

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ambrisentan Viatris 5 mg filmom obalené tablety
Ambrisentan Viatris 10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ambrisentan Viatris 5 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 5 mg ambrisentánu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje približne 26 mg laktózy a približne 10 mikrogramov hlinitého laku červenej Allura AC.

Ambrisentan Viatris 10 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 10 mg ambrisentánu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá tableta obsahuje približne 52 mg laktózy a približne 20 mikrogramov hlinitého laku červenej Allura AC.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Ambrisentan Viatris 5 mg filmom obalené tablety

Ružová, okrúhla, bikonvexná, filmom obalená tableta s označením „M“ na jednej strane a „AN“ na druhej strane, s priemerom približne 5,7 mm.

Ambrisentan Viatris 10 mg filmom obalené tablety

Ružová, bikonvexná, filmom obalená tableta v tvare kapsule s označením „M“ na jednej strane a „AN1“ na druhej strane, s dĺžkou približne 9,9 mm a šírkou 4,8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ambrisentan Viatris je indikovaný na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) u dospelých pacientov vo funkčnej triede (FT) II až III podľa SZO, vrátane použitia v kombinovanej liečbe (pozri časť 5.1). Účinnosť bola preukázaná pri idiopatickej PAH (IPAH) a pri PAH spojenej s ochorením spojivového tkaniva.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu musí začať lekár so skúsenosťami v liečení PAH.

Dávkovanie

Ambrisentán v monoterapii

Ambrisentan Viatris sa má začať užívať perorálne v dávke 5 mg jedenkrát denne a môže sa zvýšiť na 10 mg denne v závislosti od klinickej odpovede na liečbu a znášanlivosti liečby.

Ambrisentán v kombinácii s tadalafilom

Pri používaní v kombinácii s tadalafilom sa má dávka Ambrisentan Viatris titrovať na 10 mg jedenkrát denne.

V štúdií AMBITION pacienti užívali 5 mg ambrisentánu denne počas prvých 8 týždňov pred vytitrovaním dávky na 10 mg, a to v závislosti od znášanlivosti liečby (pozri časť 5.1). Pri používaní v kombinácii s tadalafilom pacienti začali liečbu 5 mg ambrisentánu a 20 mg tadalafilu. V závislosti od znášanlivosti liečby sa dávka tadalafilu zvýšila na 40 mg po 4 týždňoch a dávka ambrisentánu sa zvýšila na 10 mg po 8 týždňoch. Takéto dávkovanie sa dosiahlo u viac ako 90 % pacientov. Dávky sa tiež mohli znižovať v závislosti od znášanlivosti liečby.

Obmedzené údaje svedčia o tom, že náhle ukončenie liečby ambrisentánom nie je spojené so zhoršením príznakov PAH (s „rebound“ fenoménom).

Ambrisentán v kombinácii s cyklosporínom A

Pri súbežnom podávaní cyklosporínu A u dospelých sa má dávka ambrisentánu obmedziť na 5 mg jedenkrát denne a pacienti majú byť starostlivo sledovaní (pozri časti 4.5 a 5.2).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U pacientov starších ako 65 rokov nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2). Skúsenosti s použitím ambrisentánu u jedincov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) sú obmedzené; v tejto podskupine pacientov sa má liečba začať opatrne a pri zvýšení dávky na 10 mg ambrisentánu je potrebná osobitná opatrnosť.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Ambrisentán nebol skúšaný u jedincov s poruchou funkcie pečene (s cirhózou alebo bez nej). Vzhľadom na to, že hlavné cesty metabolizmu ambrisentánu sú glukuronidácia a oxidácia s následným vylučovaním do žlče, je možné očakávať, že porucha funkcie pečene zvýši expozíciu (C_{max} a AUC) ambrisentánu. Z tohto dôvodu sa liečba ambrisentánom nesmie začať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene alebo s klinicky významne zvýšenými hodnotami pečeňových aminotransferáz (nad 3-násobok hornej hranice referenčného rozpätia ($> 3 \times ULN$); pozri časti 4.3 a 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť ambrisentánu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje (dostupné údaje týkajúce sa juvenilných zvierat, pozri časť 5.3).

Spôsob podávania

Ambrisentan Viatris je na perorálne použitie. Odporúča sa, aby sa tableta prehltila vcelku a môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla. Odporúča sa tabletu nedeliť, nedrviť ani nežuť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Gravidita (pozri časť 4.6).

Ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú spoľahlivú antikoncepciu (pozri časti 4.4 a 4.6).

Dojčenie (pozri časť 4.6).

Ťažká porucha funkcie pečene (s cirhózou alebo bez nej) (pozri časť 4.2).

Východiskové hodnoty pečeňových aminotransferáz (aspartátaminotransferázy (AST) a/alebo alanínaminotransferázy (ALT)) $> 3 \times \text{ULN}$ (pozri časti 4.2 a 4.4).

Idiopatická pľúcna fibróza (IPF) so sekundárnou pľúcnou artériovou hypertenziou alebo bez nej (pozri časť 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ambrisentán nebol skúmaný u dostatočného počtu pacientov, aby bolo možné stanoviť rovnováhu medzi prínosom a rizikom pri PAH funkčnej triedy I podľa SZO.

Účinnosť ambrisentánu v monoterapii nebola stanovená u pacientov s PAH funkčnej triedy IV podľa SZO. Ak dôjde k zhoršeniu klinického stavu, má sa zvážiť liečba, ktorá je odporúčaná pre ťažké štádium ochorenia (napr. epoprostenol).

Funkcia pečene

PAH je spojená s abnormalitami funkcie pečene. Pri používaní ambrisentánu boli pozorované prípady zodpovedajúce autoimunitnej hepatitíde, vrátane novej exacerbácie už existujúcej autoimunitnej hepatitídy, poškodenia pečene a zvýšenia hodnôt pečeňových enzýmov potenciálne súvisiaceho s liečbou (pozri časti 4.8 a 5.1). Pred začiatkom liečby ambrisentánom sa preto majú stanoviť hodnoty pečeňových aminotransferáz (ALT a AST) a liečba sa nemá začať u pacientov s východiskovými hodnotami ALT a/alebo AST $> 3 \times \text{ULN}$ (pozri časť 4.3).

Pacienti majú byť sledovaní kvôli prejavom poškodenia pečene a odporúča sa kontrolovať hodnoty ALT a AST raz za mesiac. Ak u pacienta dôjde k trvalému, neobjasnenému, klinicky významnému zvýšeniu hodnôt ALT a/alebo AST, alebo ak je zvýšenie hodnôt ALT a/alebo AST sprevádzané prejavmi alebo príznakmi poškodenia pečene (napr. žltacka), liečba ambrisentánom sa má ukončiť.

U pacientov bez klinických príznakov poškodenia pečene alebo bez žltacky sa opätovné začatie liečby ambrisentánom môže zvážiť po normalizácii hodnôt pečeňových enzýmov. Odporúča sa vyšetrenie u hepatológa.

Koncentrácia hemoglobínu

Používanie antagonistov endotelínových receptorov (ERA) vrátane ambrisentánu je spojené so znížením koncentrácií hemoglobínu a hematokritu. Znížené koncentrácie boli väčšinou zistené počas prvých 4 týždňov liečby a potom sa hemoglobín zvyčajne stabilizoval. Priemerné poklesy (v rozmedzí od 0,9 do 1,2 g/dl) koncentrácií hemoglobínu, v porovnaní s východiskovými koncentráciami, pretrvávali počas až 4 rokov liečby ambrisentánom v dlhodobom otvorenom predĺžení pivotných klinických štúdií fázy 3. V období po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady anémie vyžadujúcej si transfúziu krvi (pozri časť 4.8).

Neodporúča sa začať liečbu ambrisentánom u pacientov s klinicky významnou anémiou. Počas liečby ambrisentánom sa odporúča kontrolovať hladiny hemoglobínu a/alebo hematokritu, napríklad

po 1 mesiaci, 3 mesiacoch a potom v pravidelných intervaloch v súlade s klinickou praxou. Ak sa zistí klinicky významné zníženie hladín hemoglobínu alebo hematokritu a vylúčia sa iné príčiny, má sa zvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby. Výskyt anémie bol zvýšený, keď sa ambrisentán podával v kombinácii s tadalafilom (15 % frekvencia výskytu tejto nežiaducej udalosti), v porovnaní s výskytom anémie, keď sa ambrisentán a tadalafil podávali v monoterapii (7 % a 11 %, v uvedenom poradí).

Retencia tekutín

Pri používaní ERA vrátane ambrisentánu sa pozoroval periférny edém. Väčšina prípadov periférneho edému v klinických štúdiách s ambrisentánom bola ľahkej až stredne ťažkej závažnosti, aj keď sa môže vyskytnúť s väčšou frekvenciou a závažnosťou u pacientov ≥ 65 rokov. V krátkodobých klinických štúdiách bol periférny edém hlásený častejšie pri podávaní 10 mg ambrisentánu (pozri časť 4.8).

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady retencie tekutín vyskytujúcej sa v priebehu niekoľkých týždňov po začatí liečby ambrisentánom a v niektorých prípadoch liečba retencie tekutín alebo dekompenzovaného srdcového zlyhania vyžadovala podanie diuretika alebo hospitalizáciu. Ak pacienti trpia už existujúcim preťažením tekutinami, treba ho zvládnuť klinicky vhodným spôsobom pred začatím liečby ambrisentánom.

Ak počas liečby ambrisentánom vznikne klinicky významná retencia tekutín, ktorá je alebo nie je spojená s prírastkom telesnej hmotnosti, majú sa vykonať ďalšie vyšetrenia, aby sa určila príčina, napr. liečba ambrisentánom alebo už existujúce srdcové zlyhanie, a možná potreba špecifickej liečby alebo ukončenia liečby ambrisentánom. Výskyt periférneho edému bol zvýšený, keď sa ambrisentán podával v kombinácii s tadalafilom (45 % frekvencia výskytu tejto nežiaducej udalosti), v porovnaní s výskytom periférneho edému, keď sa ambrisentán a tadalafil podávali v monoterapii (38 % a 28 %, v uvedenom poradí). Výskyt periférneho edému bol najvyšší v priebehu prvého mesiaca po začatí liečby.

Ženy vo fertilnom veku

Liečba Ambrisentanom Viatrix sa nesmie začať u žien vo fertilnom veku, pokiaľ výsledok tehotenského testu pred začiatkom liečby nie je negatívny a pokiaľ nepoužívajú spoľahlivú antikoncepciu. V prípade akýchkoľvek pochybností ohľadom toho, aká antikoncepcia sa má odporučiť konkrétnej pacientke, sa má zvážiť konzultácia s gynekológom. Počas liečby ambrisentánom sa odporúča vykonávať tehotenské testy v mesačných intervaloch (pozri časti 4.3 a 4.6).

Pľúcna venookluzívna choroba

Pri používaní vazodilatačných liekov, ako sú ERA, u pacientov s pľúcnou venookluzívnou chorobou boli zaznamenané prípady pľúcneho edému. V dôsledku toho, ak u pacientov s PAH vznikne akútny pľúcny edém počas liečby ambrisentánom, je potrebné zvážiť možnosť pľúcnej venookluzívnej choroby.

Súbežné podávanie s inými liekmi

Pacienti užívajúci ambrisentán majú byť starostlivo sledovaní pri začatí liečby rifampicínom (pozri časti 4.5 a 5.2).

Pomocné látky

Laktóza

Ambrisentan Viatrix obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Hlinitý lak červenej Allura AC

Ambrisentan Viatris obsahuje azofarbivo hlinitý lak červenej Allura AC (E129), ktoré môže vyvolať alergické reakcie.

Sodík

Ambrisentan Viatris obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg), t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

V predklinických štúdiách *in vitro* a *in vivo* ambrisentán v klinicky významných koncentráciách neinhiboval ani neindukoval enzýmy I. alebo II. fázy metabolizácie liečiv, čo svedčí o nízkej schopnosti ambrisentánu zmeniť profil liekov metabolizovaných týmito cestami.

Schopnosť ambrisentánu indukovať aktivitu CYP3A4 bola skúmaná u zdravých dobrovoľníkov a výsledky svedčia o nedostatočnom vplyve ambrisentánu na indukciu izoenzýmu CYP3A4.

Cyklosporín A

Súbežné podávanie ambrisentánu a cyklosporínu A v rovnovážnom stave viedlo u zdravých dobrovoľníkov k 2-násobnému zvýšeniu expozície ambrisentánu. Toto môže byť spôsobené inhibíciou transportérov a metabolických enzýmov podieľajúcich sa na farmakokinetike ambrisentánu cyklosporínom A. Z toho dôvodu sa má dávka ambrisentánu obmedziť na 5 mg jedenkrát denne pri súbežnom podávaní s cyklosporínom A (pozri časť 4.2). Podávanie opakovaných dávok ambrisentánu nemalo vplyv na expozíciu cyklosporínu A a úprava dávky cyklosporínu A nie je potrebná.

Rifampicín

Súbežné podávanie rifampicínu (inhibitor transportného polypeptidu organických aniónov [OATP], silný induktor CYP3A a 2C19 a induktor P-gp a uridíndifosfát glukuronozyltransferáz [UGTs]) bolo spojené s prechodným (približne 2-násobným) zvýšením expozície ambrisentánu po podaní úvodných dávok zdravým dobrovoľníkom. Podávanie rifampicínu v rovnovážnom stave však na 8. deň nemalo klinicky významný vplyv na expozíciu ambrisentánu. Pacienti užívajúci ambrisentán majú byť starostlivo sledovaní pri začatí liečby rifampicínom (pozri časti 4.4 a 5.2).

Inhibítory fosfodiesterázy

Súbežné podávanie ambrisentánu s inhibítorom fosfodiesterázy, buď so sildenafilom alebo tadalafilom (oba sú substráty pre CYP3A4), zdravým dobrovoľníkom významne neovplyvnilo farmakokinetiku inhibítora fosfodiesterázy alebo ambrisentánu (pozri časť 5.2).

Iné ciele liečby PAH

Účinnosť a bezpečnosť ambrisentánu, keď sa podával súbežne s inými liekmi na PAH (napr. s prostanoïdmi a so stimulátormi rozpustnej guanylátcyklázy), sa špecificky nesledovali v kontrolovaných klinických skúšaniach u pacientov s PAH (pozri časť 5.1). Na základe známych údajov o biotransformácii sa nepredpokladajú žiadne špecifické liekové interakcie so stimulátormi rozpustnej guanylátcyklázy ani s prostanoïdmi (pozri časť 5.2). S týmito liečivami sa však neuskutočnili žiadne štúdie špecifických liekových interakcií. V prípade ich súbežného podávania sa preto odporúča obozretnosť.

Perorálna antikoncepcia

V klinickej štúdii u zdravých dobrovoľníkov podávanie ambrisentánu v rovnovážnom stave v dávke 10 mg jedenkrát denne významne nezmenilo farmakokinetiku jednorazovej dávky etinylestradiolu a noretindrónu obsiahnutých v kombinovanej perorálnej antikoncepcii (pozri časť 5.2). Na základe

tejto farmakokinetickej štúdie sa neočakáva, že by ambrisentán významne ovplyvnil expozíciu antikoncepcii založenej na estrogénoch alebo progestagéne.

Warfarín

V štúdiu u zdravých dobrovoľníkov nemal ambrisentán žiadny vplyv na rovnovážne farmakokinetické parametre a antikoagulačný účinok warfarínu (pozri časť 5.2). Warfarín taktiež nemal klinicky významný vplyv na farmakokinetiku ambrisentánu. Ambrisentán okrem toho nemal u pacientov žiadny celkový vplyv na týždennú dávku antikoagulancia warfarínového typu, na protrombínový čas (Prothrombin Time, PT) a medzinárodný normalizovaný pomer (International Normalized Ratio, INR).

Ketokonazol

Podávanie ketokonazolu (silný inhibítor CYP3A4) v rovnovážnom stave neviedlo ku klinicky významnému zvýšeniu expozície ambrisentánu (pozri časť 5.2).

Vplyv ambrisentánu na transportéry xenobiotík

Ambrisentán v klinicky významných koncentráciách nemá *in vitro* inhibičný vplyv na ľudské transportéry vrátane P-glykoproteínu (Pgp), proteínu zodpovedného za rezistenciu pri rakovine prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP), proteínu 2 súvisiaceho s mnohopočetnou liekovou rezistenciou (multi-drug resistance related protein 2, MRP2), transportnej pumpy solí žľových kyselín (bile salt export pump, BSEP), transportných polypeptidov organických aniónov (organic anion transporting polypeptides, OATP1B1 a OATP1B3) a kontransportného polypeptidu sodíka a taurocholátu (sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide, NTCP).

Ambrisentán je substrát pre Pgp-sprostredkovaný eflux.

Štúdie *in vitro* na potkaních hepatocytoch taktiež ukázali, že ambrisentán neindukoval expresiu proteínov Pgp, BSEP alebo MRP2.

Ambrisentán v rovnovážnom stave podávaný zdravým dobrovoľníkom nemal klinicky významný vplyv na farmakokinetiku jednorazovej dávky digoxínu, substrátu pre Pgp (pozri časť 5.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Liečba ambrisentánom sa nesmie začať u žien vo fertilnom veku, pokiaľ výsledok tehotenského testu pred začiatkom liečby nie je negatívny a pokiaľ nepoužívajú spoľahlivú antikoncepciu. Počas liečby ambrisentánom sa odporúča vykonávať tehotenské testy v mesačných intervaloch.

Gravidita

Ambrisentán je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). Štúdie na zvieratách preukázali, že ambrisentán je teratogénny. Nie sú k dispozícii skúsenosti s použitím u ľudí.

Ženy liečené ambrisentánom musia byť informované o riziku poškodenia plodu a ak dôjde k otehotneniu, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa ambrisentán vylučuje do ľudského materského mlieka. Vylučovanie ambrisentánu do mlieka sa u zvierat neskúmalo. Z tohto dôvodu je dojčenie kontraindikáciou u pacientok užívajúcich ambrisentán (pozri časť 4.3).

Mužská fertilita

Dlhodobé podávanie ERA, vrátane ambrisentánu, bolo u samcov spojené so vznikom atrofie semenníkových tubulov (pozri časť 5.3). Hoci sa v štúdií ARIES-E nezistili jasné dôkazy o škodlivom účinku dlhodobej expozície ambrisentánu na počet spermií, dlhodobé podávanie ambrisentánu sa spájalo so zmenami v markeroch spermatogenézy. Pozoroval sa pokles plazmatickej koncentrácie inhibínu B a zvýšenie plazmatickej koncentrácie FSH. Vplyv na mužskú fertilitu nie je známy, ale nie je možné vylúčiť zhoršenie spermatogenézy. V klinických štúdiách nebolo dlhodobé podávanie ambrisentánu spojené so zmenou plazmatických hladín testosterónu.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ambrisentán má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri posudzovaní pacientovej schopnosti vykonávať činnosti, ktoré vyžadujú úsudok, motorické alebo kognitívne zručnosti, treba mať na pamäti klinický stav pacienta a profil nežiaducich reakcií na ambrisentán (akými sú hypotenzia, závraty, slabosť, únava) (pozri časť 4.8). Pred vedením vozidiel alebo obsluhou strojov majú pacienti vedieť, ako by ich ambrisentán mohol ovplyvniť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie pozorované pri liečbe ambrisentánom boli periférny edém (37 %) a bolesť hlavy (28 %). V krátkodobých klinických štúdiách sa liečba vyššou dávkou (10 mg) spájala s vyšším výskytom týchto nežiaducich reakcií a periférny edém bol zvyčajne závažnejší u pacientov ≥ 65 rokov (pozri časť 4.4).

Závažné nežiaduce reakcie spojené s použitím ambrisentánu zahŕňajú anémiu (znížená koncentrácia hemoglobínu, znížený hematokrit) a hepatotoxicitu.

Pokles koncentrácie hemoglobínu a pokles hematokritu (10 %) sa spájal s ERA, vrátane ambrisentánu. Väčšina týchto znížení bola zistená počas prvých 4 týždňov liečby a hemoglobín sa vo všeobecnosti následne stabilizoval (pozri časť 4.4).

S ambrisentánom boli pozorované zvýšenia pečeňových enzýmov (2 %), poškodenie pečene a autoimunitná hepatitída (vrátane vzplanutia základného ochorenia) (pozri časti 4.4 a 5.1).

Zoznam nežiaducich reakcií uvedený v tabuľke

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). U nežiaducich reakcií súvisiacich s dávkou sa kategória frekvencie vzťahuje na vyššiu dávku ambrisentánu. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca(e) reakcia(e)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Anémia (znížená koncentrácia hemoglobínu, znížený hematokrit) ¹
Poruchy imunitného systému	Časté	Reakcie z precitlivenosti (napr. angioedém, vyrážka, pruritus)
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy (vrátane bolesti hlavy v dôsledku sinusitídy, migrény) ² , závraty
Poruchy oka	Časté	Rozmazané videnie, porucha zraku
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Tinnitus ³
	Menej časté	Náhla strata sluchu ³

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca(e) reakcia(e)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté	Palpitácie
	Časté	Srdcové zlyhanie ⁴
Poruchy ciev	Veľmi časté	Návaly tepla ⁵
	Časté	Hypotenzia, synkopa
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Dyspnoe ⁶ , kongescia v oblasti horných dýchacích ciest (napr. kongescia nosovej sliznice, kongescia sliznice prínosových dutín) ⁷ , nazofaryngitída ⁷
	Časté	Epistaxa, rinitída ⁷ , sinusitída ⁷
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Nauzea, hnačka, vracanie ⁵
	Časté	Bolesť brucha, zápcha
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Zvýšené hladiny pečeňových transamináz
	Menej časté	Poškodenie pečene (pozri časť 4.4), autoimunitná hepatitída (pozri časť 4.4)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka ⁸
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Periférny edém, retencia tekutín, bolesť/neprijemný pocit na hrudníku ⁵ , únava
	Časté	Slabosť

¹ Pozri časť „Popis vybraných nežiaducich reakcií“.

² Frekvencia bolesti hlavy bola zvyčajne vyššia pri liečbe 10 mg dávkou ambrisentánu.

³ Prípady boli pozorované len v placebom kontrolovanej klinickej štúdii s ambrisentánom v kombinácii s tadalafilom.

⁴ Väčšina hlásených prípadov srdcového zlyhania bola spojená s retenciou tekutín.

⁵ Frekvencie boli pozorované v placebom kontrolovanej klinickej štúdii s ambrisentánom v kombinácii s tadalafilom. Nižší výskyt bol pozorovaný s ambrisentánom v monoterapii.

⁶ Prípady zhoršujúceho sa dyspnoe nejasnej etiológie boli hlásené v krátkom čase po začatí liečby ambrisentánom.

⁷ Počas liečby ambrisentánom súvisel výskyt kongescie nosovej sliznice s dávkou.

⁸ Vyrážka zahŕňa erytematóznu vyrážku, generalizovanú vyrážku, papulóznu vyrážku a pruritickú vyrážku.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Znížená koncentrácia hemoglobínu

V období po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady anémie vyžadujúcej si transfúziu krvi (pozri časť 4.4). Frekvencia zníženej koncentrácie hemoglobínu (anémia) bola vyššia pri liečbe 10 mg dávkou ambrisentánu. Vo všetkých 12-týždňových placebom kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3 došlo u pacientov v skupine s ambrisentánom k zníženiu priemernej koncentrácie hemoglobínu, ktoré bolo zistené už v 4. týždni (zníženie o 0,83 g/dl); priemerné zmeny oproti východiskovej koncentrácii sa zvyčajne stabilizovali počas nasledujúcich 8 týždňov. U celkovo 17 pacientov (6,5 %) v skupine s ambrisentánom sa koncentrácia hemoglobínu znížila o ≥ 15 % oproti východiskovej koncentrácii a klesla pod dolnú hranicu referenčného rozpätia.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

U zdravých dobrovoľníkov bolo podanie jednorazovej dávky 50 a 100 mg (5- až 10-násobok maximálnej odporúčanej dávky) spojené s bolesťou hlavy, návalmi tepla, závratmi, nauzeou a kongesciou nosovej sliznice.

Vzhľadom na mechanizmus účinku by predávkovanie ambrisentánom mohlo potenciálne spôsobiť hypotenziu (pozri časť 5.3). V prípade výraznej hypotenzie môže byť potrebná aktívna kardiovaskulárna podpora. Nie je k dispozícii špecifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihypertenzíva, iné antihypertenzíva, ATC kód: C02KX02

Mechanizmus účinku

Ambrisentán je perorálne účinný derivát kyseliny propiónovej a ERA so selektivitou pre receptor pre endotelín A (ET_A). Endotelín má významnú úlohu v patofyziológii PAH.

Ambrisentán je antagonist ET_A (približne 4 000-násobne selektívnejší pre ET_A ako pre ET_B). Ambrisentán blokuje ET_A receptorový podtyp, ktorý sa nachádza predovšetkým na bunkách hladkého svalstva ciev a srdcových myocytoch. To zabraňuje endotelínom sprostredkovannej aktivácii sekundárnych signálnych systémov, čo má za následok vazokonstrikciu a proliferáciu buniek hladkého svalstva.

Očakáva sa, že vďaka selektivitě ambrisentánu pre ET_A receptor a nie pre ET_B receptor sa zachová ET_B receptorom sprostredkovaná tvorba vazodilatačných látok, oxidu dusnatého a prostacyklínu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Boli vykonané dve randomizované, dvojito zaslepené, multicentrické, placebo kontrolované pivotné štúdie fázy 3 (ARIES-1 a 2). Štúdia ARIES-1 zahŕňala 201 pacientov a porovnávala 5 mg a 10 mg dávku ambrisentánu s placebom. Štúdia ARIES-2 zahŕňala 192 pacientov a porovnávala 2,5 mg a 5 mg dávku ambrisentánu s placebom. V oboch štúdiách bol ambrisentán pridaný k podpornému/základnému lieku pacientov, čo mohlo zahŕňať podávanie v kombinácii s digoxínom, antikoagulanciami, diuretikami, kyslíkom a vazodilatanciami (blokátory kalciových kanálov, ACE inhibítory). Zaradení pacienti mali IPAH alebo PAH spojenú s ochorením spojivového tkaniva (PAH-CTD). Väčšina pacientov mala príznaky funkčnej triedy II (38,4 %) alebo III (55,0 %) podľa SZO. Pacienti s už existujúcim ochorením pečene (s cirhózou alebo s klinicky významne zvýšenými hodnotami aminotransferáz) a pacienti používajúci inú cieľnú liečbu PAH (napr. prostanoidy) boli vylúčení. Hemodynamické parametre neboli v týchto štúdiách hodnotené.

Primárnym cieľovým ukazovateľom definovaným pre štúdie fázy 3 bolo zlepšenie záťažovej kapacity hodnotené prostredníctvom zmeny oproti východiskovej hodnote v 6-minútovom teste chôdzou (6-minute walk distance, 6MWD) v 12. týždni. V oboch štúdiách viedla liečba ambrisentánom k významnému zlepšeniu v 6MWD pri každej dávke ambrisentánu.

Na placebo korigované zlepšenie priemernej hodnoty v 6MWD v 12. týždni oproti východiskovej hodnote v skupine s 5 mg dávkou bolo 30,6 m (95 % IS: 2,9 až 58,3; p = 0,008) v štúdiu ARIES-1

a 59,4 m (95 % IS: 29,6 až 89,3; $p < 0,001$) v štúdií ARIES-2. Na placebo korigované zlepšenie priemernej hodnoty v 6MWD v 12. týždni u pacientov v skupine s 10 mg dávkou v štúdií ARIES-1 bolo 51,4 m (95 % IS: 26,6 až 76,2; $p < 0,001$).

Uskutočnila sa vopred špecifikovaná kombinovaná analýza štúdií fázy 3 (ARIES-C). Na placebo korigované priemerné zlepšenie v 6MWD bolo 44,6 m (95 % IS: 24,3 až 64,9; $p < 0,001$) pri 5 mg dávke a 52,5 m (95 % IS: 28,8 až 76,2; $p < 0,001$) pri 10 mg dávke.

V štúdií ARIES-2 ambrisentán (skupina s kombinovanou dávkou) významne spomalil čas do klinického zhoršenia PAH v porovnaní s placebom ($p < 0,001$), hazard ratio preukázalo 80 % zníženie (95 % IS: 47 % až 92 %). Hodnotené premenné zahŕňali: úmrtie, transplantáciu pľúc, hospitalizáciu kvôli PAH, septostómiu predsiení, pridanie ďalších látok na liečbu PAH a kritériá pre predčasné ukončenie liečby. V skupine s kombinovanou dávkou sa pozorovalo štatisticky významné zvýšenie ($3,41 \pm 6,96$) skóre škály hodnotiacej fyzické fungovanie v rámci dotazníka o zdraví SF-36 v porovnaní s placebom ($-0,20 \pm 8,14$, $p = 0,005$). Liečba ambrisentánom viedla k štatisticky významnému zlepšeniu skóre Borgovej škály hodnotiacej dýchavičnosť (Borg Dyspnea Index, BDI) v 12. týždni (na placebo korigované skóre BDI v hodnote $-1,1$ (95 % IS: $-1,8$ až $-0,4$; $p = 0,019$; skupina s kombinovanou dávkou)).

Dlhodobé údaje

Pacienti, ktorí sa zúčastnili štúdií ARIES-1 a ARIES-2, mohli byť zaradení do dlhodobej otvorenej predĺženej štúdie ARIES-E ($n = 383$). Kombinovaná priemerná expozícia bola približne 145 ± 80 týždňov a maximálna expozícia bola približne 259 týždňov. Hlavné primárne cieľové ukazovatele tejto štúdie boli výskyt a závažnosť nežiaducich udalostí súvisiacich s dlhodobou expozíciou ambrisentánu, vrátane sérových LFT (funkčných vyšetrení pečene). Zistenia ohľadom bezpečnosti pozorované pri dlhodobej expozícii ambrisentánu v tejto štúdií boli zvyčajne zhodné s tými, ktoré sa pozorovali v 12-týždňových placebom kontrolovaných štúdiách.

Pravdepodobnosť prežitia zistená u jedincov užívajúcich ambrisentán (skupina s kombinovanou dávkou ambrisentánu) bola po 1 roku 93 %, po 2 rokoch 85 % a po 3 rokoch 79 %.

V otvorenej štúdií (AMB222) bol ambrisentán skúmaný u 36 pacientov za účelom zhodnotenia výskytu zvýšených sérových koncentrácií aminotransferáz u pacientov, ktorí prerušili predchádzajúcu liečbu iným ERA kvôli abnormalitám aminotransferáz. Počas priemerne 53 týždňov liečby ambrisentánom sa u žiadneho zo zaradených pacientov nepotvrdila hodnota sérovej ALT $> 3 \times$ ULN, ktorá by vyžadovala trvalé ukončenie liečby. Počas tejto doby bola u päťdesiatich percent pacientov dávka ambrisentánu zvýšená z 5 mg na 10 mg.

Kumulatívny výskyt abnormalít sérových aminotransferáz $> 3 \times$ ULN vo všetkých štúdiách fázy 2 a 3 (vrátane príslušných otvorených predĺžených štúdií) bol 17 zo 483 jedincov počas priemernej doby expozície 79,5 týždňa. To pri ambrisentáne zodpovedá miere výskytu 2,3 udalosti na 100 pacientorokov expozície. V otvorenej dlhodobej predĺženej štúdií ARIES-E sa zistilo, že po 2 rokoch liečby je riziko vzniku vzostupov koncentrácií aminotransferáz na $> 3 \times$ ULN u pacientov liečených ambrisentánom 3,9 %.

Ďalšie klinické informácie

Zlepšenie hemodynamických parametrov sa pozorovalo u pacientov s PAH po 12 týždňoch ($n = 29$) v štúdií fázy 2 (AMB220). Liečba ambrisentánom viedla k zvýšeniu priemerného srdcového indexu, zníženiu priemerného tlaku v pľúcnych artériách a zníženiu priemernej pľúcnej cievnej rezistencie.

Pri liečbe ambrisentánom bol hlásený pokles systolického a diastolického krvného tlaku. V placebom kontrolovaných klinických skúšaní trvajúcich 12 týždňov sa zistil priemerný pokles systolického krvného tlaku o 3 mmHg a diastolického krvného tlaku o 4,2 mmHg, keď sa porovnali hodnoty namerané na začiatku a na konci liečby. Priemerný pokles systolického a diastolického krvného tlaku pretrvával počas až 4 rokov liečby ambrisentánom v dlhodobej otvorenej predĺženej štúdií ARIES-E.

Počas štúdie liekových interakcií u zdravých dobrovoľníkov nebol pozorovaný klinicky významný vplyv na farmakokinetiku ambrisentánu alebo sildenafilu a táto kombinácia bola dobre znášaná. Počet pacientov, ktorí boli súbežne liečení ambrisentánom a sildenafilom, bol 22 pacientov (5,7 %) v štúdií ARIES-E a 17 pacientov (47 %) v štúdií AMB222. U týchto pacientov sa nezistili žiadne ďalšie bezpečnostné obavy.

Klinická účinnosť v kombinácii s tadalafilom

Uskutočnila sa multicentrická, dvojito zaslepená, aktívnymi komparátormi kontrolovaná štúdia fázy 3 typu „event-driven“

(dosiahnutie cieľa štúdie bolo podmienené výskytom vopred definovanej príhody), ktorá sledovala efekt liečby (AMB112565/AMBITION) s cieľom zhodnotiť účinnosť začiatkovej liečby kombináciou ambrisentánu a tadalafilu v porovnaní s monoterapiou buď ambrisentánom, alebo tadalafilom, u 500 pacientov s PAH bez predchádzajúcej liečby, ktorí boli na uvedené liečby randomizovaní v pomere 2:1:1. Žiadni pacienti neužívali samotné placebo. Primárna analýza porovnala skupinu s kombinovanou liečbou so súhrnne hodnotenými skupinami s monoterapiami. Uskutočnili sa aj podporné porovnania skupiny s kombinovanou liečbou s jednotlivými skupinami s monoterapiami. Pacienti s významnou anémiou, s retenciou tekutín alebo so zriedkavými ochoreniami sietnice boli z účasti na štúdií vylúčení na základe kritérií stanovených skúšajúcimi lekármi. Z účasti na štúdií boli vylúčení aj pacienti, ktorí mali východiskové hodnoty ALT a AST $> 2 \times \text{ULN}$.

Pri vstupe do štúdie bolo 96 % pacientov bez predchádzajúcej špecifickej liečby PAH a medián času od stanovenia diagnózy do zaradenia do štúdie bol 22 dní. Pacienti začali liečbu 5 mg ambrisentánu a 20 mg tadalafilu a v 4. týždni mali dávku tadalafilu titrovanú na 40 mg a v 8. týždni mali dávku ambrisentánu titrovanú na 10 mg, pokiaľ nemali žiadne problémy so znášanlivosťou liečby. Medián trvania dvojito zaslepenej liečby bol pri kombinovanej liečbe dlhší ako 1,5 roku.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bol čas do prvého výskytu príhody, ktorou bolo klinické zlyhanie liečby definované ako:

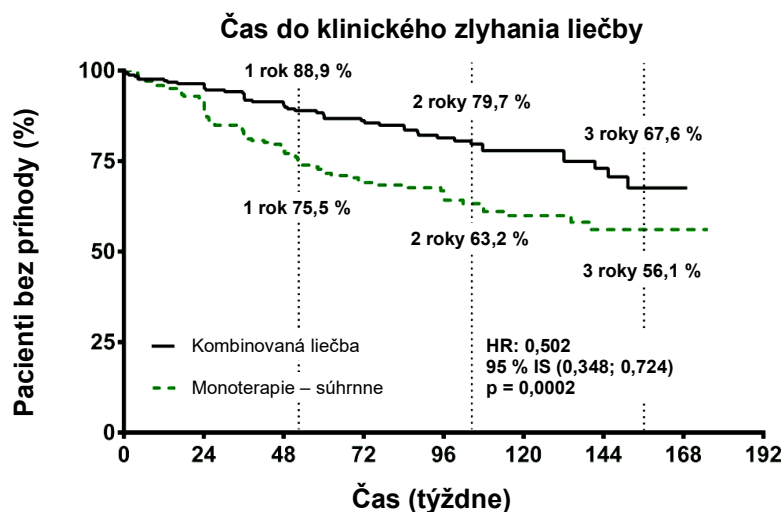
- smrť alebo
- hospitalizácia z dôvodu zhoršujúcej sa PAH,
- progresia ochorenia,
- neuspokojivá dlhodobá klinická odpoveď na liečbu.

Priemerný vek všetkých pacientov bol 54 rokov (SD 15; vekové rozmedzie 18 – 75 rokov). Pri vstupe do štúdie boli pacienti vo FT II (31 %) a FT III (69 %) podľa SZO. Najčastejšou etiológiou v populácii tejto štúdie bola idiopatická alebo dedičná PAH (56 %), po nej nasledovala PAH zapríčinená poruchami spojivového tkaniva (37 %), PAH súvisiaca s liekmi a toxínmi (3 %), s korigovanou jednoduchou vrodenou srdcovou chybou (2 %) a s HIV (2 %). Pacienti vo FT II a III podľa SZO mali priemernú východiskovú hodnotu v 6MWD rovnú 353 metrom.

Cieľové ukazovatele efektu liečby

Kombinovaná liečba viedla v porovnaní so súhrnne hodnotenými skupinami s monoterapiami k 50 % zníženiu rizika (hazard ratio [HR] 0,502; 95 % IS: 0,348 až 0,724; $p = 0,0002$) výskytu združeného cieľového ukazovateľa, ktorým bolo klinické zlyhanie liečby, a to až do hodnotenia na záverečnej návšteve [graf 1 a tabuľka 1]. Efekt liečby bol založený na 63 % znížení počtu hospitalizácií pri kombinovanej liečbe, dosiahol sa v krátkom čase a zostal zachovaný. Účinnosť kombinovanej liečby z hľadiska primárneho cieľového ukazovateľa sa preukázala aj v porovnaní s jednotlivými monoterapiami a naprieč podskupinami vytvorenými na základe veku, etnického pôvodu, geografickej oblasti, etiológie (iPAH/hPAH a PAH-CTD). Efekt liečby bol významný u pacientov vo FC II aj u pacientov vo FC III.

Graf 1



Počet pacientov v riziku:

Kombinácia:	253	229	186	145	106	71	36	4
Monoterapie – súhrnne:	247	209	155	108	77	49	25	5

Tabuľka 1

	Ambrisentán + tadalafil (N = 253)	Monoterapie – súhrnne (N = 247)	Ambrisentán v monoterapii (N = 126)	Tadalafil v monoterapii (N = 121)
Čas do prvej príhody klinického zlyhania liečby (formálne posúdené)				
Klinické zlyhanie liečby, počet (%)	46 (18)	77 (31)	43 (34)	34 (28)
Hazard ratio (95 % IS)		0,502 (0,348; 0,724)	0,477 (0,314; 0,723)	0,528 (0,338; 0,827)
p-hodnota, log-rank test		0,0002	0,0004	0,0045
Zložky tvoriace prvú príhodu klinického zlyhania liečby (formálne posúdené)				
Smrť (z akýchkoľvek príčin)	9 (4 %)	8 (3 %)	2 (2)	6 (5)
Hospitalizácia z dôvodu zhoršujúcej sa PAH	10 (4 %)	30 (12 %)	18 (14)	12 (10)
Progresia ochorenia	10 (4 %)	16 (6 %)	12 (10)	4 (3)
Neuspokojivá dlhodobá klinická odpoveď na liečbu	17 (7 %)	23 (9 %)	11 (9)	12 (10)
Čas do prvej hospitalizácie z dôvodu zhoršujúcej sa PAH (formálne posúdené)				
Prvá hospitalizácia, počet (%)	19 (8 %)	44 (18 %)	27 (21 %)	17 (14 %)
Hazard ratio (95 % IS)		0,372	0,323	0,442
p-hodnota, log-rank test		0,0002	< 0,0001	0,0124

Sekundárne cieľové ukazovatele

Hodnotené boli sekundárne cieľové ukazovatele:

Tabuľka 2

Sekundárne cieľové ukazovatele (zmena v 24. týždni v porovnaní s východiskovým stavom)	Ambrisentán + tadalafil	Monoterapie – súhrnne	Rozdiel a interval spoľahlivosti	p-hodnota
NT-proBNP (% zníženie)	-67,2	-50,4	% rozdiel: -33,8; 95 % IS: -44,8; -20,7	p < 0,0001
% osôb, ktoré v 24. týždni dosiahli uspokojivú klinickú odpoveď na liečbu	39	29	Pomer šancí: 1,56; 95 % IS: 1,05; 2,32	p = 0,026
6MWD (metre, medián zmeny)	49,0	23,8	22,75 m; 95 % IS: 12,00; 33,50	p < 0,0001

Idiopatická pľúcna fibróza

Uskutočnila sa štúdia so 492 pacientmi (ambrisentán N = 329, placebo N = 163) s idiopatickou pľúcnou fibrózou (IPF), z ktorých 11 % malo sekundárnu pľúcnu hypertenziu (skupiny 3 podľa SZO), ktorá však bola predčasne ukončená, keď sa zistilo, že nie je možné splniť primárny cieľový ukazovateľ účinnosti (štúdia ARTEMIS-IPF). V skupine s ambrisentánom sa pozorovalo 90 prípadov (27 %) progresie IPF (vrátane hospitalizácie z dôvodu respiračných ťažkostí) alebo úmrtia v porovnaní s 28 prípadmi (17 %) v skupine s placebom. Ambrisentán je preto kontraindikovaný u pacientov s IPF so sekundárnou pľúcnou hypertenziou alebo bez nej (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky upustila od povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim ambrisentán u podskupiny pediatrickej populácie vo veku menej ako 1 rok v liečbe pľúcnej arteriálnej hypertenzie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Ambrisentán sa u ľudí rýchlo absorbuje. Po perorálnom podaní sa maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) ambrisentánu zvyčajne dosiahnu v priebehu približne 1,5 hodiny po podaní dávky spolu s jedlom ako aj nalačno. C_{max} a plocha pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času (AUC) sa zvyšujú úmerne dávke v rozmedzí terapeutických dávok. Rovnovážny stav sa zvyčajne dosiahne po 4 dňoch opakovaného podávania.

Štúdia skúmajúca vplyv jedla, v ktorej bol ambrisentán podávaný zdravým dobrovoľníkom nalačno a s jedlom s vysokým obsahom tuku poukázala na to, že hodnota C_{max} sa znížila o 12 %, zatiaľ čo hodnota AUC zostala nezmenená. Tento pokles maximálnej koncentrácie nie je klinicky významný, a preto sa ambrisentán môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Ambrisentán sa vo veľkej miere viaže na plazmatické bielkoviny. Väzba ambrisentánu na plazmatické bielkoviny *in-vitro* bola v priemere 98,8 % a nezávislá od koncentrácie v rozmedzí 0,2 – 20 mikrogramov/ml.

Ambrisentán sa viaže predovšetkým na albumín (96,5 %) a v menšej miere na alfa₁-kyslý glykoproteín.

Distribúcia ambrisentánu do červených krviniek je nízka a priemerný pomer krv: plazma je 0,57 u žien a 0,61 u mužov.

Biotransformácia

Ambrisentán je nesulfónamidový ERA (je to derivát kyseliny propiónovej).

Ambrisentán je glukuronidovaný niekoľkými izoenzymami UGT (UGT1A9S, UGT2B7S a UGT1A3S) na glukuronid ambrisentánu (13 %). Ambrisentán podlieha aj oxidačnému metabolizmu sprostredkovanému hlavne CYP3A4 a v menšej miere CYP3A5 a CYP2C19, pri ktorom vzniká 4-hydroxymetylambrisentán (21 %), ktorý je ďalej glukuronidovaný na glukuronid 4-hydroxymetylambrisentánu (5 %). Väzbová afinita 4-hydroxymetylambrisentánu k ľudskému receptoru pre endotelín je 65-násobne nižšia ako u ambrisentánu. Z tohto dôvodu sa pri koncentráciách pozorovaných v plazme (približne 4 % oproti pôvodnému ambrisentánu) neočakáva, že sa 4-hydroxymetylambrisentán bude podieľať na farmakologickom účinku ambrisentánu.

Údaje *in vitro* ukazujú, že ambrisentán v koncentrácii 300 µmol/l spôsobil menej ako 50 % inhibíciu UGT1A1,

UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (do 30 %) alebo enzýmov 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4 cytochrómu P450 (do 25 %). Ambrisentán v klinicky významných koncentráciách nemá *in vitro* žiaden inhibičný vplyv na ľudské transportéry vrátane Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 a NTCP. Okrem toho ambrisentán neindukoval expresiu proteínov MRP2, Pgp alebo BSEP v potkaních hepatocytoch. Celkovo vzaté, údaje *in vitro* naznačujú, že sa nepredpokladá, že by ambrisentán v klinicky

významných koncentráciách (plazmatická C_{max} do 3,2 µmol/l) mal vplyv na UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 alebo enzýmy 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 cytochrómu P450 alebo na transport sprostredkovaný BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 alebo NTCP.

Vplyv ambrisentánu v rovnovážnom stave (10 mg jedenkrát denne) na farmakokinetiku a farmakodynamiku jednorazovej dávky warfarínu (25 mg), hodnotený pomocou PT a INR, bol skúmaný u 20 zdravých dobrovoľníkov. Ambrisentán nemal žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku alebo farmakodynamiku warfarínu. Podobne ani súbežné podávanie warfarínu nemalo vplyv na farmakokinetiku ambrisentánu (pozri časť 4.5).

Vplyv 7-dňového podávania sildenafilu (20 mg trikrát denne) na farmakokinetiku jednorazovej dávky ambrisentánu a vplyv 7-dňového podávania ambrisentánu (10 mg jedenkrát denne) na farmakokinetiku jednorazovej dávky sildenafilu bol skúmaný u 19 zdravých dobrovoľníkov. Po súbežnom podávaní ambrisentánu sa hodnota C_{max} sildenafilu zvýšila o 13 %, avšak okrem toho sa nezistili žiadne ďalšie zmeny farmakokinetických parametrov sildenafilu, N-desmetylsildenafilu a ambrisentánu. Toto mierne zvýšenie hodnoty C_{max} sildenafilu sa nepovažuje za klinicky významné (pozri časť 4.5).

Vplyv ambrisentánu v rovnovážnom stave (10 mg jedenkrát denne) na farmakokinetiku jednorazovej dávky tadalafilu a vplyv tadalafilu v rovnovážnom stave (40 mg jedenkrát denne) na farmakokinetiku jednorazovej dávky ambrisentánu bol skúmaný u 23 zdravých dobrovoľníkov. Ambrisentán nemal žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku tadalafilu. Podobne ani súbežné podávanie tadalafilu nemalo vplyv na farmakokinetiku ambrisentánu (pozri časť 4.5).

Vplyv opakovaného podávania ketokonazolu (400 mg jedenkrát denne) na farmakokinetiku jednorazovej 10 mg dávky ambrisentánu bol skúmaný u 16 zdravých dobrovoľníkov. Expozícia

ambrisentánu sa zvýšila o 35 % pri hodnotení pomocou $AUC_{(0-\infty)}$ a o 20 % pri hodnotení pomocou C_{max} . Táto zmena expozície pravdepodobne nie je klinicky významná, a preto sa ambrisentán môže podávať súbežne s ketokonazolom.

Vplyv opakovaného podávania cyklosporínu A (100 – 150 mg dvakrát denne) na farmakokinetiku ambrisentánu (5 mg jedenkrát denne) v rovnovážnom stave a vplyv opakovaného podávania ambrisentánu (5 mg jedenkrát denne) na farmakokinetiku cyklosporínu A (100 – 150 mg dvakrát denne) v rovnovážnom stave bol skúmaný u zdravých dobrovoľníkov. Pri podávaní opakovaných dávok cyklosporínu A došlo k zvýšeniu hodnoty C_{max} a $AUC_{(0-\tau)}$ ambrisentánu (48 % a 121 %, v tomto poradí). Na základe týchto zmien sa má pri súbežnom podávaní cyklosporínu A dávka ambrisentánu obmedziť na 5 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.2). Podávanie opakovaných dávok ambrisentánu však nemalo klinicky významný vplyv na expozíciu cyklosporínu A a úprava dávky cyklosporínu A nie je potrebná.

Vplyv akútneho a opakovaného podávania rifampicínu (600 mg jedenkrát denne) na farmakokinetiku ambrisentánu (10 mg jedenkrát denne) v rovnovážnom stave bol sledovaný u zdravých dobrovoľníkov. Po podaní úvodných dávok rifampicínu sa pozorovalo prechodné zvýšenie hodnôt $AUC_{(0-\tau)}$ ambrisentánu (o 121 % po prvej dávke a o 116 % po druhej dávke rifampicínu), pravdepodobne kvôli inhibícii OATP spôsobenej rifampicínom. Po podávaní opakovaných dávok rifampicínu sa však na 8. deň nezistil klinicky významný vplyv na expozíciu ambrisentánu. Pacienti užívajúci ambrisentán majú byť starostlivo sledovaní pri začatí liečby rifampicínom (pozri časti 4.4 a 4.5).

Vplyv opakovaného podávania ambrisentánu (10 mg) na farmakokinetiku jednorazovej dávky digoxínu bol skúmaný u 15 zdravých dobrovoľníkov. Podávanie opakovaných dávok ambrisentánu spôsobilo mierne zvýšenie AUC_{0-last} a minimálnych (trough) koncentrácií digoxínu a zvýšenie C_{max} digoxínu o 29 %. Zvýšenie expozície digoxínu pozorované po podávaní opakovaných dávok ambrisentánu sa nepovažovalo za klinicky významné a úprava dávky digoxínu nie je potrebná (pozri časť 4.5).

Vplyv 12-dňového podávania ambrisentánu (10 mg jedenkrát denne) na farmakokinetiku jednorazovej dávky perorálneho kontraceptíva obsahujúceho etinylestradiol (35 µg) a noretindrón (1 mg) bol skúmaný u zdravých dobrovoľníkov. C_{max} a $AUC_{(0-\infty)}$ boli mierne znížené pri etinylestradiole (o 8 % a 4 %) a mierne zvýšené pri noretindróne (o 13 % a 14 %). Tieto zmeny v expozícii etinylestradiolom alebo noretindrónom boli malé a pravdepodobne nie sú klinicky významné (pozri časť 4.5).

Eliminácia

Ambrisentán a jeho metabolity sa vylučujú predovšetkým žľou po hepatálnom a/alebo extrahepatálnom metabolizme. Po perorálnom podaní sa približne 22 % podanej dávky zistilo v moči, pričom 3,3 % tvoril ambrisentán v nezmenenej forme. Plazmatický eliminačný polčas u ľudí je v rozmedzí od 13,6 do 16,5 hodín.

Osobitné skupiny pacientov

Na základe výsledkov populačnej farmakokinetickej analýzy u zdravých dobrovoľníkov a pacientov s PAH nebola farmakokinetika ambrisentánu významne ovplyvnená pohlavím alebo vekom (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Ambrisentán nepodlieha významnému renálnemu metabolizmu alebo renálnemu klírensu (exkrécii). V populačnej farmakokinetickej analýze sa zistilo, že klírens kreatinínu je štatisticky významný kovariant ovplyvňujúci perorálny klírens ambrisentánu. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek je rozsah poklesu perorálneho klírensu mierny (20 – 40 %), a preto pravdepodobne nie je klinicky významný. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek je však potrebná opatrnosť (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Hlavné cesty metabolizmu ambrisentánu sú glukuronidácia a oxidácia, po ktorých nasleduje vylučovanie žľou, a preto je možné očakávať, že porucha funkcie pečene zvýši expozíciu ($C_{\max}$ a AUC) ambrisentánu. V populačnej farmakokinetickej analýze sa zistilo, že perorálny klírens je znížený v dôsledku zvýšených hladín bilirubínu. Vplyv bilirubínu je však len mierne závažný (u pacienta s hladinou bilirubínu zvýšenou na 4,5 mg/dl by bol perorálny klírens ambrisentánu znížený o približne 30 % v porovnaní s typickým pacientom s hladinou bilirubínu 0,6 mg/dl). Farmakokinetika ambrisentánu nebola skúmaná u pacientov s poruchou funkcie pečene (s cirhózou alebo bez nej). Z tohto dôvodu sa liečba ambrisentánom nemá začať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene alebo s klinicky významne zvýšenými hodnotami pečeňových aminotransferáz ($> 3 \times \text{ULN}$) (pozri časti 4.3 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vzhľadom na hlavný skupinový farmakologický účinok by podanie veľkej jednorazovej dávky ambrisentánu (t. j. predávkovanie) mohlo znížiť artériový tlak a mohlo by spôsobiť hypotenziu a príznaky súvisiace s vazodilatáciou.

Preukázalo sa, že ambrisentán nie je inhibítor transportu žľových kyselín ani nevyvoláva zjavnú hepatotoxicitu.

Po dlhodobom podávaní boli u hlodavcov pozorované zápal a zmeny epitelu nosovej dutiny pri expozíciách nižších ako sú terapeutické hladiny u ľudí. Po dlhodobom podávaní vysokých dávok ambrisentánu boli u psov pozorované mierne zápalové reakcie pri expozíciách viac ako 20-násobne prevyšujúcich expozície zistené u pacientov.

U potkanov liečených ambrisentánom bola v nosovej dutine pozorovaná hyperplázia tkaniva nosovej kosti v oblasti nosových mušlí pri expozíčných hladinách 3-násobne prevyšujúcich klinickú hodnotu AUC. Hyperplázia tkaniva nosovej kosti nebola pozorovaná pri podávaní ambrisentánu myšiam alebo psom. U potkanov je hyperplázia nosovej mušle známou reakciou na zápal nosovej sliznice, a to na základe skúseností s inými látkami.

Ambrisentán bol klastogénny, keď sa testoval vo vysokých koncentráciách v cicavčích bunkách *in vitro*. V bakteriálnych testoch a v dvoch štúdiách *in vivo* na hlodavcoch sa nepreukázali mutagénne ani genotoxické účinky ambrisentánu.

V 2-ročných štúdiách s perorálnym podávaním vykonaných na potkanoch a myšiach sa nepreukázal karcinogénny potenciál. U samcov potkanov došlo k malému zvýšeniu výskytu fibroadenómov prsníka, benígneho nádoru, iba pri podávaní najvyššej dávky. Pri tejto dávke bola systémová expozícia ambrisentánu u samcov potkanov (na základe hodnoty AUC v rovnovážnom stave) 6-násobne vyššia ako systémová expozícia dosiahnutá pri klinickej dávke 10 mg/deň.

Atrofia semenníkových tubulov, ktorá bola ojedinelo spojená s aspermou, bola pozorovaná v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní perorálnej dávky a v štúdiách fertility na samcoch potkanov a myši, a to bez stanovenia bezpečnostného rozpätia. Zmeny na semenníkoch neboli plne reverzibilné počas hodnotených období bez podávania dávky. Zmeny na semenníkoch však neboli pozorované v štúdiách na psoch, ktoré trvali až 39 týždňov, a to pri expozícii 35-násobne prevyšujúcej hodnotu AUC dosiahnutú u ľudí. U samcov potkanov nemal ambrisentán žiadne účinky na pohyblivosť spermií pri všetkých skúšaných dávkach (až do 300 mg/kg/deň). Zaznamenal sa mierny ($< 10\%$) pokles percenta morfológicky normálnych spermií pri dávke 300 mg/kg/deň, ale nie pri dávke 100 mg/kg/deň (> 9 -násobok klinickej expozície dosiahnutej pri dávke 10 mg/deň). Vplyv ambrisentánu na mužskú fertilitu nie je známy.

Zistilo sa, že ambrisentán mal teratogénne účinky u potkanov a králikov. Abnormality dolnej čeľuste, jazyka a/alebo podnebia boli pozorované pri všetkých skúšaných dávkach. V štúdiu na potkanoch sa okrem toho preukázal zvýšený výskyt defektov interventrikulárneho septa, defektov v oblasti ciev trupu, abnormalít štítnej žľazy a týmu, osifikácie spodinoklinovej kosti a výskyt umbilikálnej artérie

lokalizovanej na ľavej strane močového mechúra namiesto na pravej strane. Teratogenita je suspektným skupinovým účinkom ERA.

Podávanie ambrisentanu samiciam potkanov v neskorom štádiu breživosti a počas obdobia laktácie viedlo k nežiaducim účinkom na správanie samíc, k zníženému prežívaniu mláďat a k poruche reprodukčnej schopnosti potomkov (pri pitve sa zistili malé semenníky), a to pri expozícii 3-násobne prevyšujúcej hodnotu AUC dosiahnutú u ľudí po podaní maximálnej odporúčanej dávky.

U juvenilných potkanov, ktorým bol ambrisentan podávaný perorálne jedenkrát denne v postnatálnom období od 7. do 26., 36. alebo 62. dňa (čo zodpovedá novorodencom až obdobiu neskorého dospievania u ľudí), sa vyskytlo zníženie hmotnosti mozgu (–3 % až –8 %) bez morfológických alebo neurobehaviorálnych zmien po tom, ako boli pozorované abnormálne zvuky pri dýchaní, apnoe a hypoxia. Tieto účinky sa vyskytli pri AUC hodnotách 1,8- až 7-násobne vyšších, ako je expozícia dosiahnutá pri 10 mg u pediatrických pacientov u ľudí. V inej štúdii, kde bol liek podávaný 5-týždňovým potkanom (čo zodpovedá veku približne 8 rokov u ľudí), bolo zníženie hmotnosti mozgu pozorované len pri veľmi vysokej dávke len u samcov. Dostupné predklinické údaje neumožňujú pochopiť klinický význam tohto zistenia u detí mladších ako 8 rokov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

laktóza
mikrokryštalická celulóza (E460i)
sodná soľ kroskarmelózy
magnéziumstearát (E570)

Filmový obal

polyvinylalkohol (čiastočne hydrolyzovaný)
oxid titaničitý (E171)
makrogol
mastenec (E553b)
hlinitý lak červenej Allura AC (E129)
hlinitý lak indigokarmínu (E132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ambrisentan Viatris 5 mg a 10 mg filmom obalené tablety

PVC/PVdC blistre.

Veľkosti balenia obsahujúce 30 filmom obalených tabliet a blistre s jednotlivou dávkou po 30 x 1 alebo 60 x 1 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Ambrisentan Viartis 5 mg filmom obalené tablety

EU/1/19/1368/001

EU/1/19/1368/002

EU/1/19/1368/005

Ambrisentan Viartis 10 mg filmom obalené tablety

EU/1/19/1368/003

EU/1/19/1368/004

EU/1/19/1368/006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. júna 2019

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. marca 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

alebo

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1
2900 Komárom
Maďarsko

alebo

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d., Hoeh, Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg v. d. Hoehe
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2)

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred použitím Ambrisentanu Viatris v každom členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii musí dohodnúť s kompetentnou národnou autoritou na obsahu a forme edukačného programu vrátane komunikačných médií, distribučných modalít a akýchkoľvek ďalších aspektov programu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom je Ambrisentan Viatris dostupný na trhu, boli všetkým pacientom, o ktorých sa predpokladá, že budú používať Ambrisentan Viatris, poskytnutý nasledujúci edukačný materiál:

- Výstražná karta pacienta

Výstražná karta pacienta musí obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

- Ambrisentan Viatris je teratogénny u zvierat
- Gravidné ženy nesmú Ambrisentan Viatris užívať
- Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu
- Potreba vykonávať tehotenské testy v mesačných intervaloch
- Potreba pravidelnej kontroly funkcie pečene, pretože Ambrisentan Viatris môže spôsobiť poškodenie pečene.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Ambrisentan Viatris 5 mg filmom obalené tablety

ambrisentán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 5 mg ambrisentánu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu a hlinitý lak červenej Allura AC (E129). Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

30 filmom obalených tabliet

30 × 1 filmom obalených tabliet

60 x 1 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ambrisentan Viartis 5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
--

Blistre

1. NÁZOV LIEKU

Ambrisentan Viatris 5 mg filmom obalené tablety
ambrisentán

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

Viatris Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Ambrisentan Viatris 10 mg filmom obalené tablety

ambrisentán

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 10 mg ambrisentánu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu a hlinitý lak červenej Allura AC (E129). Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

30 filmom obalených tabliet

30 × 1 filmom obalených tabliet

60 x 1 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ambrisentan Viatriis 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blistre

1. NÁZOV LIEKU

Ambrisentan Viatris 10 mg filmom obalené tablety

ambrisentán

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatris Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Ambrisentan Viatris 5 mg filmom obalené tablety Ambrisentan Viatris 10 mg filmom obalené tablety

ambrisentan

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Ambrisentan Viatris a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ambrisentan Viatris
3. Ako užívať Ambrisentan Viatris
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ambrisentan Viatris
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ambrisentan Viatris a na čo sa používa

Ambrisentan Viatris obsahuje liečivo ambrisentan. Patrí do skupiny liekov nazývaných iné antihypertenzíva (používajú sa na liečbu vysokého krvného tlaku).

Používa sa na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) u dospelých. PAH je vysoký krvný tlak v krvných cievach (pľúcnych artériách), ktoré prenášajú krv zo srdca do pľúc. U ľudí s PAH sa tieto artérie (tepny) zužujú, a preto srdce musí pracovať ťažšie, aby cez ne prečerpalo krv. To spôsobuje u ľudí pocit únavy, závrat a dýchavičnosť.

Ambrisentan Viatris rozširuje pľúcne artérie, a tým uľahčuje srdcu prečerpávať cez ne krv. To znižuje krvný tlak a zmiernuje príznaky.

Ambrisentan Viatris sa tiež môže používať v kombinácii s inými liekmi používanými na liečbu PAH.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ambrisentan Viatris

Neužívajte Ambrisentan Viatris:

- ak ste **alergický** na ambrisentan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- **ak ste tehotná**, ak **plánujete otehotnieť**, alebo ak by ste **mohli otehotnieť**, pretože nepoužívate spoľahlivý spôsob zabránenia počatiu (antikoncepcie). Prečítajte si informácie v časti „Tehotenstvo“.
- ak **dojčíte**. Prečítajte si informácie v časti „Dojčenie“.
- ak máte **ochorenie pečene**. Porozprávajte sa so svojim lekárom, ktorý rozhodne, či je pre vás tento liek vhodný.
- ak máte **zjazvenie pľúc** neznámej príčiny (idiopatickú pľúcnu fibrózu).

Upozornenie a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať tento liek, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak máte:

- problémy s pečeňou
- anémiu (znížený počet červených krviniek)
- opuch rúk, členkov alebo chodidiel spôsobený nahromadením tekutiny (*periférny edém*)
- ochorenie pľúc, pri ktorom sú upchaté žily v pľúcach (*pľúcna venookluzívna choroba*)

Váš lekár rozhodne, či je pre vás Ambrisentan Viatris vhodný.

Bude potrebné, aby ste si dali robiť pravidelné krvné vyšetrenia

Predtým, ako začnete užívať Ambrisentan Viatris a v pravidelných intervaloch počas jeho užívania, vám váš lekár urobí krvné vyšetrenia, aby zistil:

- či máte anémiu
- či vám pečeň riadne funguje

→ Je dôležité, aby ste si dali robiť pravidelné krvné vyšetrenia počas celej doby užívania Ambrisentanu Viatris.

Prejavy toho, že vám pečeň nemusí riadne fungovať, zahŕňajú:

- nechutenstvo
- napínanie na vracanie (nauzea)
- vracanie (dávenie)
- vysokú teplotu (horúčku)
- bolesť žalúdka (brucha)
- zožltnutie kože alebo očných bielok (žltáčku)
- tmavo sfarbený moč
- svrbenie kože

Ak spozorujete akýkoľvek z týchto prejavov:

→ **Ihneď to povedzte svojmu lekárovi.**

Deti a dospievajúci

Ambrisentan Viatris sa neodporúča podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov, pretože jeho bezpečnosť a účinnosť v tejto vekovej skupine nie sú známe.

Iné lieky a Ambrisentan Viatris

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak začnete užívať **cyklosporín A** (liek, ktorý sa používa po transplantácii alebo na liečbu psoriázy), váš lekár vám možno bude musieť upraviť dávku Ambrisentanu Viatris.

Ak užívate rifampicín (antibiotikum, ktoré sa používa na liečbu závažných infekcií), váš lekár vás bude sledovať, keď Ambrisentan Viatris začnete užívať prvýkrát.

Ak užívate iné lieky na liečbu PAH (napr. iloprost, epoprostenol, sildenafil), možno bude potrebné, aby vás váš lekár sledoval.

→ **Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**, ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov.

Tehotenstvo

Ambrisentan Viatris môže poškodiť nenarodené dieťa (plod), ktoré bolo počaté pred, počas alebo krátko po liečbe.

→ **Ak je možné, že by ste mohli otehotnieť, používajte spoľahlivý spôsob zabránenia počatiu** (antikoncepcie) počas užívania Ambrisentanu Viatris. Porozprávajte sa o tom so svojím lekárom.

→ **Neužívajte Ambrisentan Viatris, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť.**

→ Ak počas užívania Ambrisentanu Viatris **otehotniete alebo ak sa budete domnievať, že môžete byť tehotná**, ihneď navštívte svojho lekára.

Ak ste žena, ktorá by mohla otehotnieť, váš lekár vás požiada, aby ste si dali urobiť tehotenský test predtým, ako začnete užívať Ambrisentan Viatris a v pravidelných intervaloch počas užívania tohto lieku.

Dojčenie

Nie je známe, či liečivo Ambrisentan Viatris môže prejsť do materského mlieka.

→ **Počas užívania Ambrisentanu Viatris nedojčíte.** Porozprávajte sa o tom so svojím lekárom.

Plodnosť

Ak ste muž užívajúci Ambrisentan Viatris, je možné, že tento liek u vás zníži počet spermií. Porozprávajte sa so svojím lekárom, ak máte ohľadom tohoto nejaké otázky alebo obavy.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ambrisentan Viatris môže spôsobovať vedľajšie účinky, napr. nízky krvný tlak, závraty, únavu (pozri časť 4), ktoré môžu ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Príznaky vášho ochorenia môžu taktiež znížiť vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

→ **Neved'te vozidlo alebo neobsluhujte stroje, ak sa necítite dobre.**

Ambrisentan Viatris obsahuje laktózu

Tablety Ambrisentanu Viatris obsahujú malé množstvo cukru, ktorý sa nazýva laktóza. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry:

→ **Kontaktujte svojho lekára** predtým, ako užijete tento liek.

Ambrisentan Viatris obsahuje farbivo nazývané hlinitý lak červenej Allura AC (E129)

Môže vyvolať alergické reakcie (pozri časť 4).

Ambrisentan Viatris obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Ambrisentan Viatris

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Akú veľkú dávku Ambrisentanu Viatris užívať

Zvyčajná dávka Ambrisentanu Viatris je jedna 5 mg tableta jedenkrát denne. Väš lekár sa môže rozhodnúť, že vašu dávku zvýši na 10 mg jedenkrát denne.

Ak užívate cyklosporín A, neužívajte viac ako jednu 5 mg tabletu Ambrisentanu Viatris jedenkrát denne.

Ako užívať Ambrisentan Viatris

Najlepšie je užívať tabletu každý deň v rovnakom čase. Prehltnite tabletu vcelku, zapite ju vodou a tabletu nedel'te, nedrvt'e ani nežujte. Ambrisentan Viatris môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak užijete viac Ambrisentanu Viatris, ako máte

Ak užijete príliš veľa tabliet, môže sa u vás zvýšiť pravdepodobnosť výskytu vedľajších účinkov, akými sú bolesť hlavy, návaly tepla, závraty, nauzea (napínanie na vracanie) alebo nízky krvný tlak, ktorý môže spôsobovať pocit točenia hlavy:

→ Ak užijete viac tabliet, ako máte predpísané, **porad'te sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.**

Ak zabudnete užít Ambrisentan Viatris

Ak zabudnete užít dávku Ambrisentanu Viatris užite tabletu len čo si na to spomeniete a potom pokračujte v obvyklom užívaní.

→ **Neužívajte dvojnásobnú dávku naraz, aby ste nahradili vynechanú dávku.**

Ak prestanete užívať Ambrisentan Viatris

Ambrisentan Viatris je liek, ktorý budete musieť užívať pravidelne na potlačenie príznakov PAH.

→ **Neprestaňte užívať Ambrisentan Viatris, pokiaľ vám k tomu nedal súhlas váš lekár.**

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Povedzte svojmu lekárovi, ak dostanete čokoľvek z nasledujúceho:

Alergické reakcie

Je to častý vedľajší účinok, ktorý môže postihovať **menej ako 1 z 10** osôb. Môže sa u vás objaviť:

- vyrážka alebo svrbenie a opuch (zvyčajne tváre, pier, jazyka alebo hrdla), ktorý môže spôsobiť ťažkosti s dýchaním alebo prehltním.

Opuch (edém), najmä členkov a chodidiel

Je to veľmi častý vedľajší účinok, ktorý môže postihovať **viac ako 1 z 10** osôb.

Srdcové zlyhanie

Je dôsledkom toho, že srdce neprečerpáva dostatočný objem krvi. Je to častý vedľajší účinok, ktorý môže postihovať **menej ako 1 z 10** osôb. Príznaky zahŕňajú:

- dýchavičnosť,
- silnú únavu,
- opuch členkov a nôh.

Znížený počet červených krviniek (anémia)

Je to veľmi častý vedľajší účinok, ktorý môže postihovať **viac ako 1 z 10** osôb. Niekedy si to vyžaduje transfúziu krvi. Príznaky zahŕňajú:

- únavu a slabosť,
- dýchavičnosť,
- celkový pocit choroby.

Nízky krvný tlak (*hypotenzia*)

Je to častý vedľajší účinok, ktorý môže postihovať **menej ako 1 z 10** osôb. Príznaky zahŕňajú:

- pocit točenia hlavy.

→ Ak sa u vás (alebo u vášho dieťaťa) vyskytnú tieto vedľajšie účinky alebo ak sa objavia náhle po užití ambrisentánu, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi**.

Je dôležité, aby ste si dali robiť pravidelné krvné vyšetrenia, aby sa zistilo, či máte anémiu a či vám pečeň riadne funguje. **Uistite sa, že ste si prečítali aj informácie v časti 2** v odseku „Budete potrebovať pravidelné krvné vyšetrenia“ a „Prejavý toho, že vám pečeň nemusí riadne fungovať“.

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať **viac ako 1 z 10** osôb)

- bolesť hlavy,
- závraty,
- palpitácie (rýchly alebo nepravidelný tlkot srdca),
- zhoršujúca sa dýchavičnosť v krátkom čase po začatí liečby ambrisentánom,
- vodnatý výtok z nosa alebo upchatý nos, zvýšené prekrvenie alebo bolesť prínosových dutín,
- napínanie na vracanie (*nauzea*),
- hnačka,
- pocit únavy.

Pri kombinácii s tadalafilom (ďalší liek na liečbu PAH)

Navyše k vyššie uvedenému:

- návaly tepla (sčervenanie kože),
- vracanie (*dávenie*),
- bolesť/neprijemný pocit na hrudníku.

Časté (môžu postihovať **menej ako 1 z 10** osôb)

- rozmazané videnie alebo iné zmeny videnia,
- mdloba,
- odchýlky vo výsledkoch krvného vyšetrenia zameraného na funkciu pečene,
- vodnatý výtok z nosa,
- zápcha,
- bolesť žalúdka (*brucha*),
- bolesť alebo neprijemný pocit na hrudníku,
- návaly tepla (sčervenanie kože),
- vracanie (*dávenie*),
- pocit slabosti,
- krvácanie z nosa,
- vyrážka.

Pri kombinácii s tadalafilom

Navyše k vyššie uvedenému (okrem odchýlok vo výsledkoch krvného vyšetrenia zameraného na funkciu pečene):

- zvonenie v ušiach (*tinnitus*).

Menej časté (môžu postihovať **menej ako 1 zo 100** osôb)

- poškodenie pečene,
- zápal pečene spôsobený vlastnými obrannými reakciami tela (*autoimunitná hepatitída*).

Pri kombinácii s tadalafilom

- náhla strata sluchu.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Ambrisentan Viatris

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po EXP.

Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ambrisentan Viatris obsahuje

Liečivo je ambrisentan.

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg alebo 10 mg ambrisentanu.

Ďalšie zložky sú: laktóza, mikrokryštalická celulóza (E460i), sodná soľ kroskarmelózy, magnéziumstearát (E570), polyvinylalkohol (čiasťočne hydrolyzovaný), oxid titaničitý (E171), makrogol, mastenec (E553b), hlinitý lak červenej allura AC (E129) a hlinitý lak indigokarmínu (E132).

Ako vyzerá Ambrisentan Viatris a obsah balenia

Ambrisentan Viatris 5 mg filmom obalená tableta je ružová, okrúhla, obojstranne vypuklá tableta s označením „M“ na jednej strane a „AN“ na druhej strane.

Ambrisentan Viatris 10 mg filmom obalená tableta je ružová tableta v tvare kapsule s označením „M“ na jednej strane a „AN1“ na druhej strane.

Ambrisentan Viatris sa dodáva vo forme 5 mg a 10 mg filmom obalených tabliet v baleniach po 30 tabliet a v jednodávkových blistrových baleniach po 30 × 1 tabliet alebo 60 × 1 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írsko

Výrobca

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

Mylan Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d., Hoehe, Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg v. d. Hoehe, Nemecko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS

Tlf: + 45 28116932

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatis Healthcare Sp. z.o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatis Santé

Tél : +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

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

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.