

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ambrisentan Mylan 5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje ambrisentanum 5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ambrisentan Mylan 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 Mylan 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 tadalafilem

Při užívání v kombinaci s tadalafilem má být Ambrisentan Mylan 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 tadalafilem, 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 mohly být sníženy v závislosti na snášenlivosti.

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

Pokud je ambrisentan podáván společně s cyklosporinem A, měla by 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).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2). U jedinců s těžkou poruchou renální funkce (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.

Porucha 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× 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

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× 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× 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 tadalafilem (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 tadalafilem (frekvence výskytu nežádoucího 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 Mylan 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

Ambrisentan Mylan 5 mg potahované tablety obsahují laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Ambrisentan Mylan 5 mg potahované tablety obsahují azobarvivo hlinitý lak červeně Allura AC (E129), které může vyvolat alergickou reakci.

Ambrisentan Mylan 5 mg potahované tablety obsahují 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 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 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 estrogenu 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

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

Bezpečnost ambrisentanu jako monoterapie a/nebo v kombinaci byla hodnocena v klinických studiích s více než 1 200 pacienty s PAH (viz bod 5.1). Nežádoucí účinky vycházející z údajů 12týdenní placebem kontrolované klinické studie, seřazené podle tříd orgánových systémů a četnosti, jsou zahrnuty níže.

Informace z dlouhodobých, placebem nekontrolovaných studií [ARIES-E a AMBITION (kombinace s tadalafillem)], jsou též uvedeny níže. Žádné dříve nepozorované nežádoucí účinky nebyly při dlouhodobé léčbě nebo při kombinaci ambrisentanu s tadalafillem identifikovány. Bezpečnostní profil byl při delším pozorování vycházejícím z nekontrolovaných studií (průměrná doba sledování 79 týdnů) podobný bezpečnostnímu profilu vycházejícímu z krátkodobých studií. Údaje získané z rutinního farmakovigilančního sledování jsou rovněž uvedeny.

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky v souvislosti s léčbou ambrisentanem byly periferní edém, retence tekutin a bolest hlavy (zahrnující bolest hlavy způsobenou onemocněním vedlejších nosních dutin a migrénu). Vyšší dávky (10 mg) byly spojovány s vyšší incidencí těchto nežádoucích účinků a periferní edém měl u pacientů nad 65 let věku závažnější projevy v krátkodobých klinických studiích (viz bod 4.4).

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. Skupiny četností neodrážejí další faktory, jako jsou rozdílná délka studií, zdravotní stav a laboratorní parametry pacienta před léčbou. Skupiny četností nežádoucích účinků určené na základě zkušeností z klinických studií nemusejí odrážet četnost nežádoucích účinků, které se objeví v průběhu běžné klinické praxe. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

	Ambrisentan (ARIES-C a po uvedení na trh)	Ambrisentan (AMBITION a ARIES-E)	Kombinace s tadalafillem (AMBITION)
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>			
Anémie (pokles hemoglobinu, pokles hematokritu)	Časté ¹	Velmi časté	Velmi časté
<i>Poruchy imunitního systému</i>			
Hypersenzitivní reakce (např. angioedém, vyrážka, pruritus)	Méně časté	Časté	Časté
<i>Poruchy nervového systému</i>			
Bolest hlavy (včetně bolesti dutin v hlavě, migréna)	Velmi časté ²	Velmi časté	Velmi časté
Závrať	Časté ³	Velmi časté	Velmi časté
<i>Poruchy oka</i>			
Rozmazané vidění, poruchy zraku	Není známo ⁴	Časté	Časté

	Ambrisentan (ARIES-C a po uvedení na trh)	Ambrisentan (AMBITION a ARIES-E)	Kombinace s tadalafilem (AMBITION)
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>			
Tinnitus	NH	NH	Časté
Náhlá ztráta sluchu	NH	NH	Méně časté
<i>Srdeční poruchy</i>			
Srdeční selhání	Časté ⁵	Časté	Časté
Palpitace	Časté	Velmi časté	Velmi časté
<i>Cévní poruchy</i>			
Hypotenze	Časté ³	Časté	Časté
Návaly horka/zrudnutí	Časté	Časté	Velmi časté
Synkopa	Méně časté ³	Časté	Časté
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>			
Epistaxe	Časté ³	Časté	Časté
Dyspnoe	Časté ^{3,6}	Velmi časté	Velmi časté
Kongesce horních cest dýchacích (včetně nosu a vedlejších nosních dutin), sinusitida, nazofaryngitida, rinitida	Časté ⁷		
Nazofaryngitida		Velmi časté	Velmi časté
Sinusitida, rinitida		Časté	Časté
Ucpaný nos		Velmi časté	Velmi časté
<i>Gastrointestinální poruchy</i>			
Nauzea, zvracení, průjem	Časté ³		
Nauzea		Velmi časté	Velmi časté
Zvracení		Časté	Velmi časté
Průjem		Velmi časté	Velmi časté
Bolest břicha	Časté	Časté	Časté
Zácpa	Časté	Časté	Časté
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>			
Poškození jater (viz bod 4.4)	Méně časté ^{3, 8}	NH	NH
Autoimunitní hepatitida (viz bod 4.4)	Méně časté ^{3, 8}	NH	NH
Zvýšení jaterních transamináz	Časté ³	NH	NH
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>			
Vyrážka	NH	Časté ⁹	Časté ⁹

	Ambrisentan (ARIES-C a po uvedení na trh)	Ambrisentan (AMBITION a ARIES-E)	Kombinace s tadalafillem (AMBITION)
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>			
Periferní otok, retence tekutin	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Bolest/nepříjemný pocit na hrudi	Časté	Časté	Velmi časté
Astenie	Časté ³	Časté	Časté
Únava	Časté ³	Velmi časté	Velmi časté

NH – nebylo hlášeno

¹ Viz bod „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

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

³ Údaje získané z rutinního farmakovigilančního sledování a četnosti založené na zkušenostech z placebem kontrolovaných klinických studií.

⁴ Data odvozená z rutinního farmakovigilančního sledování.

⁵ Většina hlášených případů srdečního selhání byla spojována s retencí tekutin. Údaje odvozené z rutinního farmakovigilančního sledování, četnosti založené na statistickém modelování údajů získaných z placebem kontrolovaných klinických studií.

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 Během léčby ambrisentanem byly hlášeny případy autoimunitní hepatitidy, včetně případů zhoršení autoimunitní hepatitidy a poškození jater.

⁹ 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 $\geq 15\%$ 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 pacientů s PAH léčených ambrisentanem nejsou žádné zkušenosti s podáváním dávek vyšších než 10 mg/den. 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 silný/účinný (K_i 0,016 nM) a vysoce selektivní 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 systémů 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 podpurné/původní léčbě, která mohla zahrnovat kombinaci digoxinu, antikoagancií, diuretik, kyslíku a vazodilancií (blokátory kalciového kanálu, ACE-inhibitory). Pacienti účastníci 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. týdnů 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. týdnů 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 ± 6,96) fyzických funkcí hodnocených podle stupnice „SF-36 Health Survey“ (-0,20 ± 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. Nález 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 tadalafilem

Multicentrická, dvojité 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 tadalafilem 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 tadalafilem 20 mg, byli titrováni na 40 mg tadalafilu ve 4. týdnu a 10 mg ambrisentanu v 8. týdnu, pokud nebyly problémy se snášenlivostí. Medián dvojité zaslepené léčby pro kombinovanou terapii byla vyšší než 1,5 roku.

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

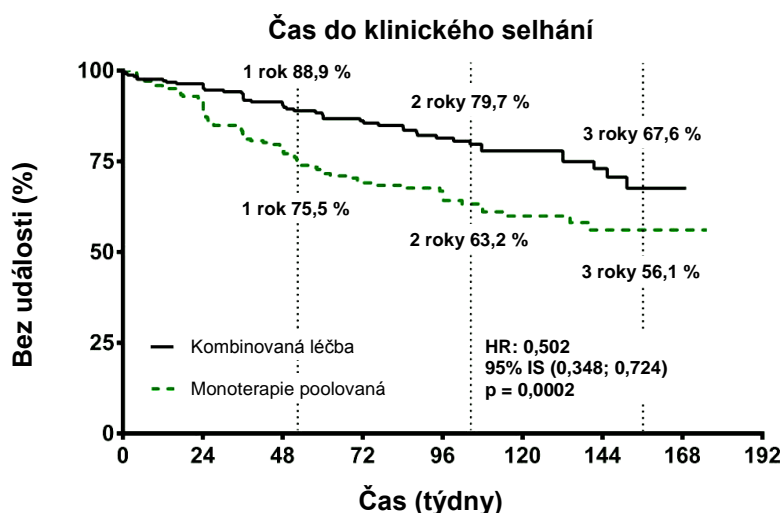
- úmrtí, nebo
- hospitalizace kvůli zhoršení PAH,
- progresi onemocnění,
- dlouhodobá nevyhovující klinická odpověď.

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:	0	24	48	72	96	120	144	168	192
Kombinace:	253	229	186	145	106	71	36	4	
Monoterapie poolovaná:	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).

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-kyselý 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 μ M 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 μ M 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 tadalafilem 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 dávků 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 $AUC_{0-\text{last}}$ 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 se závažným poškozením 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 poruchou funkce jater nebo s klinicky významně zvýšenými hodnotami jaterních aminotransferáz ($> 3 \times$ 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 hypotenzi 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 záněty 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 samců 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 samech 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 samců 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 (> 9násobek 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, 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 expozicích odpovídajících podle AUC přibližně 1,8 až 7násobku pediatrické expozice, při dávce 10 mg (věk 9 až 15 let). Klinický význam těchto zjištění pro pediatrickou populaci není plně objasněn.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Laktosa

Mikrokrytalická 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 modře Indigotin (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

PVC/PVdC blistry

Velikost balení s 30 potahovanými tabletami a jednodávkovými blistry po 30× 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

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/19/1368/001

EU/1/19/1368/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

Datum posledního prodloužení registrace:

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>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ambrisentan Mylan 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje ambrisentanum 10 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ambrisentan Mylan 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 Mylan 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 tadalafilem

Při užívání v kombinaci s tadalafilem má být Ambrisentan Mylan 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 tadalafilem, 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 mohly být sníženy v závislosti na snášenlivosti.

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

Pokud je ambrisentan podáván společně s cyklosporinem A, měla by 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).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2). U jedinců s těžkou poruchou renální funkce (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.

Porucha 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× 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

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× 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× 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 přerušování léčby. Výskyt anémie se zvýšil, když byl ambrisentan podáván v kombinaci s tadalafilem (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 nežádoucího 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 Mylan 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

Ambrisentan Mylan 10 mg potahované tablety obsahují laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Ambrisentan Mylan 10 mg potahované tablety obsahují azobarvivo hlinitý lak červeně Allura AC (E129), které může vyvolat alergickou reakci.

Ambrisentan Mylan 10 mg potahované tablety obsahují 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 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 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 estrogenu 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

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

Bezpečnost ambrisentanu jako monoterapie a/nebo v kombinaci byla hodnocena v klinických studiích s více než 1 200 pacienty s PAH (viz bod 5.1). Nežádoucí účinky vycházející z údajů 12týdenní placebem kontrolované klinické studie, seřazené podle tříd orgánových systémů a četnosti, jsou zahrnuty níže.

Informace z dlouhodobých, placebem nekontrolovaných studií [ARIES-E a AMBITION (kombinace s tadalafillem)], jsou též uvedeny níže. Žádné dříve nepozorované nežádoucí účinky nebyly při dlouhodobé léčbě nebo při kombinaci ambrisentanu s tadalafillem identifikovány. Bezpečnostní profil byl při delším pozorování vycházejícím z nekontrolovaných studií (průměrná doba sledování 79 týdnů) podobný bezpečnostnímu profilu vycházejícímu z krátkodobých studií. Údaje získané z rutinního farmakovigilančního sledování jsou rovněž uvedeny.

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky v souvislosti s léčbou ambrisentanem byly periferní edém, retence tekutin a bolest hlavy (zahrnující bolest hlavy způsobenou onemocněním vedlejších nosních dutin a migrénu). Vyšší dávky (10 mg) byly spojovány s vyšší incidencí těchto nežádoucích účinků a periferní edém měl u pacientů nad 65 let věku závažnější projevy v krátkodobých klinických studiích (viz bod 4.4).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Skupiny četností jsou definovány následujícím způsobem: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/100$), 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. Skupiny četností neodrážejí další faktory, jako jsou rozdílná délka studií, zdravotní stav a laboratorní parametry pacienta před léčbou. Skupiny četností nežádoucích účinků určené na základě zkušeností z klinických studií nemusejí odrážet četnost nežádoucích účinků, které se objeví v průběhu běžné klinické praxe. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

	Ambrisentan (ARIES-C a po uvedení na trh)	Ambrisentan (AMBITION a ARIES-E)	Kombinace s tadalafillem (AMBITION)
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>			
Anémie (pokles hemoglobinu, pokles hematokritu)	Časté ¹	Velmi časté	Velmi časté
<i>Poruchy imunitního systému</i>			
Hypersenzitivní reakce (např. angioedém, vyrážka, pruritus)	Méně časté	Časté	Časté
<i>Poruchy nervového systému</i>			
Bolest hlavy (včetně bolesti dutin v hlavě, migréna)	Velmi časté ²	Velmi časté	Velmi časté
Závrať	Časté ³	Velmi časté	Velmi časté
<i>Poruchy oka</i>			
Rozmazané vidění, poruchy zraku	Není známo ⁴	Časté	Časté

	Ambrisentan (ARIES-C a po uvedení na trh)	Ambrisentan (AMBITION a ARIES-E)	Kombinace s tadalafilem (AMBITION)
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>			
Tinnitus	NH	NH	Časté
Náhlá ztráta sluchu	NH	NH	Méně časté
<i>Srdeční poruchy</i>			
Srdeční selhání	Časté ⁵	Časté	Časté
Palpitace	Časté	Velmi časté	Velmi časté
<i>Cévní poruchy</i>			
Hypotenze	Časté ³	Časté	Časté
Návaly horka/zrudnutí	Časté	Časté	Velmi časté
Synkopa	Méně časté ³	Časté	Časté
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>			
Epistaxe	Časté ³	Časté	Časté
Dyspnoe	Časté ^{3,6}	Velmi časté	Velmi časté
Kongesce horních cest dýchacích (včetně nosu a vedlejších nosních dutin), sinusitida, nazofaryngitida, rinitida	Časté ⁷		
Nazofaryngitida		Velmi časté	Velmi časté
Sinusitida, rinitida		Časté	Časté
Ucpaný nos		Velmi časté	Velmi časté
<i>Gastrointestinální poruchy</i>			
Nauzea, zvracení, průjem	Časté ³		
Nauzea		Velmi časté	Velmi časté
Zvracení		Časté	Velmi časté
Průjem		Velmi časté	Velmi časté
Bolest břicha	Časté	Časté	Časté
Zácpa	Časté	Časté	Časté
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>			
Poškození jater (viz bod 4.4)	Méně časté ^{3, 8}	NH	NH
Autoimunitní hepatitida (viz bod 4.4)	Méně časté ^{3, 8}	NH	NH
Zvýšení jaterních transamináz	Časté ³	NH	NH
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>			
Vyrážka	NH	Časté ⁹	Časté ⁹

	Ambrisentan (ARIES-C a po uvedení na trh)	Ambrisentan (AMBITION a ARIES-E)	Kombinace s tadalafillem (AMBITION)
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>			
Periferní otok, retence tekutin	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Bolest/nepříjemný pocit na hrudi	Časté	Časté	Velmi časté
Astenie	Časté ³	Časté	Časté
Únava	Časté ³	Velmi časté	Velmi časté

NH – nebylo hlášeno

¹ Viz bod „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

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

³ Údaje získané z rutinního farmakovigilančního sledování a četnosti založené na zkušenostech z placebem kontrolovaných klinických studií.

⁴ Data odvozená z rutinního farmakovigilančního sledování.

⁵ Většina hlášených případů srdečního selhání byla spojována s retencí tekutin. Údaje odvozené z rutinního farmakovigilančního sledování, četnosti založené na statistickém modelování údajů získaných z placebem kontrolovaných klinických studií.

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 Během léčby ambrisentanem byly hlášeny případy autoimunitní hepatitidy, včetně případů zhoršení autoimunitní hepatitidy a poškození jater.

⁹ 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 pacientů s PAH léčených ambrisentanem nejsou žádné zkušenosti s podáváním dávek vyšších než 10 mg/den. 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 silný/účinný (K_i 0,016 nM) a vysoce selektivní 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 systémů 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 podpurné/původní léčbě, která mohla zahrnovat kombinaci digoxinu, antikoagancií, diuretik, kyslíku a vazodilancií (blokátory kalciového kanálu, ACE-inhibitory). Pacienti účastníci 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 ± 6,96) fyzických funkcí hodnocených podle stupnice „SF-36 Health Survey“ (-0,20 ± 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. Nález 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 tadalafilem

Multicentrická, dvojité 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 tadalafilem 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 $> 2 \times$ 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 tadalafilem 20 mg, byli titrováni na 40 mg tadalafilu ve 4. týdnu a 10 mg ambrisentanu v 8. týdnu, pokud nebyly problémy se snášenlivostí. Medián dvojité zaslepené léčby pro kombinovanou terapii byla vyšší než 1,5 roku.

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

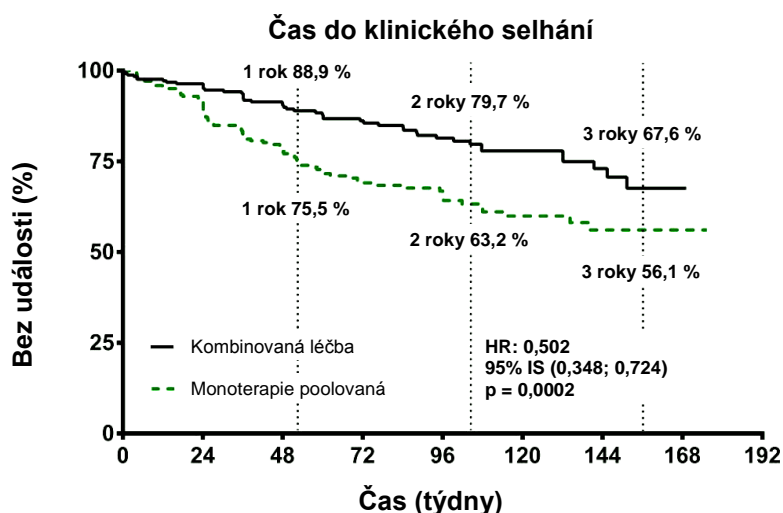
- úmrtí, nebo
- hospitalizace kvůli zhoršení PAH,
- progresi onemocnění,
- dlouhodobá nevyhovující klinická odpověď.

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:	0	24	48	72	96	120	144	168	192
Kombinace:	253	229	186	145	106	71	36	4	
Monoterapie poolovaná:	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).

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-kyselý 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 μ M 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 μ M 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 tadalafilem 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 $AUC_{(0-inf)}$ 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 dávků 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 μ g) 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 se závažným poškozením 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 poruchou funkce jater nebo s klinicky významně zvýšenými hodnotami jaterních aminotransferáz ($> 3 \times$ 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 hypotenzi 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 záněty 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 samců 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 samech 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 samců 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 (> 9násobek 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, 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 expozicích odpovídajících podle AUC přibližně 1,8 až 7násobku pediatrické expozice, při dávce 10 mg (věk 9 až 15 let). Klinický význam těchto zjištění pro pediatrickou populaci není plně objasněn.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Laktosa

Mikrokrytalická celulóza (E460i)

Sodná sůl kroscarmelosy

Magnesium-stearát (E570)

Potah tablety

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol

Mastek (E553b)

Hlinitý lak červeně Allura AC (E129)

Hlinitý lak modře Indigotin (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

PVC/PVdC blistry

Velikost balení s 30 potahovanými tabletami a jednodávkovými blistry po 30× 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

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

Datum posledního prodloužení registrace:

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

Generics (UK) Limited,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL,
Velká Británie

nebo

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

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 uvedením přípravku na trh si držitel rozhodnutí o registraci musí nechat odsouhlasit národním regulačním úřadem obsah a formu edukačních materiálů včetně způsobu distribuce.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby byly všem pacientům, kteří budou užívat přípravek Ambrisentan Mylan, poskytnuty edukační materiály.

- Přípomínková karta pacienta

Přípomínková karta pacienta musí obsahovat následující sdělení

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

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ambrisentan Mylan 5 mg potahované tablety

ambrisentanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje ambrisentanum 5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet

30×1 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

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ambrisentan mylan 5 mg potahované tablety

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ambrisentan Mylan 10 mg potahované tablety

ambrisentanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje ambrisentanum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet

30×1 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

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ambrisentan mylan 10 mg potahované tablety

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ambrisentan Mylan 5 mg potahované tablety

ambrisentanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan S.A.S

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ambrisentan Mylan 10 mg potahované tablety

ambrisentanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan S.A.S

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Ambrisentan Mylan 5 mg potahované tablety Ambrisentan Mylan 10 mg potahované tablety

ambrisentanum

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

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

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

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

Neužívejte přípravek Ambrisentan Mylan:

- 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 poraďte 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 Mylan vhodný.

V průběhu léčby Vám budou prováděny pravidelné krevní testy.

Před zahájením léčby přípravkem Ambrisentan Mylan 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 Mylan.

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 Mylan 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 Mylan

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 Mylan.

Pokud užíváte rifampicin (antibiotikum k léčbě závažných infekcí), bude Vás lékař pravidelně kontrolovat, pokud začínáte užívat přípravek Ambrisentan Mylan 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 Mylan 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 Mylan účinnou antikoncepční metodu (antikoncepci).** Porad'te se o této záležitosti se svým lékařem.

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

→ **Pokud v průběhu léčby přípravkem Ambrisentan Mylan 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 Mylan a dále pak v pravidelných intervalech v průběhu léčby tímto přípravkem.

Kojení

Není známo, zda je Ambrisentan Mylan vylučován do lidského mateřského mléka.

→ V průběhu léčby přípravkem Ambrisentan Mylan **nekojte**. Porad'te se o této záležitosti se svým lékařem.

Fertilita

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Ambrisentan Mylan 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, neřid'te dopravní prostředky a neobsluhujte stroje.**

Tablety přípravku Ambrisentan Mylan obsahují laktosu a červeň Allura (E129)

Tablety přípravku Ambrisentan Mylan obsahují malé množství cukru nazývaného laktosu. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, porad'te se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

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

Tablety přípravku Ambrisentan Mylan obsahují barvivo zvané hlinitý lak červeně Allura AC (E129), které může vyvolat alergickou reakci.

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 Mylan užívá

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

Jaké množství přípravku Ambrisentan Mylan se užívá

Obvyklá dávka přípravku Ambrisentan Mylan 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 Mylan jednou denně.

Jak se přípravek Ambrisentan Mylan užívá

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

Jestliže jste užil(a) více přípravku Ambrisentan Mylan, 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 Mylan

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

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

Nepřestávejte s užíváním přípravku Ambrisentan Mylan bez porady s lékařem.

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

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

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Stavy, na které Vy a Váš lékař musíte dávat pozor:

Alergické reakce

Toto je častý nežádoucí účinek, který může postihnout až **jednu 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 jednu z 10** osob.

Srdeční selhání

To je způsobeno tím, že srdce nepumpuje dostatek krve, a způsobuje dušnost, extrémní únavu a otoky v oblasti kotníků a nohou. Toto je častý nežádoucí účinek, který může postihnout až **jednu z 10** osob.

Anémie (snížení počtu červených krvinek)

To je porucha krve, která způsobuje únavu, slabost, dušnost a celkový pocit nemoci. V některých případech vyžaduje podání krevní transfuze. Toto je velmi častý nežádoucí účinek, který může postihnout **více než jednu z 10** osob.

Hypotenze (nízký tlak krve)

Ta může způsobit točení hlavy. Toto je častý nežádoucí účinek, který může postihnout až **jednu z 10** osob.

→ Pokud zaznamenáte tyto nežádoucí účinky nebo pokud se u Vás tyto nežádoucí účinky objeví bezprostředně po užití přípravku Ambrisentan Mylan, **oznamte to neprodleně svému lékaři**.

Je důležité, aby Vám byly pravidelně prováděny krevní testy ke zjištění případné anémie 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 „Příznaky možné poruchy jater zahrnují“.

Další nežádoucí účinky zahrnují

Velmi časté nežádoucí účinky

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

V kombinaci s tadalafilem (jiné PAH léčivo) navíc k uvedenému výše:

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

Časté nežádoucí účinky

- 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 tadalafilem

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

- zvonění v uších (*tinnitus*) pouze při užívání kombinované léčby.

Méně časté nežádoucí účinky

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

V kombinaci s tadalafilem

- 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 Mylan 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.

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 Mylan obsahuje

Léčivou látkou je ambrisentanum.

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg nebo 10 mg.

Pomocnými látkami jsou laktosa (viz bod 2, „Přípravek Ambrisentan Mylan obsahuje laktosu“), mikrokrystalická celulóza (E460i), sodná sůl kroskarmelosy, magnesium-stearát (E570), částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), makrogol/PEG, mastek (E553b), červeň Allura (E129), viz bod 2 „Přípravek Ambrisentan Mylan obsahuje červeň Allura (E129)“, modř Indigotin (E132).

Jak přípravek Ambrisentan Mylan vypadá a co obsahuje toto balení

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

Ambrisentan Mylan 10 mg potahovaná tableta (tableta) je růžová, tobolekovitá tableta s vyraženým „M“ na jedné straně a „AN1“ na straně druhé.

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francie

Výrobce

Generics (UK) Limited, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1TL, Velká Británie

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

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

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

BGP Products UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Mylan Pharmaceuticals s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

BGP Products ApS
Tlf: + 45 28116932

Malta

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

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Mylan Healthcare Norge AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

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

Polska

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

France

Mylan S.A.S
Tél : +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 (0) 87 1694982

Ísland

BGP Products ApS
Tel: + 45 28116932
(Danmörk)

Italia

Mylan italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.
Τηλ: + 357 99403969

Latvija

BGP Products SIA
Tel: +371 676 055 80

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Mylan Finland OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

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>.