ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ambrisentan Viatris 5 mg tabletki powlekane
Ambrisentan Viatris 10 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ambrisentan Viatris 5 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 5 mg ambrisentanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka zawiera około 26 mg laktozy i około 10 mikrogramów barwnika aluminiowego czerwień Allura AC.

Ambrisentan Viatris 10 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 10 mg ambrisentanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka zawiera około 52 mg laktozy i około 20 mikrogramów barwnika aluminiowego czerwień Allura AC.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Ambrisentan Viatris 5 mg tabletki powlekane

Różowa, okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana z wytłoczonymi literami „M” po jednej stronie i „AN” po drugiej, o średnicy około 5,7 mm.

Ambrisentan Viatris 10 mg tabletki powlekane

Różowa, obustronnie wypukła tabletka powlekana w kształcie kapsułki z wytłoczonymi literami „M” po jednej stronie i „AN1” po drugiej, o długości około 9,9 mm i szerokości około 4,8 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ambrisentan Viatris jest wskazany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH) u dorosłych pacjentów sklasyfikowanych według WHO do klasy czynnościowej II i III, w tym w leczeniu skojarzonym (patrz punkt 5.1). Wykazano jego skuteczność w idiopatycznym PAH (ang. IPAH), jak również w PAH związanym z chorobami tkanki łącznej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać wyłącznie lekarz mający doświadczenie w leczeniu PAH.

Dawkowanie

Ambrisentan w monoterapii
Produkt leczniczy Ambrisentan Viatris należy przyjmować doustnie, rozpoczynając od dawki 5 mg raz na dobę, i w zależności od zaobserwowanej odpowiedzi oraz tolerancji dawka ta może zostać zwiększona do 10 mg raz na dobę.

Ambrisentan w leczeniu skojarzonym z tadalafilem
W leczeniu skojarzonym z tadalafilem dawkę produktu Ambrisentan Viatris należy ustalić na poziomie 10 mg raz na dobę.

W badaniu AMBITION pacjentom podawano ambrisentan w dawce 5 mg raz na dobę przez pierwszych 8 tygodni, po czym, w zależności od tolerancji, zwiększano dawkę do 10 mg (patrz punkt 5.1). W leczeniu skojarzonym z tadalafilem pacjentów początkowo leczono dawką 5 mg ambrisentanu i 20 mg tadalafilu. W zależności od tolerancji, dawka tadalafilu była zwiększana do 40 mg po 4 tygodniach leczenia, a dawka ambrisentanu była zwiększana do 10 mg po 8 tygodniach leczenia. Osiągnięto to u ponad 90% pacjentów. W zależności od tolerancji możliwe było również zmniejszanie dawek.

Z ograniczonej liczby danych wynika, że gwałtowne przerwanie przyjmowania ambrisentanu nie wiąże się z pogorszeniem przebiegu PAH.

Ambrisentan w leczeniu skojarzonym z cyklosporyną A
U osób dorosłych, podczas jednoczesnego stosowania z cyklosporyną A dawkę ambrisentanu należy ograniczyć do 5 mg raz na dobę i uważnie monitorować stan pacjenta (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie jest konieczne dostosowanie dawek u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Nie jest konieczne dostosowanie dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Doświadczenie w stosowaniu ambrisentanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) jest ograniczone; w tej podgrupie leczenie należy rozpoczynać ostrożnie i zwrócić szczególną uwagę podczas zwiększania dawki ambrisentanu do 10 mg.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
Nie badano ambrisentanu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (z marskością wątroby lub bez). Ponieważ główne szlaki metabolizmu ambrisentanu to glukuronidacja i utlenianie z następczym wydalaniem z żółcią, można oczekiwać, że zaburzenie czynności wątroby zwiększy ekspozycję (C_{max} i AUC) na ambrisentan. Dlatego nie wolno rozpoczynać leczenia ambrisentanem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby bądź z istotnym klinicznie zwiększeniem aktywności aminotransferaz wątrobowych (ponad 3-krotnie przekraczającym górną granicę normy (>3 × GGN); patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ambrisentan u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne (patrz punkt 5.3, aby zapoznać się z danymi z badań przeprowadzonych na młodych zwierzętach).

Sposób podawania

Lek Ambrisentan Viatris jest przeznaczony do przyjmowania doustnie. Zaleca się połykanie tabletki w całości oraz przyjmowanie podczas posiłków lub niezależnie od posiłków. Zaleca się, aby tabletka nie była dzielona, kruszona ani żuta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciąża (patrz punkt 4.6).

Kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (z marskością wątroby lub bez) (patrz punkt 4.2).

Wyjściowe wartości aminotransferaz wątrobowych (aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (AlAT)) >3 × GGN (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Idiopatyczne zwłóknienie płuc z wtórnym nadciśnieniem płucnym lub bez (patrz punkt 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ambrisentanu nie badano u wystarczającej ilości pacjentów, aby ustalić stosunek korzyści do ryzyka w klasie czynnościowej I PAH według WHO.

Nie określono skuteczności stosowania ambrisentanu w monoterapii u pacjentów w klasie czynnościowej IV PAH według WHO. Jeżeli stan kliniczny ulegnie pogorszeniu, wówczas należy rozważyć leczenie zalecane w ciężkich stadiach zaawansowania choroby (np. epoprostenol).

Czynność wątroby

Zaburzenia czynności wątroby bywają związane z PAH. Po zastosowaniu ambrisentanu obserwowano przypadki zbliżone do autoimmunologicznego zapalenia wątroby, w tym możliwe zaostrzenie uprzednio występującego autoimmunologicznego zapalenia wątroby, uszkodzenie wątroby oraz zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych potencjalnie związane z leczeniem (patrz punkty 4.8 i 5.1). Dlatego przed rozpoczęciem leczenia ambrisentanem należy skontrolować aktywność aminotransferaz wątrobowych (AlAT i AspAT) i nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Ambrisentan Viatris u pacjentów z wyjściowymi wartościami AlAT i (lub) AspAT >3 × GGN (patrz punkt 4.3).

Należy monitorować pacjentów w celu wykluczenia objawów uszkodzenia wątroby i zaleca się comiesięczne monitorowanie aktywności AlAT i AspAT. Jeżeli u pacjentów wystąpi trwałe, niewyjaśnione, klinicznie istotne zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT, a także jeżeli zwiększeniu aktywności AlAT i (lub) AspAT towarzyszą objawy przedmiotowe lub podmiotowe uszkodzenia wątroby (np. żółtaczka), leczenie ambrisentanem należy przerwać.

U pacjentów bez objawów klinicznych uszkodzenia wątroby lub żółtaczki można rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia ambrisentanem, gdy aktywność enzymów wątrobowych powróci do normy. Zaleca się konsultację z hepatologiem.

Stężenie hemoglobiny

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i hematokrytu było związane ze stosowaniem leków z grupy antagonistów receptora endoteliny (ERA), w tym ambrisentanu. Większość tego typu przypadków stwierdzano w pierwszych 4 tygodniach leczenia, później stężenie hemoglobiny zazwyczaj było ustabilizowane. W długoterminowym badaniu prowadzonym metodą próby otwartej (będącym rozszerzeniem głównego badania klinicznego fazy 3) średnie zmniejszenie stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowych (w przedziale od 0,9 do 1,2 g/dl) utrzymywało się podczas leczenia ambrisentanem do 4 lat. Po wprowadzeniu do obrotu obserwowano przypadki niedokrwistości wymagające przetoczenia komórek krwi (patrz punkt 4.8).

Nie zaleca się rozpoczynania leczenia ambrisentanem u pacjentów z klinicznie istotną niedokrwistością. Zaleca się monitorowanie stężenia hemoglobiny i (lub) hematokrytu podczas leczenia ambrisentanem, na przykład po 1 miesiącu, 3 miesiącach, a następnie okresowo, zgodnie z praktyką kliniczną. W razie zaobserwowania klinicznie istotnego obniżenia stężenia hemoglobiny lub hematokrytu, po wykluczeniu innych przyczyn, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. Częstość występowania niedokrwistości była większa w przypadku leczenia ambrisentanem w skojarzeniu z tadalafilem (częstość zdarzenia niepożądanego: 15%) w porównaniu z częstością występowania niedokrwistości w przypadku stosowania ambrisentanu oraz tadalafilu w monoterapii (odpowiednio: 7% i 11%).

Zatrzymanie płynów

Po zastosowaniu ERA, w tym również ambrisentanu obserwowano obrzęki obwodowe. W większości przypadków obrzęki obwodowe występujące w badaniach klinicznych były łagodne do umiarkowanych, chociaż mogą one występować częściej i być bardziej nasilone u pacjentów w wieku ≥65 lat. W krótkoterminowych badaniach klinicznych obrzęki obwodowe obserwowano częściej po zastosowaniu ambrisentanu w dawce 10 mg (patrz punkt 4.8).

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki zatrzymania płynów, które występowały w ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia ambrisentanem, a w niektórych z nich konieczne było zastosowanie diuretyków lub hospitalizacja w celu zbilansowania płynów, a także przypadki niewyrównanej niewydolności serca. Jeżeli u pacjentów utrzymuje się uprzednie zatrzymanie płynów, powinno być leczone zgodnie z zasadami leczenia sprzed rozpoczęcia stosowania ambrisentanu.

W przypadku wystąpienia klinicznie istotnego zatrzymania płynów, związanego lub niezwiązanego ze zwiększeniem masy ciała, należy ustalić przyczynę tego objawu, którą może być stosowanie ambrisentanu lub współistniejąca niewydolność serca oraz określić potrzebę zastosowania konkretnego leczenia lub odstawienia ambrisentanu. Częstość występowania obrzęków obwodowych była większa w przypadku leczenia ambrisentanem w skojarzeniu z tadalafilem (częstość zdarzenia niepożądanego: 45%) w porównaniu z częstości występowania obrzęków obwodowych w przypadku stosowania ambrisentanu oraz tadalafilu w monoterapii (odpowiednio: 38% i 28%). Częstość występowania obrzęków obwodowych była największa w ciągu pierwszego miesiąca od rozpoczęcia leczenia.

Kobiety w wieku rozrodczym

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Ambrisentan Viatris u kobiet w wieku rozrodczym, dopóki nie zostanie uzyskany ujemny wynik testu ciążowego oraz dopóki nie są stosowane skuteczne metody antykoncepcji. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, jaka skuteczna metoda antykoncepcji powinna być stosowana u pacjentki, należy rozważyć konsultację z ginekologiem. Zaleca się comiesięczne wykonywanie testów ciążowych podczas stosowania ambrisentanu (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Choroba żylno-okluzyjna płuc

Stwierdzono przypadki obrzęku płuc u pacjentów z chorobą żylno-okluzyjną płuc podczas stosowania leków rozszerzających naczynia takich jak ERA (antagoniści receptora endoteliny). W rezultacie, jeżeli u pacjentów rozwija się ostry obrzęk płuc podczas stosowania ambrisentanu, należy rozważyć możliwość wystąpienia u nich choroby żylno-okluzyjnej płuc.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Należy dokładnie monitorować pacjentów stosujących ambrisentan, u których rozpoczęto leczenie ryfampicyną (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Substancje pomocnicze

Laktoza
Produkt leczniczy Ambrisentan Viatris zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi chorobami dziedzicznymi związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Barwnik aluminiowy czerwień Allura AC
Produkt leczniczy Ambrisentan Viatris zawiera barwnik aluminiowy czerwień Allura AC (E129), który może powodować reakcje uczuleniowe.

Sód
Produkt leczniczy Ambrisentan Viatris zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, jest więc zasadniczo „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ambrisentan nie hamuje ani nie indukuje enzymów fazy I ani II metabolizujących leki w stężeniach istotnych klinicznie w badaniach nieklinicznych *in vitro* oraz *in vivo*, co sugeruje, że jest mało prawdopodobne, aby zmieniał profil produktów leczniczych metabolizowanych w tych mechanizmach.

Możliwość indukowania aktywności CYP3A4 przez ambrisentan była oceniana u zdrowych ochotników, przy czym wyniki sugerują brak działania indukującego ambrisentanu na izoenzym CYP3A4.

Cyklosporyna A

Podczas badań u zdrowych ochotników jednoczesne stosowanie cyklosporyny A i ambrisentanu w stanie stacjonarnym powodowało dwukrotne zwiększenie ekspozycji na ambrisentan. Może być to związane z hamowaniem przez cyklosporynę A nośników i enzymów metabolizujących, które mają wpływ na farmakokinetykę ambrisentanu. Z tego względu podczas jednoczesnego stosowania z cyklosporyną A dawkę ambrisentanu należy ograniczyć do 5 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2). Wielokrotne dawki ambrisentanu nie wywierały wpływu na ekspozycję na cyklosporynę A i dostosowywanie dawki cyklosporyny A nie jest uzasadnione.

Ryfampicyna

U zdrowych ochotników jednoczesne stosowanie ryfampicyny (inhibitora OATP będącego silnym induktorem CYP3A i 2C19 oraz induktorem Pgp i urydyno-difosfo-glukonylotransferaz (UGT)) wiązało się z przemijającym (około dwukrotnym) zwiększeniem ekspozycji na ambrisentan po podaniu początkowych dawek. Tym niemniej do 8. dnia nie stwierdzono żadnego istotnego klinicznie wpływu podawania ryfampicyny w stanie stacjonarnym na ekspozycję na ambrisentan. Należy dokładnie monitorować pacjentów stosujących ambrisentan, u których rozpoczęto leczenie ryfampicyną (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Inhibitory fosfodiesterazy

Równoczesne podawanie ambrisentanu z inhibitorem fosfodiesterazy, zarówno sildenafilem, jak i tadalafilem (substraty CYP3A4), u zdrowych ochotników nie zmieniało w istotny sposób farmakokinetyki ambrisentanu ani inhibitora fosfodiesterazy (patrz punkt 5.2).

Inne metody leczenia PAH

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ambrisentanu u pacjentów jednocześnie z innymi metodami leczenia PAH (np. stosowaniem prostanoidów czy stymulatorów rozpuszczalnej cyklazy guanylowej) nie były przedmiotem kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów z PAH (patrz punkt 5.1). Na podstawie dostępnych danych dotyczących przemiany metabolicznej (patrz punkt 5.2), nie przewiduje się interakcji lek-lek ze stymulatorami rozpuszczalnej cyklazy guanylowej lub prostanoidami. Niemniej jednak nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących interakcji lek-lek z tymi substancjami czynnymi. Dlatego też w przypadku równoczesnego stosowania tych leków zaleca się zachowanie ostrożności.

Doustne środki antykoncepcyjne

W badaniu klinicznym prowadzonym u zdrowych ochotniczek ambrisentan (10 mg raz na dobę) w stanie stacjonarnym nie wpływał w istotny sposób na farmakokinetykę pojedynczych dawek etynyloestradiolu i noretyndronu wchodzących w skład złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 5.2). Na podstawie wyników tego farmakokinetycznego badania można oczekiwać, że ambrisentan nie będzie istotnie wpływał na estrogenowe ani progestagenowe środki antykoncepcyjne.

Warfaryna

Ambrisentan nie wykazywał wpływu na farmakokinetykę stanu stacjonarnego ani na działanie przeciwzakrzepowe warfaryny w badaniu z udziałem zdrowych ochotników (patrz punkt 5.2). Warfaryna nie wykazuje także klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę ambrisentanu. Ponadto u pacjentów ambrisentan nie wykazywał ogólnego wpływu na tygodniową dawkę leków przeciwzakrzepowych typu warfaryny, czas protrombinowy (PT) ani na wskaźnik INR.

Ketokonazol

Podawanie ketokonazolu (silnego inhibitora CYP3A4) w stanie stacjonarnym nie powodowało klinicznie istotnego zwiększenia ekspozycji na ambrisentan (patrz punkt 5.2).

Wpływ ambrisentanu na nośniki ksenobiotyków

W warunkach *in vitro*, w istotnych klinicznie stężeniach, ambrisentan nie wykazuje hamującego działania na białka transportujące u ludzi, w tym transport zależny od glikoproteiny P (Pgp), proteiny oporności na nowotwór piersi (BCRP), proteiny oporności wielolekowej 2 (MRP2), pompę eksportu soli kwasów żółciowych (BSEP), polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP1B1 i OATP1B3) oraz zależny od sodu polipeptyd kotransportujący taurocholan (NTCP).

Ambrisentan jest substratem reakcji zachodzących z udziałem Pgp.

Badania *in vitro* hepatocytów szczurzych wykazały ponadto, że ambrisentan nie indukował ekspresji protein Pgp, BSEP ani MRP2.

Ambrisentan w stanie stacjonarnym u zdrowych ochotników nie wywierał klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę pojedynczej dawki digoksyny będącej substratem Pgp (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Nie wolno rozpoczynać leczenia ambrisentanem u kobiet w wieku rozrodczym, dopóki nie zostanie uzyskany ujemny wynik testu ciążowego oraz dopóki nie są stosowane skuteczne metody antykoncepcji. Zaleca się comiesięczne wykonywanie testów ciążowych podczas stosowania ambrisentanu.

Ciąża

Ambrisentan jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Badania na zwierzętach wykazały, że ambrisentan wykazuje działania teratogenne. Brak danych dotyczących stosowania u ludzi.

Kobiety otrzymujące ambrisentan należy poinformować o ryzyku uszkodzenia płodu, a w przypadku zajścia w ciążę należy u nich rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ambrisentan przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Nie badano, czy ambrisentan przenika do mleka u zwierząt. Dlatego karmienie piersią jest u pacjentek przyjmujących ambrisentan przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Rozrodczość mężczyzn

Przewlekłe stosowanie ERA, w tym również ambrisentanu, wiązało się z występowaniem zaniku kanalików nasiennych u zwierząt eksperymentalnych (patrz punkt 5.3). Chociaż w badaniu ARIES-E nie udowodniono szkodliwego wpływu długotrwałej ekspozycji na ambrisentan na liczbę plemników, wykazano, że długotrwałe przyjmowanie ambrisentanu wiązało się ze zmianami markerów spermatogenezy. Obserwowano zmniejszenie stężenia osoczowego inhibiny B i zwiększenie stężenia FSH w osoczu. Wpływ tego zjawiska na rozrodczość u mężczyzn nie jest znany, ale nie można wykluczyć upośledzenia spermatogenezy. W badaniach klinicznych długotrwałe stosowanie ambrisentanu nie wiązało się ze zmianami stężenia testosteronu w osoczu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Ambrisentan wywiera niewielki do umiarkowanego wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Należy brać pod uwagę stan kliniczny pacjenta i profil działań niepożądanych ambrisentanu (takich jak niedociśnienie, zawroty głowy, astenia, zmęczenie), oceniając zdolność pacjenta do wykonywania czynności wymagających oceny, zdolności motorycznych i poznawczych (patrz punkt 4.8). Pacjenci powinni mieć świadomość tego, jaki wpływ może mieć na nich ambrisentan, przed podjęciem decyzji o prowadzeniu pojazdów lub obsługiwaniu maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi po podaniu ambrisentanu były obrzęki obwodowe (37%) i bóle głowy (28%). Częstsze występowanie tych działań niepożądanych obserwowano po zastosowaniu dawki 10 mg ambrisentanu, a w krótkotrwałych badaniach klinicznych obrzęki obwodowe były bardziej nasilone u pacjentów powyżej ≥65 lat (patrz punkt 4.4).

Ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem ambrisentanu obejmują niedokrwistość (zmniejszenie stężenia hemoglobiny, obniżenie hematokrytu) i hepatotoksyczność.

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i obniżenie hematokrytu (10%) było związane ze stosowaniem antagonistów receptora endoteliny, w tym ambrisentanu. Większość z tych zmian stwierdzano w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia, a następnie poziom hemoglobiny ogólnie stabilizował się (patrz punkt 4.4).

W przypadku ambrisentanu obserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (2%), uszkodzenie wątroby i autoimmunologiczne zapalenie wątroby (w tym zaostrzenie choroby podstawowej) (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstości występowania są zdefiniowane następująco: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).
W przypadku działań niepożądanych zależnych od dawki kategoria częstości dotyczy wyższej dawki ambrisentanu. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działania niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość (zmniejszone stężenie hemoglobiny, obniżony hematokryt)[1]
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Reakcje nadwrażliwości (np. obrzęk naczyniowo-ruchowy, wysypka, świąd)
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy (w tym ból zatok, migrena)[2], zawroty głowy
Zaburzenia oka	Często	Nieostre widzenie, zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Szumy uszne[3]
	Niezbyt często	Nagła utrata słuchu[3]
Zaburzenia serca	Bardzo często	Kołatanie serca
	Często	Niewydolność serca[4]
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Zaczerwienienie skóry (zwłaszcza twarzy)[5]
	Często	Niedociśnienie, omdlenie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Duszność[6], przekrwienie błony śluzowej (niedrożność) górnych dróg oddechowych (np. nosa, zatok)[7], zapalenie nosa i gardła [7]
	Często	Krwawienie z nosa, Nieżyt nosa[7], zapalenie zatok[7]
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności, biegunka, wymioty[5]
	Często	Ból brzucha, zaparcie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych
	Niezbyt często	Uszkodzenie wątroby (patrz punkt 4.4), autoimmunologiczne zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka[8]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Obrzęki obwodowe, zatrzymanie płynów, bóle/dyskomfort w klatce piersiowej[5], zmęczenie
	Często	Astenia

[1] Patrz punkt *'Opis wybranych działań niepożądanych'*
[2] Częstość występowania bólu głowy wydaje się większa po zastosowaniu dawki 10 mg ambrisentanu
[3] Przypadki zaobserwowano wyłącznie w kontrolowanym za pomocą placebo badaniu klinicznym dotyczącym stosowania ambrisentanu w skojarzeniu z tadalafilem.
[4] W większości odnotowanych przypadków niewydolność serca związana była z zatrzymaniem płynów.
[5] Częstość obserwowana w kontrolowanym za pomocą placebo badaniu klinicznym dotyczącym stosowania ambrisentanu w skojarzeniu z tadalafilem. Podczas monoterapii ambrisentanem częstość występowania była rzadsza.
[6] Przypadki nasilenia duszności o nieznanej etiologii obserwowano wkrótce po rozpoczęciu podawania ambrisentanu.
[7] Występowanie przekrwienia błony śluzowej (niedrożności) nosa podczas leczenia ambrisentanem było zależne od dawki.
[8] Wysypka obejmuje wysypkę rumieniową, wysypkę uogólnioną, wysypkę plamistą i wysypkę ze świądem.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny
Po wprowadzeniu do obrotu obserwowano przypadki niedokrwistości wymagającej przetoczenia komórek krwi (patrz punkt 4.4). Zmniejszenie stężenia hemoglobiny (niedokrwistość) występowało częściej po zastosowaniu ambrisentanu w dawce 10 mg. W trakcie 12-tygodniowych, kontrolowanych za pomocą placebo badaniach klinicznych fazy 3 średnie stężenie hemoglobiny zmniejszało się w grupie pacjentów otrzymujących ambrisentan, co stwierdzano już w tygodniu 4 (zmniejszenie o 0,83 g/dl); wydaje się, że średnia zmiana poziomu wyjściowego ulegała ustabilizowaniu w ciągu kolejnych 8 tygodni. W grupach leczonych ambrisentanem łącznie u 17 pacjentów (6,5%) wystąpiło zmniejszenie stężenia hemoglobiny wynoszące ≥15% w odniesieniu do wartości wyjściowej i będące poniżej dolnej granicy normy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

U zdrowych ochotników stosowanie pojedynczej dawki 50 i 100 mg (5–10 razy większe niż maksymalna zalecana dawka terapeutyczna) wiązało się z występowaniem bólów głowy, uderzeń gorąca, zawrotów głowy, nudności i obrzęku błony śluzowej nosa.

Ze względu na mechanizm działania ambrisentanu jego przedawkowanie może prowadzić do niedociśnienia (patrz punkt 5.3). W przypadku znacznego niedociśnienia może być konieczne aktywne wspomaganie układu sercowo-naczyniowego. Nie jest dostępna swoista odtrutka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnadciśnieniowe, inne leki przeciwnadciśnieniowe, kod ATC: C02KX02

Mechanizm działania

Ambrisentan jest aktywnym po podaniu doustnym, należącym do klasy pochodnych kwasu propionowego, selektywnym antagonistą receptora endoteliny A (ET_A). Endotelina odgrywa istotną rolę w patofizjologii PAH.

- Ambrisentan jest antagonistą ET_A (około 4000 razy bardziej selektywnym w stosunku do ET_A niż do ET_B).
- Ambrisentan blokuje podtyp receptorów ET_A występujący głównie na komórkach mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych i miocytach mięśnia sercowego. Zapobiega to zachodzącej przy udziale endoteliny aktywacji drugiego układu przekaźników, która prowadzi do skurczu naczyń i proliferacji komórek mięśni gładkich.
- Oczekuje się, że selektywność ambrisentanu wobec receptorów ET_A w porównaniu z receptorami ET_B umożliwi zachowanie zachodzącego z udziałem receptorów ET_B wytwarzania substancji powodujących rozkurcz naczyń – tlenku azotu i prostacykliny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono dwa randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, kontrolowane placebo, kluczowe badania fazy 3 (ARIES-1 i ARIES-2). W badaniu ARIES-1 uczestniczyło 201 pacjentów i w badaniu tym porównywano dawki 5 mg i 10 mg ambrisentanu z placebo. W badaniu ARIES-2 uczestniczyło 192 pacjentów i w badaniu tym porównywano dawki 2,5 mg i 5 mg ambrisentanu z placebo. W obu badaniach ambrisentan dołączano do stosowanego przez pacjentów leczenia wspomagającego/podstawowego, które mogło obejmować skojarzenie digoksyny, leków przeciwzakrzepowych, diuretyków, tlenu i leków rozkurczających naczynia (blokerów kanału wapniowego, inhibitorów konwertazy). Do badań tych kwalifikowano pacjentów z idiopatycznym PAH lub z PAH związanym z chorobami tkanki łącznej (PAH-CTD). U większości pacjentów występowały objawy odpowiadające klasie czynnościowej II (38,4%) lub klasie III (55,0%) według WHO. Pacjenci z rozpoznaną wcześniej chorobą wątroby (marskość lub klinicznie istotne zwiększenie aktywności aminotransferaz) oraz pacjenci stosujący inne leczenie PAH (np. prostanoidy) byli wykluczeni z badania. W badaniach tych nie oceniano parametrów hemodynamicznych.

Pierwszorzędowym punktem końcowym zdefiniowanym w badaniach fazy 3 była poprawa po 12 tygodniach w odniesieniu do wyniku wyjściowego wydolności wysiłkowej oceniana na podstawie zmiany odległości przebywanej podczas 6-minutowego marszu (6MWD). W obu badaniach leczenie każdą z dawek ambrisentanu powodowało istotną poprawę 6MWD.

Poprawa średniego wyniku 6MWD względem placebo w tygodniu 12 wynosiła w porównaniu z wartościami wyjściowymi w badaniach ARIES-1 i ARIES-2 odpowiednio 30,6 m (95% CI: od 2,9 do 58,3; $p = 0,008$) oraz 59,4 m (95% CI: od 29,6 do 89,3; $p < 0,001$) w grupie otrzymującej dawkę 5 mg. W badaniu ARIES-1 poprawa średniego wyniku 6MWD względem placebo w grupie otrzymującej dawkę 10 mg w tygodniu 12 wynosiła 51,4 m (95% CI: od 26,6 do 76,2; $p < 0,001$).

Przeprowadzono określoną wcześniej, połączoną analizę badań fazy 3 (ARIES-C). W porównaniu z placebo średnia poprawa wyniku 6MWD wynosiła 44,6 m (95% CI: od 24,3 do 64,9; $p < 0,001$) w grupie dawki 5 mg oraz 52,5 m (95% CI: od 28,8 do 76,2; $p < 0,001$) w grupie dawki 10 mg.

W badaniu ARIES-2 (analiza wszystkich dawek) leczenie ambrisentanem było związane z istotnym wydłużeniem czasu do wystąpienia klinicznego pogorszenia przebiegu PAH w porównaniu z placebo ($p < 0,001$) oraz ze zmniejszeniem ryzyka względnego o 80% (95% CI: od 47% do 92%). Kryteria

oceny obejmowały: zgon, konieczność przeszczepienia płuc, hospitalizację z powodu PAH, zabieg septostomii przedsionkowej, konieczność dołączenia innych leków z powodu PAH i tzw. wczesne kryteria przerwania terapii. Analizując wpływ wszystkich stosowanych dawek, stwierdzono statystycznie istotną (3,41 ±6,96) poprawę czynnościową względem placebo (−0,20 ±8.14, p = 0,005) ocenianą na podstawie skali funkcjonowania fizycznego w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia SF-36. Stosowanie ambrisentanu istotnie poprawiało wynik w skali oceny duszności według Borga (BDI) po 12 tygodniach leczenia (BDI −1,1 względem placebo; 95% CI: od −1,8 do −0,4; p = 0,019; dane dotyczące wszystkich dawek).

Dane z obserwacji długoterminowej
Pacjentów uczestniczących w badaniach ARIES-1 i ARIES-2 włączano do długoterminowego badania ARIES-E prowadzonego na zasadzie próby otwartej (n = 383). Całkowita średnia ekspozycja wynosiła około 145 ±80 tygodni, a maksymalna ekspozycja około 295 tygodni. Głównymi punktami końcowymi tego badania były częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych związanych z długoterminową ekspozycją na ambrisentan, włączając w to testy czynnościowe wątroby. Informacje dotyczące bezpieczeństwa uzyskane po długotrwałej ekspozycji na ambrisentan w tym badaniu były zgodne z tymi, które obserwowano w 12 tygodniowych badaniach kontrolowanych placebo.

Obserwowane prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów otrzymujących ambrisentan (łącznie dla grupy otrzymującej ambrisentan w różnych dawkach) po 1, 2 i 3 latach wynosiło odpowiednio 93%, 85% i 79%.

W badaniu prowadzonym na zasadzie próby otwartej (AMB222) oceniano wpływ stosowania ambrisentanu na zwiększenie aktywności aminotransferaz u 36 pacjentów, u których uprzednio przerwano leczenie innymi lekami z grupy ERA z powodu nieprawidłowości w aktywnościach tych enzymów. W okresie leczenia ambrisentanem trwającym średnio 53 tygodnie u żadnego z pacjentów zakwalifikowanych do tego badania nie wystąpiło potwierdzone stężenie AlAT w surowicy >3 × GGN, które wymagałoby trwałego przerwania leczenia. U 50% pacjentów w tym czasie dawkę ambrisentanu zwiększono z 5 mg do 10 mg.

Skumulowana częstość występowania nieprawidłowych wyników aktywności aminotransferaz >3 × GGN we wszystkich badaniach fazy 2 i 3 (w tym w otwartych badaniach długoterminowych) wynosiła 17 z 483 pacjentów ze średnim okresem ekspozycji wynoszącym 79,5 tygodnia. Odpowiada to częstości 2,3 zdarzenia na 100 lat ekspozycji na ambrisentan na pacjenta. W długoterminowym, prowadzonym metodą próby otwartej rozszerzeniu badania (ARIES-E) 2letnie ryzyko wystąpienia zwiększenia aktywności aminotransferaz w osoczu >3 × GGN u pacjentów leczonych ambrisentanem wynosiło 3,9%.

Dodatkowe informacje kliniczne
W badaniu fazy 2 (AMB220) u pacjentów z PAH po 12 tygodniach zaobserwowano poprawę parametrów hemodynamicznych (n = 29). Leczenie ambrisentanem było związane ze wzrostem średniego wskaźnika sercowego, obniżeniem średniego ciśnienia w tętnicy płucnej oraz zmniejszeniem średniego oporu naczyniowego w tętnicy płucnej.

Podczas leczenia ambrisentanem obserwowano zmniejszenie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych trwających 12 tygodni średnie obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w chwili zakończenia badania, oceniane względem wartości wyjściowych, wynosiło odpowiednio 3 mmHg i 4,2 mmHg. W długoterminowym badaniu ARIES-E średnie obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego utrzymywało się podczas leczenia ambrisentanem do 4 lat.

W badaniu interakcji przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę ambrisentanu lub sildenafilu, a skojarzenie to było dobrze tolerowane. Liczba pacjentów, którzy otrzymywali równocześnie ambrisentan i sildenafil w badaniach ARIES-E i AMB222, wynosiła odpowiednio 22 (5,7%) i 17 (47%). U pacjentów tych nie występowały żadne dodatkowe problemy dotyczące bezpieczeństwa stosowania.

Skuteczność kliniczna terapii skojarzonej z tadalafilem

Przeprowadzone zostało wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy 3 z aktywnym komparatorem, podwójnie ślepą próbą i o przebiegu zależnym od zdarzeń (AMB112565/AMBITION) oceniające skuteczność terapii początkowej ambrisentanem w skojarzeniu z tadalafilem w porównaniu z monoterapią samym ambrisentanem oraz samym tadalafilem. Badanie to przeprowadzono u 500 pacjentów z nieleczonym wcześniej PAH przy randomizacji odpowiednio 2:1:1. Żaden z pacjentów nie otrzymywał samego placebo. Główna analiza dotyczyła grupy poddanej terapii skojarzonej w porównaniu z połączonymi grupami poddanymi monoterapiom. Dokonano również dodatkowych porównań grupy z terapią skojarzoną z poszczególnymi grupami poddanymi monoterapiom. Zgodnie z kryteriami badania wyłączeni z badania zostali pacjenci ze znaczną niedokrwistością, zatrzymaniem płynów oraz rzadkimi chorobami siatkówki. Wyłączeni zostali również pacjenci, u których wyjściowa wartość AlAT i AspAT wynosiła >2 × GGN.

W momencie rozpoczęcia badania 96% pacjentów stanowiły osoby, których nie poddawano wcześniej żadnej terapii stosowanej w przebiegu PAH, a średni czas od ustalenia rozpoznania do włączenia pacjenta do badania wynosił 22 dni. Pacjenci początkowo otrzymywali ambrisentan w dawce 5 mg i tadalafil w dawce 20 mg, a następnie zwiększano dawkę do 40 mg tadalafilu w 4. tygodniu oraz do 10 mg ambrisentanu w 8. tygodniu, o ile nie wystąpiły problemy z tolerancją. Czas trwania terapii w ramach badania z podwójnie ślepą próbą wynosił ponad 1,5 roku.

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło wystąpienie pierwszego klinicznego przypadku niepowodzenia zdefiniowanego jako:

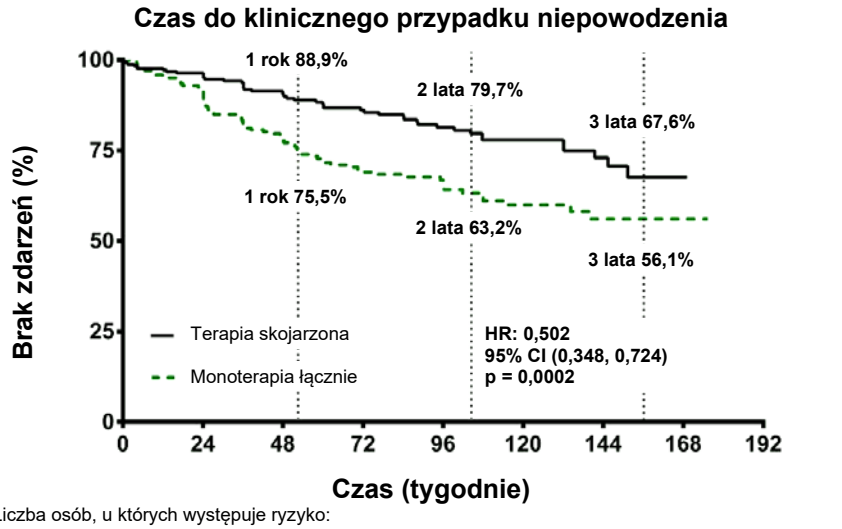
– zgon lub
– hospitalizacja z powodu zaostrzenia PAH,
– progresja choroby,
– niesatysfakcjonująca długoterminowa odpowiedź kliniczna.

Średni wiek wszystkich pacjentów wynosił 54 lata (SD 15; przedział 18–75 lat). W momencie rozpoczęcia udziału w badaniu pacjenci byli sklasyfikowani według WHO do klasy czynnościowej II (31%) i III (69%). W grupie poddanej badaniu PAH najczęściej spowodowane było uwarunkowaniem genetycznym lub miało przyczynę idiopatyczną (56%), rzadziej występowało w związku z zaburzeniami tkanki łącznej (37%), w powiązaniu z lekami lub toksynami (3%), ze skorygowaną wrodzoną prostą wadą serca (2%) oraz z zakażeniem HIV (2%). Średni wynik przeprowadzonego początkowo testu 6 minutowego chodu (6MWD) u pacjentów z II i III klasy czynnościowej WHO wynosił 353 metry.

Wyniki w punktach końcowych

Leczenie w terapii skojarzonej skutkowało 50-procentowym obniżeniem ryzyka (współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio, HR): 0,502; 95% CI: od 0,348 do 0,724; p = 0,0002) wystąpienia złożonego punktu końcowego związanego z niepowodzeniem klinicznym przed końcową wizytą oceniającą w porównaniu z połączoną grupą poddaną monoterapii (wykres nr 1 i tabela nr 1). Efekt terapeutyczny spowodowany 63-procentową redukcją liczby hospitalizacji po stosowaniu terapii skojarzonej został osiągnięty wcześnie i utrzymany. Skuteczność terapii skojarzonej w pierwszorzędowym punkcie końcowym była spójna w porównaniu z poszczególnymi grupami poddanymi monoterapii oraz między poszczególnymi podgrupami różniącymi się wiekiem, pochodzeniem etnicznym, regionem geograficznym oraz etiologią choroby (iPAH/hPAH i PAH-CTD). Efekt był znaczący zarówno dla pacjentów z II, jak i III klasy czynnościowej według WHO.

Wykres nr 1



Liczba osób, u których występuje ryzyko:

Terapia skojarzona:	253	229	186	145	106	71	36	4
Monoterapia łącznie:	247	209	155	108	77	49	25	5

Tabela nr 1

	Ambrisentan + tadalafil (N = 253)	**Monoterapia łącznie (N = 247)**	**Ambrisentan w monoterapii (N = 126)**	**Tadalafil w monoterapii (N = 121)**
Czas do pierwszego klinicznego przypadku niepowodzenia (stwierdzonego)				
Niepowodzenie kliniczne, liczba (%)	46 (18)	77 (31)	43 (34)	34 (28)
Współczynnik ryzyka (95% CI)		0,502 (0,348, 0,724)	0,477 (0,314, 0,723)	0,528 (0,338, 0,827)
Wartość p, test log-rank		0,0002	0,0004	0,0045
Składowe pierwszego klinicznego przypadku niepowodzenia (stwierdzone)				
Zgon (wszystkie przyczyny)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2)	6 (5)
Hospitalizacja z powodu zaostrzenia PAH	10 (4%)	30 (12%)	18 (14)	12 (10)
Progresja choroby	10 (4%)	16 (6%)	12 (10)	4 (3)
Niesatysfakcjonująca długoterminowa odpowiedź kliniczna	17 (7%)	23 (9%)	11 (9)	12 (10)
Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu zaostrzenia PAH (stwierdzonej)				
Pierwsza hospitalizacja, liczba (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Współczynnik ryzyka (95% CI)		0,372	0,323	0,442
Wartość p, test log-rank		0,0002	<0,0001	0,0124

Drugorzędowe punkty końcowe
Badano drugorzędowe punkty końcowe:

Tabela nr 2

Drugorzędowe punkty końcowe (zmiana od stanu wyjściowego do 24. tygodnia)	**Ambrisentan + tadalafil**	**Monoterapia łącznie**	Różnica i przedział ufności	Wartość p
NT-proBNP (% redukcji)	−67,2	−50,4	Różnica %: −33,8; 95% CI: −44,8, −20,7	p < 0,0001
% pacjentów z satysfakcjonującą odpowiedzią kliniczną w 24. tygodniu	39	29	Iloraz szans: 1,56; 95% CI: 1,05, 2,32	p = 0,026
6MWD (metry, mediana zmiany)	49,0	23,8	22,75 m; 95% CI: 12,00, 33,50	p < 0,0001

Idiopatyczne zwłóknienie płuc
Badanie przeprowadzane u 492 pacjentów (ambrisentan N = 329, placebo N = 163) chorych na idiopatyczne zwłóknienie płuc z których 11% miało również PAH (grupa III według WHO) zostało przerwane na wczesnym etapie ze względu na fakt, że niemożliwe okazało się osiągnięcie pierwotnego punktu końcowego dotyczącego skuteczności (badanie ARTEMIS-IPF). W grupie leczonej ambrisentanem stwierdzono 90 przypadków (27%) postępującego przebiegu idiopatycznego zwłóknienia płuc (z włączeniem hospitalizacji ze względu na problemy z oddychaniem) lub zgonu w porównaniu z 28 takimi przypadkami (17%) w grupie pacjentów, którym podawano placebo. W związku z tym ambrisentan jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z idiopatycznym zwłóknieniem płuc z lub bez PAH (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawiania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego ambrisentan w podgrupie dzieci i młodzieży w wieku poniżej 1 roku w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (informacje dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ambrisentan jest szybko wchłaniany u ludzi. Po podaniu doustnym maksymalne stężenie ambrisentanu w osoczu (C_{max}) występuje zazwyczaj około 1,5 godziny po podaniu dawki preparatu leczniczego, zarówno na czczo, jak i po spożyciu posiłku. C_{max} i pole pod krzywą stężenia osocza w czasie (AUC) wzrastają w sposób proporcjonalny do dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Stan stacjonarny zazwyczaj uzyskuje się po 4 dniach powtarzanego podawania.

Badanie wpływu pokarmu po podaniu ambrisentanu zdrowym ochotnikom na czczo lub po posiłku wysokotłuszczowym wykazało, że C_{max} ulega obniżeniu o 12%, natomiast AUC nie ulega zmianie. Takie zmniejszenie maksymalnego stężenia nie jest istotne kliniczne, w związku z tym ambrisentan można przyjmować podczas posiłków lub niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Ambrisentan w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza. W warunkach *in vitro* stopień wiązania ambrisentanu z białkami osocza wynosi średnio 98,8% i jest niezależny od stężenia w zakresie od 0,2 do 20 mikrogramów/ml.
Ambrisentan wiąże się głównie z albuminami (96,5%), a w mniejszym stopniu także z glikoproteiną kwaśną alfa$_1$.

Dystrybucja ambrisentanu w erytrocytach jest mała, ze średnim wskaźnikiem krew-osocze wynoszącym odpowiednio 0,57 u mężczyzn i 0,61 u kobiet.

Metabolizm

Ambrisentan jest niesulfonamidowym (należącym do pochodnych kwasu propionowego) antagonistą receptora endoteliny (ERA).

Ambrisentan jest glukuronidowany przez kilka izoenzymów UGT (UGT1A9S, UGT2B7S i UGT1A3S), tworząc glukuronid ambrisentanu (13%). Ambrisentan jest także metabolizowany przez utlenianie, głównie przez CYP3A4, a w mniejszym stopniu przez CYP3A5 i CYP2C19, tworząc 4-hydroksymetyloambrisentan (21%), który jest następnie glukuronidowany do glukuronidu 4-hydroksymetyloambrisentanu (5%). Powinowactwo wiązania 4-hydroksymetyloambrisentanu z ludzkim receptorem endoteliny jest 65 razy mniejsze niż w przypadku ambrisentanu. Dlatego w stężeniach występujących w osoczu (około 4% w stosunku do macierzystego ambrisentanu) 4-hydroksymetyloambrisentan nie wydaje się mieć udziału w aktywności farmakologicznej ambrisentanu.

Z danych *in vitro* wynika, że ambrisentan w stężeniu 300 µM powodował zahamowanie UGT1A1 w stopniu mniejszym niż 50%, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (do 30%) i enzymów cytochromu P450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 (do 25%). W warunkach *in vitro* ambrisentan nie wykazuje w stężeniach istotnych klinicznie hamującego działania na białka transportujące u ludzi, w tym na transport zależny od glikoproteiny P (Pgp), BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 i NTCP. Ponadto ambrisentan nie indukował ekspresji protein Pgp, BSEP ani MRP2 w hepatocytach szczurzych. Uwzględniając wszystkie dane, z danych *in vitro* wynika, że ambrisentan w klinicznie istotnych stężeniach (C_{max} w surowicy do 3,2 µM) nie powinien mieć wpływu na UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ani enzymy cytochromu P450: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, a także na transport za pośrednictwem BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 czy NTCP.

Wpływ ambrisentanu w stanie stacjonarnym (10 mg raz na dobę) na farmakokinetykę i farmakodynamikę pojedynczej dawki warfaryny (25 mg), mierzony na podstawie czasu protrombinowego (PT) i wskaźnika INR, oceniano u 20 zdrowych ochotników. Ambrisentan nie wykazywał żadnego istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę ani na farmakodynamikę warfaryny. Podobnie też równoczesne podawanie warfaryny nie miało wpływu na farmakokinetykę ambrisentanu (patrz punkt 4.5).

Wpływ 7-dniowego podawania sildenafilu (w dawce 20 mg trzy razy na dobę) na farmakokinetykę pojedynczej dawki ambrisentanu oraz wpływ 7-dniowego podawania ambrisentanu (w dawce 10 mg raz na dobę) na farmakokinetykę pojedynczej dawki sildenafilu oceniano u 19 zdrowych ochotników. Z wyjątkiem 13-procentowego wzrostu C_{max} sildenafilu po równoczesnym podawaniu z ambrisentanem nie zaobserwowano innych zmian parametrów farmakokinetycznych sildenafilu, N-desmetylosildenafilu ani ambrisentanu. Uważa się, że ten niewielki wzrost C_{max} sildenafilu nie jest istotny klinicznie (patrz punkt 4.5).

Wpływ ambrisentanu w stanie stacjonarnym (10 mg raz na dobę) na farmakokinetykę pojedynczej dawki tadalafilu oraz wpływ tadalafilu w stanie stacjonarnym (40 mg raz na dobę) na farmakokinetykę pojedynczej dawki ambrisentanu oceniano u 23 zdrowych ochotników. Ambrisentan nie wywierał żadnego istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę tadalafilu. Jednocześnie stosowany tadalafil nie wpływał również na farmakokinetykę ambrisentanu (patrz punkt 4.5).

Wpływ powtarzanych dawek ketokonazolu (w dawce 400 mg raz na dobę) na farmakokinetykę dawki pojedynczej 10 mg ambrisentanu oceniano u 16 zdrowych ochotników. Ekspozycja na ambrisentan, oceniana na podstawie $AUC_{(0\text{-}inf)}$ i C_{max}, była większa o odpowiednio 35% i 20%. Nie wydaje się, aby taka zmiana ekspozycji miała jakiekolwiek znaczenie kliniczne, w związku z czym ambrisentan można podawać równocześnie z ketokonazolem.

U zdrowych ochotników badano wpływ powtarzanych dawek cyklosporyny A (100–150 mg dwa razy na dobę) na farmakokinetykę ambrisentanu (w dawce 5 mg raz na dobę) w stanie stacjonarnym oraz wpływ powtarzanych dawek ambrisentanu (5 mg raz na dobę) na farmakokinetykę cyklosporyny A (100–150 mg dwa razy na dobę) w stanie stacjonarnym. Po podaniu wielokrotnych dawek cyklosporyny A, wartości C_{max} i $AUC_{(0\text{-}\tau)}$ dla ambrisentanu zwiększyły się (odpowiednio o 48% i 121%). W związku z tym podczas jednoczesnego stosowania z cyklosporyną A, dawkę ambrisentanu należy ograniczyć do 5 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2). Wielokrotne dawki ambrisentanu nie miały jednak wpływu na ekspozycję na cyklosporynę A i dostosowywanie dawki cyklosporyny A nie jest wymagane.

W grupie zdrowych ochotników badano wpływ natychmiastowego stosowania powtarzanych dawek ryfampicyny (600 mg raz na dobę) na farmakokinetykę ambrisentanu w stanie stacjonarnym (podawanego 10 mg raz na dobę). Po podaniu początkowych dawek ryfampicyny stwierdzono przemijające zwiększenie stężenia ambrisentanu $AUC_{((0–\tau))}$ (121% i 116% odpowiednio po pierwszej i drugiej dawce ryfampicyny), prawdopodobnie z powodu hamowania OATP przez ryfampicynę. Tym niemniej do 8. dnia nie stwierdzono żadnego istotnego klinicznie wpływu wielokrotnych dawek ryfampicyny na ekspozycję na ambrisentan. Należy dokładnie monitorować pacjentów stosujących ambrisentan, u których rozpoczęto leczenie ryfampicyną (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Wpływ powtarzanych dawek ambrisentanu (10 mg) na farmakokinetykę dawki pojedynczej digoksyny oceniano u 15 zdrowych ochotników. Powtarzane dawki ambrisentanu powodowały niewielkie zwiększenie stężeń digoksyny ($AUC_{0–last}$) i zwiększenie stężenia maksymalnego C_{max} digoksyny o 29%. Zwiększenie ekspozycji na digoksynę podczas stosowania powtarzanych dawek ambrisentanu nie zostało uznane za klinicznie istotne i nie wymaga dostosowywania dawek digoksyny (patrz punkt 4.5).

Wpływ 12-dniowego podawania ambrisentanu (10 mg raz na dobę) na farmakokinetykę pojedynczej dawki doustnego środka antykoncepcyjnego zawierającego etynyloestradiol (35 µg) i noretyndron (1 mg) był przedmiotem badania prowadzonego u zdrowych ochotniczek. Wartości C_{max} i $AUC_{(0–\infty)}$ były nieco zmniejszone przy etynyloestradiolu (odpowiednio o 8% i 4%) oraz nieco zwiększone przy noretyndronu (odpowiednio o 13% i 14%). Opisane zmiany w warunkach ekspozycji na etynyloestradiol i noretyndron były niewielkie i jest mało prawdopodobne, aby miały znaczenie kliniczne (patrz punkt 4.5).

Eliminacja

Ambrisentan i jego metabolity są wydalane głównie z żółcią po metabolizmie wątrobowym i (lub) pozawątrobowym. Około 22% podanej dawki jest wydalane z moczem po podaniu doustnym, przy czym 3,3% stanowi niezmieniony ambrisentan. Okres półtrwania w osoczu u ludzi wynosi od 13,6 do 16,5 godziny.

Szczególne grupy pacjentów

Na podstawie wyników populacyjnych analiz farmakokinetycznych u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z PAH wykazano, że farmakokinetyka ambrisentanu nie jest w istotny sposób uzależniona od płci ani od wieku (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek
Przemiana ambrisentanu nie jest w istotny sposób uzależniona od metabolizmu nerkowego ani od klirensu (wydalania) nerkowego. W populacyjnej analizie farmakokinetycznej zaobserwowano, że

klirens kreatyniny stanowi zmienną, jaka ma statystycznie istotny wpływ na klirens ambrisentanu po podaniu doustnym. Skala spadku klirensu po podaniu doustnym jest niewielka (20–40%) u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, w związku z tym jest mało prawdopodobne, aby miała ona jakiekolwiek znaczenie kliniczne. Jednakże, u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Ponieważ główne szlaki metabolizmu ambrisentanu to glukuronidacja i utlenianie z następczym wydalaniem z żółcią, można w związku z tym oczekiwać, że zaburzenie czynności wątroby zwiększy ekspozycję (C_{max} i AUC) na ambrisentan. W populacyjnej analizie farmakokinetycznej zaobserwowano, że klirens po podaniu doustnym zmniejsza się wraz ze zwiększeniem stężenia bilirubiny. Wpływ stężenia bilirubiny jest jednak umiarkowany (w porównaniu z typowym pacjentem ze stężeniem bilirubiny 0,6 mg/dl u pacjenta z podwyższonym stężeniem bilirubiny wynoszącym 4,5 mg/dl klirens ambrisentanu po podaniu doustnym byłby niższy o około 30%). Nie badano farmakokinetyki ambrisentanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (z marskością wątroby lub bez). Dlatego nie należy rozpoczynać leczenia ambrisentanem u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby bądź istotnym klinicznie podwyższeniem aktywności aminotransferaz wątrobowych (>3 × GGN) (patrz punkty 4.3 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ze względu na działanie typowe dla tej klasy leków duża, pojedyncza dawka ambrisentanu (np. w przypadku przedawkowania) może obniżać ciśnienie tętnicze, powodując niedociśnienie i objawy związane z rozszerzeniem naczyń krwionośnych.

Ambrisentan nie jest inhibitorem transportu kwasów żółciowych i nie wykazano, aby powodował jawną hepatotoksyczność.

Po długotrwałym podawaniu ambrisentanu gryzoniom w dawkach mniejszych niż dawki terapeutyczne stosowane u ludzi obserwowano stan zapalny i zmiany nabłonka jamy nosowej. U psów po przewlekłym stosowaniu dużych dawek ambrisentanu i ekspozycji przekraczającej 20 razy ekspozycję u ludzi obserwowano niewielkie reakcje zapalne.

Zaobserwowano przerost małżowin kości sitowej w jamie nosowej szczurów podczas ekspozycji na ambrisentan prowadzącej do 3-krotnego przekroczenia wartości AUC w porównaniu z zastosowaniami klinicznymi. Przerostu kości nosa nie obserwowano podczas badań u myszy i u psów. Na podstawie doświadczeń z innymi cząsteczkami przyjęto, że przerost małżowin nosowych u szczurów był powodem zmian zapalnych w tym miejscu.

Ambrisentan w wysokich stężeniach wykazywał działania klastogenne na komórki ssaków *in vitro*. Ambrisentan nie wykazywał działań mutagennych ani genotoksycznych u bakterii, jak również nie powodował takich działań podczas dwóch badań *in vivo* prowadzonych na gryzoniach.

Podczas 2-letnich badań na szczurach i myszach, w których lek był podawany doustnie, nie stwierdzono właściwości rakotwórczych. Występowało niewielkie zwiększenie częstości występowania gruczolakowłókniaków sutka (guz łagodny) jedynie u samców szczurów, które otrzymywały największą dawkę. Ekspozycja systemowa na ambrisentan u samców szczurów po tej dawce (w oparciu o AUC w stanie stacjonarnym) była 6-krotnie większa niż występująca po dawce klinicznej 10 mg/dobę.

W badaniach toksyczności i płodności po zastosowaniu doustnych dawek wielokrotnych u samców szczurów i myszy obserwowano zanik kanalików nasiennych związany niekiedy z brakiem wydzielania nasienia bez marginesu bezpieczeństwa. Zmiany w kanalikach nasiennych nie zawsze całkowicie ustępowały w okresie po odstawieniu leczenia. Nie stwierdzono jednak zmian w jądrach w badaniach prowadzonych na psach trwających do 39 tygodni i związanych z zastosowaniem dawek 35 razy przekraczających dawki stosowane u ludzi (na podstawie AUC). U samców szczurów ambrisentan nie miał wpływu na ruchliwość plemników, niezależnie od badanej dawki (do

300 mg/kg/dobę). Po podaniu dawki 300 mg/kg/dobę występowało niewielkie (<10%) zmniejszenie odsetka morfologicznie prawidłowych plemników po podaniu dawki 300 mg/kg/dobę, nie występowało ono jednak po podaniu dawki 100 mg/kg/dobę (odpowiednik ponad 9-krotnie większej ekspozycji na lek niż po podaniu dawki 10 mg/dobę w warunkach klinicznych). Wpływ tego zjawiska na rozrodczość u mężczyzn nie jest znany.

Wykazano, że ambrisentan u myszy i królików ma działanie teratogenne. Po zastosowaniu każdej stosowanej dawki obserwowano nieprawidłowości żuchwy, języka i (lub) podniebienia. Ponadto w badaniu prowadzonym na szczurach obserwowano zwiększenie częstości występowania wad przegrody międzykomorowej, wad pnia naczyniowego, nieprawidłowości tarczycy i grasicy, kostnienia trzonu kości klinowej oraz występowanie tętnicy pępkowej po lewej stronie pęcherza moczowego zamiast po prawej. Teratogenność jest podejrzewanym skutkiem działania klasy leków ERA.

Podawanie ambrisentanu u samic szczurów począwszy od okresu późnej ciąży oraz w okresie laktacji powodowało niepożądane zachowania matki, zmniejszone przeżycie noworodków i upośledzenie zdolności rozrodczej potomstwa (stwierdzano zmniejszenie jąder podczas badań sekcyjnych) po ekspozycji na lek powodującej 3-krotne przekroczenie AUC uzyskiwanego podczas stosowania maksymalnych dawek u ludzi.

U młodych szczurów, którym podawano ambrisentan drogą pokarmową raz na dobę od 7. do 26., 36. lub 62. dnia po urodzeniu (co odpowiada w przybliżeniu ludziom w wieku od noworodka do starszej młodzieży), stwierdzono zmniejszenie masy mózgu (od −3% do −8%) bez zmian morfologicznych czy neurobehawioralnych po wystąpieniu szmerów oddechowych, bezdechu i niedotlenienia. Skutki te występowały przy wartości AUC wynoszącej od około 1,8 do 7-krotności ekspozycji u pacjentów pediatrycznych po dawce 10 mg. W innym badaniu, w którym terapii poddawano 5-tygodniowe szczury (odpowiadające wiekowi około 8 lat u ludzi), zmniejszenie masy mózgu obserwowano tylko po bardzo dużych dawkach i wyłącznie u samców. Dostępne dane niekliniczne nie pozwalają na zrozumienie znaczenia klinicznego tej obserwacji dla dzieci w wieku poniżej 8 lat.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza
Celuloza mikrokrystaliczna (E460i)
Sodu kroskarmeloza
Magnezu stearynian (E570)

Otoczka

Alkohol poliwinylowy (częściowo zhydrolizowany)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Talk (E553b)
Barwnik aluminiowy czerwień Allura AC (E129)
Indygotyna (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ambrisentan Viatris 5 mg i 10 mg tabletki powlekane

Blistry z folii PVC/PVdC.
Wielkości opakowań: 30 tabletek powlekanych i blistry podzielne na dawki pojedyncze (30x1 lub 60x1 tabletka powlekana).
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ambrisentan Viatris 5 mg tabletki powlekane

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

Ambrisentan Viatris 5 mg tabletki powlekane

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 czerwca 2019
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 marca 2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

lub

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1
2900 Komárom
Węgry

lub

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawić:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku

uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed użyciem produktu Ambrisentan Viatris w każdym państwie członkowskim, podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwymi krajowymi władzami treść i format programu edukacyjnego, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu.

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Ambrisentan Viatris jest wprowadzany do obrotu, wszyscy pacjenci, którzy mogą stosować produkt Ambrisentan Viatris, otrzymają następujące materiały informacyjne:

- Kartę przypominającą dla pacjenta

Karta przypominająca dla pacjenta powinna zawierać następujące kluczowe informacje:
- produkt leczniczy Ambrisentan Viatris wykazuje działanie teratogenne u zwierząt;
- produktu leczniczego Ambrisentan Viatris nie mogą przyjmować pacjentki w ciąży;
- pacjentki o potencjale rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji;
- konieczne jest comiesięczne wykonywanie testu ciążowego;
- konieczne jest regularne monitorowanie czynności wątroby, ponieważ produkt leczniczy Ambrisentan Viatris może powodować jej uszkodzenie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ambrisentan Viatris 5 mg tabletki powlekane

ambrisentan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 5 mg ambrisentanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i barwnik aluminiowy czerwień Allura AC (E129). Aby uzyskać dodatkowe informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

30 tabletek powlekanych
30 × 1 tabletka powlekana
60 x 1 tabletka powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Ambrisentan Viatris 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blistry

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ambrisentan Viatris 5 mg tabletki powlekane

ambrisentan

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatris Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ambrisentan Viatris 10 mg tabletki powlekane

ambrisentan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 10 mg ambrisentanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę i barwnik aluminiowy czerwień Allura AC (E129). Aby uzyskać dodatkowe informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

30 tabletek powlekanych
30 × 1 tabletka powlekana.
60 x 1 tabletka powlekana.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Ambrisentan Viatris 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blistry

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ambrisentan Viatris 10 mg tabletki powlekane

ambrisentan

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Viatris Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Ambrisentan Viatris 5 mg tabletki powlekane
Ambrisentan Viatris 10 mg tabletki powlekane

ambrisentan

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Ambrisentan Viatris i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Ambrisentan Viatris
3. Jak przyjmować lek Ambrisentan Viatris
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ambrisentan Viatris
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ambrisentan Viatris i w jakim celu się go stosuje

Lek Ambrisentan Viatris zawiera substancję czynną ambrisentan. Należy do grupy leków przeciwnadciśnieniowych (stosowanych do leczenia wysokiego ciśnienia krwi).

Jest stosowany w leczeniu nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH) u osób dorosłych. PAH oznacza podwyższone ciśnienie tętnicze w naczyniach krwionośnych (tętnicach płucnych), które zapewniają transport krwi z serca do płuc. U osób z PAH tętnice te ulegają zwężeniu, w związku z czym serce musi ciężej pracować, aby pompować przez nie krew. Powoduje u nich uczucie zmęczenia, zawroty głowy i duszność.

Ambrisentan Viatris poszerza tętnice płucne, ułatwiając sercu pompowanie przez nie krwi. Powoduje to obniżenie ciśnienia tętniczego oraz złagodzenie objawów.

Ambrisentan Viatris może być również stosowany razem z innymi lekami stosowanymi w leczeniu PAH.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Ambrisentan Viatris

Kiedy nie przyjmować leku Ambrisentan Viatris:
- jeśli pacjent ma **uczulenie** na ambrisentan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- **jeśli pacjentka jest w ciąży,** jeżeli **zamierza zajść w ciążę** lub **może zajść w ciążę,** gdyż nie stosuje skutecznej metody kontroli urodzeń (zapobiegania ciąży). Należy zapoznać się z informacjami przedstawionymi w punkcie „Ciąża”.
- jeżeli pacjentka **karmi piersią.** Należy zapoznać się z informacjami przedstawionymi w punkcie „Karmienie piersią”.

– w przypadku **choroby wątroby.** W takim przypadku należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym, który podejmie decyzję, czy ten lek jest odpowiedni dla pacjenta.
– jeżeli u pacjenta stwierdzono **uszkodzenia (zwłóknienie) płuc** o nieznanej przyczynie (idiopatyczne zwłóknienie płuc).

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku należy omówić to z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą:
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby;
- jeśli u pacjenta występuje niedokrwistość (obniżona liczba krwinek czerwonych);
- jeśli u pacjenta występują obrzęki dłoni, kostek nóg lub stóp spowodowane zatrzymaniem płynów *(obrzęki obwodowe)*;
- jeśli u pacjenta występuje choroba płuc powodująca zablokowanie naczyń w płucach *(choroba żylno-okluzyjna płuc)*.

Lekarz podejmie decyzję, czy lek Ambrisentan Viatris jest odpowiedni dla pacjenta.

Niezbędne regularne badania krwi
Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Ambrisentan Viatris, a także w regularnych odstępach czasu podczas jego stosowania lekarz będzie zlecać badania krwi w celu sprawdzenia, czy:
- u pacjenta występuje niedokrwistość,
- czynność wątroby jest prawidłowa.

→ Ważne jest, aby podczas przyjmowania leku Ambrisentan Viatris regularnie wykonywać wymienione powyżej badania krwi.

Objawy wskazujące na możliwe zaburzenia czynności wątroby:
- utrata apetytu
- mdłości (nudności)
- wymioty
- podwyższona temperatura ciała (gorączka)
- bóle żołądka (brzucha)
- zażółcenie skóry lub białek oczu (żółtaczka)
- ciemne zabarwienie moczu
- świąd skóry

W przypadku zauważenia któregokolwiek z wymienionych objawów:

→ Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Dzieci i młodzież
Lek Ambrisentan Viatris nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat, ponieważ nie oceniano bezpieczeństwa ani skuteczności w tej grupie wiekowej.

Lek Ambrisentan Viatris a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Jeżeli pacjent rozpoczął przyjmowanie **cyklosporyny A** (leku stosowanego po przeszczepieniu lub w leczeniu łuszczycy), lekarz może potrzebować dostosować dawkę leku Ambrisentan Viatris.

Jeżeli pacjent przyjmuje ryfampicynę (antybiotyk stosowany w ciężkich zakażeniach) lekarz będzie monitorował pacjenta po pierwszym zastosowaniu leku Ambrisentan Viatris.

Jeżeli pacjent przyjmuje inne leki stosowane w leczeniu PAH (np. iloprost, epoprostenol, sildenafil) możliwe, że lekarz będzie potrzebował monitorować pacjenta.

→ **Należy poinformować lekarza lub farmaceutę** w przypadku przyjmowania tych leków.

Ciąża
Lek Ambrisentan Viatris może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku w przypadku poczęcia przed, w trakcie lub wkrótce po zakończeniu leczenia.

→ **Gdy możliwe jest zajście w ciążę, podczas przyjmowania leku Ambrisentan Viatris należy stosować skuteczne metody kontroli urodzeń** (zapobiegania ciąży). Należy porozmawiać o tym z lekarzem prowadzącym.

→ **Nie należy przyjmować leku Ambrisentan Viatris, jeżeli pacjentka jest w ciąży lub zamierza zajść w ciążę.**

→ **W przypadku zajścia w ciążę lub podejrzewania zajścia w ciążę** podczas przyjmowania leku Ambrisentan Viatris należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

W przypadku kobiet, które mogą zajść w ciążę, lekarz prowadzący poprosi o wykonanie testu ciążowego przed rozpoczęciem przyjmowania leku Ambrisentan Viatris i zaleci regularne jego wykonywanie w trakcie przyjmowania tego leku.

Karmienie piersią
Brak danych dotyczących przenikania substancji czynnej zawartej w leku Ambrisentan Viatris do mleka matki.

→ **Nie należy karmić piersią** podczas przyjmowania leku Ambrisentan Viatris. Należy porozmawiać o tym z lekarzem prowadzącym.

Płodność
U mężczyzn przyjmujących lek Ambrisentan Viatris możliwe jest, że spowoduje on zmniejszenie ilości plemników. Należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym w przypadku jakichkolwiek pytań lub wątpliwości.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Lek Ambrisentan Viatris może powodować działania niepożądane, takie jak obniżone ciśnienie krwi, zawroty głowy, zmęczenie (patrz punkt 4), które mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Objawy występującej u pacjenta choroby także mogą negatywnie wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

→ **Jeżeli pacjent źle się czuje, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.**

Lek Ambrisentan Viatris zawiera laktozęTabletki leku Ambrisentan Viatris zawierają niewielkie ilości cukru o nazwie laktoza. W przypadku nietolerancji niektórych cukrów:

→ **Należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym** przed rozpoczęciem przyjmowania tego produktu leczniczego.

Lek Ambrisentan Viatris zawiera barwnik aluminiowy czerwień Allura AC (E129)
Może on powodować reakcje uczuleniowe (patrz punkt 4).

Lek Ambrisentan Viatris zawiera sód
Lek ten zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, jest więc zasadniczo „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Ambrisentan Viatris

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ile leku Ambrisentan Viatris przyjmować

Zazwyczaj stosowaną dawką leku Ambrisentan Viatris jest jedna tabletka 5 mg raz na dobę. Lekarz prowadzący może zwiększyć dawkę do 10 mg raz na dobę.

W przypadku przyjmowania cyklosporyny A nie należy przyjmować więcej niż jedną tabletkę leku Ambrisentan Viatris 5 mg raz na dobę.

Jak przyjmować lek Ambrisentan Viatris

Należy starać się przyjmować tabletkę o tej samej porze każdego dnia. Tabletkę należy połknąć w całości (bez dzielenia, kruszenia czy rozgryzania), popijając szklanką wody. Lek Ambrisentan Viatris można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Ambrisentan Viatris

W razie zastosowania większej niż zalecana dawki leku bardziej prawdopodobne jest wystąpienie objawów niepożądanych, takich jak bóle głowy, zaczerwienienie twarzy, zawroty głowy, nudności, a także obniżone ciśnienie krwi, które może powodować lekkie zawroty głowy:

→ **Należy zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty** w przypadku przyjęcia większej liczby tabletek niż zostało to zalecone.

Pominięcie przyjęcia leku Ambrisentan Viatris

W przypadku pominięcia dawki leku Ambrisentan Viatris należy przyjąć ją tak szybko, jak to możliwe, a następnie kontynuować leczenie jak poprzednio.

→ Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Zaprzestanie przyjmowania leku Ambrisentan Viatris

Lek Ambrisentan Viatris należy przyjmować regularnie, gdyż pomaga on kontrolować występujące u pacjenta nadciśnienie płucne.

→Nie należy odstawiać leku Ambrisentan Viatris bez uzgodnienia tego z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane
Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

Reakcje alergiczne
Ten objaw jest częsty, może wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10** pacjentów. Może wystąpić:
- wysypka lub świąd i obrzęk (zwykle na twarzy, ustach, języku lub w gardle), który może powodować trudności z oddychaniem i przełykaniem.

Obrzęk, w szczególności kostek nóg i stóp
To bardzo częste działanie niepożądane, które może wystąpić **częściej niż u 1 na 10** pacjentów.

Niewydolność serca
Ten objaw wynika z tego, że serce nie pompuje wystarczającej ilości krwi. To częste działanie niepożądane, które może wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10** pacjentów. Objawy obejmują:
- skrócenie oddechu
- silne zmęczenie
- obrzęki kostek nóg i stóp.

Zmniejszona liczba czerwonych krwinek (*anemia*)
Jest to bardzo częste działanie niepożądane, które może wystąpić **częściej niż u 1 na 10** pacjentów. Czasem powoduje konieczność przeprowadzenia transfuzji krwi. Objawy obejmują:
- zmęczenie i osłabienie
- skrócenie oddechu
- ogólne złe samopoczucie.

Niskie ciśnienie krwi (*hipotensja*)
Jest to częste działanie niepożądane, które może wystąpić nie częściej niż u **1 na 10** pacjentów. Objawy obejmują:
- zawroty głowy.

→Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia u pacjenta tych objawów lub ich nagłego wystąpienia po przyjęciu ambrisentanu.

Ważne jest, aby regularnie wykonywać badania krwi w celu wykrycia ewentualnej niedokrwistości lub zaburzeń czynności wątroby. **Należy również zapoznać się z informacjami przedstawionymi w punkcie 2** „Niezbędne regularne badania krwi" oraz „Następujące objawy wskazujące na zaburzenia czynności wątroby".

Inne działania niepożądane
Bardzo częste (mogą dotyczyć **więcej niż 1 na 10** pacjentów)
- ból głowy
- zawroty głowy
- kołatanie serca (przyspieszone lub nieregularne bicie serca)
- zaostrzenie duszności wkrótce po rozpoczęciu leczenia ambrisentanem
- katar lub uczucie zatkania nosa, przekrwienie lub bóle zatok
- nudności
- biegunka
- zmęczenie.

W terapii skojarzonej z tadalafilem (inny lek stosowany w leczeniu PAH)
Dodatkowo oprócz wyżej wymienionych:
- zaczerwienienie skóry (rumienienie się)
- wymioty
- bóle/dyskomfort w klatce piersiowej.

Częste (mogą dotyczyć **nie więcej niż 1 na 10** pacjentów)
- nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia
- omdlenia
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
- katar
- zaparcie
- bóle żołądka (brzucha)
- bóle/dyskomfort w klatce piersiowej
- zaczerwienienie skóry (zwłaszcza twarzy)
- wymioty
- osłabienie

- krwawienie z nosa
- wysypka

W terapii skojarzonej z tadalafilem
Dodatkowo oprócz wyżej wymienionych, poza nietypowymi wynikami badań krwi służących do badania czynności wątroby:
- uczucie dzwonienia w uszach (szumy uszne).

Niezbyt częste (mogą dotyczyć **nie więcej niż 1 na 100** pacjentów)
- uszkodzenie wątroby
- zapalenie wątroby powodowane przez własny system obronny organizmu *(autoimmunologiczne zapalenie wątroby).*

W terapii skojarzonej z tadalafilem
- nagła utrata słuchu.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ambrisentan Viatris

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: EXP.

Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Lek nie wymaga specjalnych środków ostrożności podczas przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ambrisentan Viatris

Substancją czynną leku jest ambrisentan.
Każda tabletka powlekana zawiera 5 mg lub 10 mg ambrisentanu.

Pozostałe składniki to: laktoza, celuloza mikrokrystaliczna (E460i), kroskarmeloza sodowa, stearynian magnezu (E570), alkohol poliwinylowy (częściowo zhydrolizowany), dwutlenek tytanu (E171), makrogol/polietylenoglikol, talk (E553b), barwnik aluminiowy czerwień Allura AC (E129)i indygotyna (E132).

Jak wygląda lek Ambrisentan Viatris i co zawiera opakowanie

Ambrisentan Viatris 5 mg tabletka powlekana jest różową, okrągłą, obustronnie wypukłą tabletką z wytłoczonymi literami „M" po jednej stronie i „AN" po drugiej.

Ambrisentan Viatris 10 mg tabletka powlekana jest różową, przypominającą kształtem kapsułkę tabletką z wytłoczonymi literami „M” po jednej stronie i „AN1” po drugiej.

Lek Ambrisentan Viatris jest dostarczany w postaci tabletek powlekanych 5 mg i 10 mg w opakowaniach po 30 tabletek i w opakowaniach z blistrami podzielnymi na dawki pojedyncze (30x1 tabletka lub 60x1 tabletka).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

България
Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf: + 45 28116932

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: + 372 6363 052

Lietuva
Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

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

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

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

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

France
Viatris Santé
Tél : +33 4 37 25 75 00

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

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

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

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.