivých členských státech se musí držitel rozhodnutí o registraci s příslušnou národní regulační autoritou dohodnout na obsahu a formě edukačních materiálů včetně způsobu jejich komunikace, distribuce a dalších aspektů programu.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že v každém členském státě, ve kterém je přípravek Ambrisentan Viatris obchodovaný, obdrží všichni pacienti, u kterých se předpokládá, že budou přípravek Ambrisentan Viatris užívat, následující edukační materiál:

- Karta pacienta

Karta pacienta musí obsahovat následující klíčové informace:

- Přípravek Ambrisentan Viatris má teratogenní účinky u zvířat
- Těhotné ženy nesmí užívat přípravek Ambrisentan Viatris
- Ženy v plodném věku musí používat účinnou antikoncepci
- Nutnost provádění těhotenských testů každý měsíc
- Nutnost pravidelného monitorování funkce jater, protože přípravek Ambrisentan Viatris může poškozovat játra

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ambrisentan Viatris 5 mg potahované tablety

ambrisentan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 5 mg ambrisentanu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu a hlinitý lak červeně Allura AC (E129). Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

potahovaná tableta

30 potahovaných tablet

30×1 potahovaná tableta

60× 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/19/1368/001
EU/1/19/1368/002
EU/1/19/1368/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ambrisentan viatis 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

blistr

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ambrisentan Viatris 5 mg potahované tablety

ambrisentan

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatris Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ambrisentan Viatris 10 mg potahované tablety

ambrisentan

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 10 mg ambrisentanu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu a hlinitý lak červeně Allura AC (E129). Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

potahovaná tableta

30 potahovaných tablet

30×1 potahovaná tableta

60× 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/19/1368/003
EU/1/19/1368/004
EU/1/19/1368/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ambrisentan viatis 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ambrisentan Viatris 10 mg potahované tablety

ambrisentan

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatris Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Ambrisentan Viatris 5 mg potahované tablety Ambrisentan Viatris 10 mg potahované tablety

ambrisentan

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Ambrisentan Viatris a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ambrisentan Viatris užívat
3. Jak se přípravek Ambrisentan Viatris užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ambrisentan Viatris uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Ambrisentan Viatris a k čemu se používá

Přípravek Ambrisentan Viatris obsahuje léčivou látku ambrisentan. Ten patří do skupiny léků nazývaných další antihypertenziva (používají se k léčbě vysokého krevního tlaku).

Užívá se k léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH) u dospělých. PAH je vysoký krevní tlak v cévách (plicních tepnách), které přivádějí krev ze srdce do plic. U lidí s PAH jsou tyto tepny zúžené, takže je pro srdce obtížnější vhnět krev do těchto tepen. Důsledkem může být pocit únavy, závratě a dušnost.

Ambrisentan Viatris rozšiřuje postižené plicní tepny, a tím usnadňuje vhnění krve srdcem do těchto tepen.

Tak dochází ke snížení krevního tlaku a k úlevě od obtíží.

Ambrisentan Viatris může být také užíván v kombinaci s jinými léky k léčbě PAH.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ambrisentan Viatris užívat

Neužívejte přípravek Ambrisentan Viatris:

- jestliže jste **alergický(á)** na ambrisentan nebo kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- **jestliže jste těhotná**, jestliže **plánujete těhotenství** nebo jestliže **byste mohla otěhotnět**, protože nepoužíváte vhodnou antikoncepční metodu (antikoncepci). Přečtěte si prosím informaci v bodě „Těhotenství“;
- jestliže **kojíte**. Přečtěte si informaci v bodě „Kojení“;
- jestliže máte **onemocnění jater**. Oznamte to svému lékaři, který rozhodne, zda je pro Vás léčba tímto přípravkem vhodná;
- jestliže máte **plicní fibrózu** (zjizvení plicní tkáně) z neznámé příčiny (tzv. idiopatickou plicní fibrózu).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku se poradte s lékařem, jestliže máte:

- problémy s játry,
- anémii (snížený počet červených krvinek);
- otoky rukou, kotníků nebo nohou způsobené zadržováním tekutin (*periferní edém*);
- plicní onemocnění, při kterém jsou blokovány cévy v plicích (*plicní venookluzivní nemoc*).

Váš lékař rozhodne, zda je pro Vás přípravek Ambrisentan Viatris vhodný.

V průběhu léčby Vám budou prováděny pravidelné krevní testy.

Před zahájením léčby přípravkem Ambrisentan Viatris a dále v průběhu léčby Vám bude Váš lékař provádět v pravidelných intervalech krevní testy, aby zjistil:

- zda nemáte anémii;
- zda máte játra v pořádku.

→ Je důležité, aby Vám byly pravidelně prováděny tyto krevní testy po celou dobu užívání přípravku Ambrisentan Viatris.

Příznaky možné poruchy jater zahrnují:

- sníženou chuť k jídlu;
- pocit na zvracení (nauzea);
- nevolnost (zvracení);
- vysokou tělesnou teplotu (horečku);
- bolest žaludku (břicha);
- zežloutnutí kůže nebo očního bělma (žloutenka);
- tmavou moč;
- svědění kůže.

Pokud zaznamenáte některý z výše uvedených příznaků:

→ **Oznamte to okamžitě svému lékaři.**

Děti a dospívající

Přípravek Ambrisentan Viatris není doporučen pro děti a dospívající mladší 18 let, protože jeho bezpečnost a účinnost v této věkové skupině není známa.

Další léčivé přípravky a přípravek Ambrisentan Viatris

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

Začnete-li užívat **cyklosporin A** (lék užívaný po transplantaci, nebo k léčbě psoriázy), lékař možná bude muset upravit dávku přípravku Ambrisentan Viatris.

Pokud užíváte **rifampicin** (antibiotikum k léčbě závažných infekcí), bude Vás lékař pravidelně kontrolovat, pokud začínáte užívat přípravek Ambrisentan Viatris poprvé.

Pokud užíváte jiné léky k léčbě PAH (např. iloprost, epoprostenol, sildenafil), bude Vás lékař pečlivě sledovat.

→ **Informujte svého lékaře nebo lékárníka**, pokud užíváte kterýkoliv z těchto léků.

Těhotenství

Přípravek Ambrisentan Viatris může poškodit nenarozené dítě, pokud došlo k těhotenství před léčbou, v průběhu léčby nebo brzy po ukončení léčby.

→ **Pokud je možné, že byste mohla otěhotnět, používejte v průběhu léčby přípravkem Ambrisentan Viatris účinnou antikoncepční metodu (antikoncepci).** Poradte se o této záležitosti se svým lékařem.

→ **Neužívejte přípravek Ambrisentan Viatris, jestliže jste těhotná nebo plánujete těhotenství.**

→ **Pokud v průběhu léčby přípravkem Ambrisentan Viatris otěhotníte nebo si myslíte, že byste mohla být těhotná, oznamte to okamžitě svému lékaři.**

Ženy, které by mohly otěhotnět, lékař požádá, aby podstoupily těhotenský test ještě před zahájením léčby přípravkem Ambrisentan Viatris a dále pak v pravidelných intervalech v průběhu léčby tímto přípravkem.

Kojení

Není známo, zda se léčivá látka přípravku Ambrisentan Viatris vylučuje do lidského mateřského mléka.

→ **V průběhu léčby přípravkem Ambrisentan Viatris nekojte.** Poradte se o této záležitosti se svým lékařem.

Fertilita

U mužů užívajících přípravek Ambrisentan Viatris může dojít ke snížení počtu spermií. Máte-li jakékoli otázky nebo máte-li nějaké obavy související s touto skutečností, poraďte se se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Ambrisentan Viatris může způsobit nežádoucí účinky jako nízký krevní tlak, závrať a únavu (viz bod 4), které mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje. Příznaky spojené s Vaším onemocněním mohou také nepříznivě ovlivnit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

→ **Pokud se necítíte dobře, neříd'te dopravní prostředky a neobsluhujte stroje.**

Přípravek Ambrisentan Viatris obsahuje laktosu

Tablety přípravku Ambrisentan Viatris obsahují malé množství cukru nazývaného laktosa. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

→ **Oznamte to svému lékaři před zahájením léčby tímto přípravkem.**

Přípravek Ambrisentan Viatris obsahuje barvivo zvané hlinitý lak červeně Allura AC (E129). To může vyvolat alergickou reakci (viz bod 4).

Přípravek Ambrisentan Viatris obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Ambrisentan Viatris užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jaké množství přípravku Ambrisentan Viatris se užívá

Obvyklá dávka přípravku Ambrisentan Viatris je jedna tableta 5 mg užívaná jedenkrát denně. Váš lékař může zvýšit dávku na 10 mg jedenkrát denně.

Pokud užíváte cyklosporin A, neužívejte více než jednu tabletu 5 mg přípravku Ambrisentan Viatris jednou denně.

Jak se přípravek Ambrisentan Viatris užívá

Doporučuje se užívat tablety každý den ve stejnou dobu. Tablety užívejte celé a zapijte sklenicí vody. Tablety nedělte, nedrťte ani nežvýkejte. Přípravek Ambrisentan Viatris můžete užívat jak nalačno, tak s jídlem.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Ambrisentan Viatris, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) více tablet, je větší pravděpodobnost, že se u Vás objeví nežádoucí účinky, jako je bolest hlavy, návaly horka, pocit na zvracení (nauzea) nebo nízký tlak krve, které mohou vyvolat točení hlavy:

→ Pokud jste užil(a) více tablet, než Vám bylo předepsáno, **porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.**

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Ambrisentan Viatris

Zapomenete-li si vzít dávku přípravku Ambrisentan Viatris, užijte tabletu hned, jakmile si své opomenutí uvědomíte. Potom pokračujte v užívání stejně jako předtím.

→ **Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku**

Jestliže jste přestal(a) s užíváním přípravku Ambrisentan Viatris

K udržení Vašeho onemocnění PAH pod kontrolou je třeba v léčbě přípravkem Ambrisentan Viatris pokračovat dlouhodobě.

→ **Nepřestávejte užívat přípravek Ambrisentan Viatris bez souhlasu svého lékaře.**

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

w

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Pokud se u Vás některý z nich objeví, **sdělte to svému lékaři:**

Alergické reakce

Toto je častý nežádoucí účinek, který může postihnout **až 1 z 10** osob. Můžete zaznamenat:

- vyrážku, svědění a otok (obvykle obličeje, rtů, jazyka a hrdla), který může způsobovat obtíže s dýcháním a polykáním.

Otok (edém), zejména v oblasti kotníků a nohou

Toto je velmi častý nežádoucí účinek, který může postihnout **více než 1 z 10** osob.

Srdeční selhání

To je způsobeno tím, že srdce nepumpuje dostatek krve. Toto je častý nežádoucí účinek a může postihnout **až 1 z 10** osob. Příznaky zahrnují:

- dušnost;
- extrémní únavu;
- otoky v oblasti kotníků a nohou.

Snížení počtu červených krvinek (anemie)

Toto je velmi častý nežádoucí účinek, který může **postihnout více než 1 z 10** osob. V některých případech vyžaduje podání krevní transfuze. Příznaky zahrnují:

- únavu a slabost;
- dušnost;
- celkový pocit nemoci.

Nízký tlak krve (hypotenze)

Toto je častý nežádoucí účinek, který může postihnout **až 1 z 10** osob. Příznaky zahrnují:

- točení hlavy.

→ Pokud zaznamenáte (nebo Vaše dítě) tyto nežádoucí účinky nebo pokud se u Vás (nebo Vašeho dítěte) tyto nežádoucí účinky objeví bezprostředně po užití ambrisentanu, **oznamte to neprodleně svému lékaři**.

Je důležité, aby Vám byly pravidelně prováděny krevní testy ke zjištění případné anemie a ke kontrole správné funkce jater. **Ujistěte se, že jste si přečetl(a) informaci v bodě 2** „V průběhu léčby Vám budou prováděny krevní testy“ a „Známky možné poruchy jater zahrnují“.

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout **více než 1 osobu z 10**)

- bolest hlavy;
- závrať;
- palpitace (zrychlený nebo nepravidelný srdeční tep);
- zhoršení dušnosti krátce po zahájení léčby ambrisentanem;
- rýma, ucpaný nos, překrvení a bolest vedlejších nosních dutin;
- pocit na zvracení (nauzea);
- průjem;
- pocit únavy.

V kombinaci s tadalafillem (jiné PAH léčivo)

Navíc k uvedenému výše:

- návaly horka (zčervenání kůže);
- nevolnost (zvracení);
- bolest nebo nepříjemný pocit na hrudi.

Časté (mohou postihnout **až 1 osobu z 10**)

- rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku;
- mdloby;
- abnormální výsledky krevních testů jaterních funkcí;
- rýma;
- zácpa;
- bolest žaludku (břicha);
- bolest nebo nepříjemný pocit na hrudi;
- návaly horka (zčervenání kůže);
- nevolnost (zvracení);
- pocit slabosti;
- krvácení z nosu;
- vyrážka.

V kombinaci s tadalafillem

Navíc k uvedenému výše (kromě abnormálních výsledků krevních testů funkce ledvin):

- ušní šelest (tinnitus).

Méně časté (mohou postihnout **až 1 osobu ze 100**)

- poškození jater;
- zánět jater způsobený vlastním obranným systémem organismu (autoimunitní hepatitida).

V kombinaci s tadalafillem

- náhlá ztráta sluchu.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Ambrisentan Viatris uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za EXP.

Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Ambrisentan Viatris obsahuje

Léčivou látkou je ambrisentan.

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg nebo 10 mg ambrisentanu.

Pomocnými látkami jsou laktosa, mikrokryсталická celulóza (E460i), sodná sůl kroskarmelosy, magnesium-stearát (E570), částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastek (E553b), hlinitý lak červeně Allura AC (E129) a hlinitý lak indigokarmínu (E132).

Jak přípravek Ambrisentan Viatris vypadá a co obsahuje toto balení

Ambrisentan Viatris 5 mg potahovaná tableta je růžová, kulatá, bikonvexní tableta s vyraženým „M“ na jedné straně a „AN“ na straně druhé.

Ambrisentan Viatris 10 mg potahovaná tableta je růžová, tobolkovitá tableta s vyraženým „M“ na jedné straně a „AN1“ na straně druhé.

Ambrisentan Viatris se dodává jako 5 mg a 10 mg potahované tablety v baleních po 30 tabletách a jednodávkových blistrech po 30× 1 nebo 60× 1 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irsko

Výrobce

McDermott Laboratories t/a Gerard Laboratories, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road,
Dublin 13, Irsko

Viartis Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d., Hoech, Benzstrasse 1, 61352 Bad
Homburg v. d. Hoehe, Německo

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1, 2900 Komárom, Maďarsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Viartis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viartis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Виатрис ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viartis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viartis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viartis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viartis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viartis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viartis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viartis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viartis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

Viartis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viartis Healthcare Sp. z.o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

France

Viartis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatri Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatri d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB
Tel: +46 (0)8 630 19 00

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: <http://www.ema.europa.eu>.