

UA/19744/01/01
UA/19744/01/02
big 14.11.2022

65

Листок-вкладиш: інформація для пацієнта
Амбрізентан Аккорд 5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою
Амбрізентан Аккорд 10 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою
Амбрізентан

Перед початком прийому цього лікарського засобу, уважно прочитайте весь листок-вкладиш, оскільки він містить важливу для вас інформацію.

- Зберігайте цей листок-вкладиш. Можливо, він вам може знадобитися пізніше.
- У вас є питання? Зверніться до вашого лікаря, фармацевта або фельдшера.
- Не передавайте цей лікарський засіб іншим, оскільки він призначений лише вам. Це може бути шкідливо для інших, навіть якщо вони мають такі ж симптоми, як і ви.
- Чи спостерігаєте ви будь-які побічні реакції, перелічені в розділі 4? Чи спостерігаєте ви будь-які побічні ефекти, не зазначені в цьому листку-вкладиші? Якщо так, то зверніться до вашого лікаря, фармацевта або фельдшера.

Зміст цього листка-вкладиша:

1. Що таке Амбрізентан Аккорд і для чого цей лікарський засіб застосовується?
2. Коли вам не слід приймати цей лікарський засіб або коли його треба приймати з обережністю?
3. Як слід приймати цей лікарський засіб?
4. Можливі побічні реакції
5. Як слід зберігати цей лікарський засіб?
6. Зміст упаковки та інша інформація

1. Що таке Амбрізентан Аккорд і для чого цей лікарський засіб застосовується?

Амбрізентан Аккорд містить активну речовину амбрізентан. Він належить до групи лікарських засобів, які є антигіпертензивними засобами (застосовуються для лікування високого кров'яного тиску).

Цей лікарський засіб застосовується для лікування легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) у дорослих. ЛАГ – це високий кров'яний тиск у судинах (легеневих артеріях), через які кров надходить від серця до легень. У людей з ЛАГ ці артерії звужені, тому серце повинно працювати інтенсивніше, щоб прокачувати через них кров. Внаслідок цього люди відчувають втому, запаморочення та мають задишку. Амбрізентан Аккорд розширює легеневі артерії, щоб серце могло легше прокачувати через них кров. Це знижує артеріальний тиск і полегшує симптоми.

Амбрізентан Аккорд також може застосовуватися в комбінації з іншими лікарськими засобами, що використовуються для лікування ЛАГ.

2. Коли вам не слід приймати цей лікарський засіб або коли його треба приймати з обережністю?

Коли вам не слід приймати цей лікарський засіб?

- Якщо у вас є алергія на будь-яку речовину, що входить до складу цього лікарського засобу. Ви можете знайти перелік цих речовин у розділі 6.
- Якщо ви вагітні, бажаєте завагітніти або якщо ви не використовуєте надійний метод контрацепції та могли завагітніти. Будь ласка, прочитайте інформацію під заголовком «Вагітність».
- Якщо ви годуєте груддю. Прочитайте інформацію під заголовком «Грудне вигодовування».
- Якщо у вас є захворювання печінки. Проконсультуйтеся із вашим лікарем, чи цей лікарський засіб підходить саме вам.
- Якщо у вас рубці на легенях невідомого походження (ідіопатичний фіброз легень).

Голоженко Ірина

Берг

Коли вам потрібно приймати цей лікарський засіб з особливою обережністю?

Проконсультуйтеся з вашим лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб, якщо ви:

- маєте проблеми з печінкою;
- маєте анемію (зменшена кількість еритроцитів);
- маєте набряки рук, щиколоток або стоп, викликані накопиченням рідини (периферичний набряк);
- маєте захворювання легень при якому артерії легень закупорені (легенева вено-оклюзійна хвороба).

→ **Ваш лікар вирішить, чи підходить вам Амбрізентан Аккорд.**

Вашу кров слід регулярно перевіряти

Перш ніж почати прийом Амбрізентан Аккорд, а також у випадку, якщо ви його приймаєте з певними інтервалами, лікар має взяти пробу крові для перевірки:

- чи немає у вас анемії;
- чи правильно працює ваша печінка.

→ Важливо, щоб ви регулярно робили ці аналізи крові під час прийому лікарського засобу Амбрізентан Аккорд.

Ознаки, які вказують на те, що ваша печінка може працювати неправильно:

- зниження апетиту
- відчуття нудоти
- блювота
- висока температура (лихоманка)
- біль у шлунку (животі)
- пожовтіння шкіри або білків очей (жовтяниця)
- сеча темного кольору
- свербіж шкіри

Якщо ви спостерігаєте один із наведених вище симптомів:

→ **Негайно повідомте про це вашому лікарю.**

Діти та підлітки до 18 років

Амбрізентан Аккорд не рекомендується застосовувати дітям та підліткам до 18 років, оскільки безпечність та ефективність лікарського засобу у цій віковій групі невідомі.

Чи приймаєте ви також інші лікарські засоби?

Чи приймаєте ви інші лікарські засоби крім Амбрізентан Аккорд, чи приймали ви їх нещодавно, чи можливо, ви плануєте невдовзі приймати інші лікарські засоби? Якщо так, будь ласка, повідомте про це вашому лікарю або фармацевту.

Можливо, лікарю доведеться відкоригувати вашу дозу Амбрізентану Аккорд, коли ви почнете приймати циклоспорин А (ліки, що застосовуються після трансплантації або для лікування псоріазу). Якщо ви приймаєте рифампіцин (антибіотик, що застосовується для лікування серйозних інфекцій), коли ви почнете приймати Амбрізентан Аккорд, ви маєте знаходитись під постійним контролем вашого лікаря.

Якщо ви приймаєте інші ліки для лікування ЛАГ (наприклад, ілопрост, епопростенол або силденафіл), скоріш за все, вашому лікарю треба буде спостерігати за вами більш ретельно.

→ **Повідомте вашому лікарю або фармацевту, якщо ви приймаєте будь-які з перелічених вище лікарських засобів.**

Вагітність

Амбрізентан Аккорд може завдати шкоди ембріону, зачатому до, під час або невдовзі після прийому лікарського засобу.

Толомоєвська

Берг

→ Якщо ви можете завагітніти, використовуйте надійний метод контрацепції під час прийому Амбрізентан Аккорд, проконсультуйтеся з вашим лікарем.

→ Не використовуйте Амбрізентан Аккорд, якщо ви вагітні або плануєте вагітність.

→ Якщо ви завагітніли або вважаєте, що можете завагітніти під час прийому лікарського засобу Амбрізентан Аккорд, проконсультуйтеся з вашим лікарем.

Якщо ви жінка дітородного віку, ваш лікар попросить вас пройти тест на вагітність, перш ніж почати прийом Амбрізентан Аккорд, і регулярно повторювати його під час прийому цього лікарського засобу.

Грудне вигодовування

Не має даних, чи потрапляє Амбрізентан Аккорд у грудне молоко людини.

→ Не годуйте груддю, під час прийому Амбрізентан Аккорд, проконсультуйтеся з вашим лікарем.

Фертильність

Якщо ви чоловік та приймаєте Амбрізентан Аккорд, це може призвести до зниження кількості сперми. Якщо у вас є якісь запитання чи сумніви щодо цього, проконсультуйтеся з вашим лікарем.

Керування транспортними засобами та робота з механізмами

Амбрізентан Аккорд може спричинити такі побічні реакції, як низький кров'яний тиск, запаморочення, втому (див. Розділ 4), які можуть вплинути на вашу здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Симптоми вашого стану також можуть спричинити погане самопочуття, що може вплинути на вашу здатність керувати транспортними засобами або працювати з механізмами.

→ Не керуйте транспортними засобами та не працюйте з механізмами, якщо ви погано себе почуваєте.

Амбрізентан Аккорд містить лактозу, лецитин (соєвий), червону аллюру (E129) та натрій.

Таблетки Амбрізентан Аккорд містять невелику кількість цукру, який має назву лактоза. Якщо вам повідомили, що у вас є непереносимість деяких цукрів:

→ Повідомте свого лікаря, перш ніж приймати Амбрізентан Аккорд.

Таблетки Амбрізентан Аккорд містять лецитин, отриманий із сої. Якщо у вас алергія на сою, не слід приймати цей лікарський засіб (див. Розділ 2 «Коли вам не слід приймати цей лікарський засіб або коли його треба приймати з обережністю»).

Таблетки Амбрізентан Аккорд містять азобарвник червоної аллюри (E129), який може викликати алергічні реакції (див. Розділ 4).

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто, майже вільний від натрію.

3. Як слід приймати цей лікарський засіб?

Завжди приймайте цей лікарський засіб саме так, як вам призначив ваш лікар або фармацевт. Якщо ви не впевнені чи правильно ви приймаєте цей лікарський засіб, зверніться до вашого лікаря або фармацевта.

Дозування Амбрізентан Аккорд

Звичайна доза Амбрізентан Аккорд – одна таблетка по 5 мг один раз на добу. Ваш лікар може вирішити збільшити дозу до 10 мг один раз на добу.

Якщо ви приймаєте циклоспорин А, не приймайте більше однієї таблетки з дозуванням 5 мг Амбрізентану Аккорд один раз на добу.

Як слід приймати цей лікарський засіб?

Александр Гринь

Гринь

Найкраще приймати таблетку щодня в один і той же час. Проквітніть таблетку, запиваючи склянкою води. Не ламайте, не подрібнюйте та не жуйте таблетку. Амбрізентан Аккорд можна приймати з їжею або без їжі.

Як дістати таблетку з блістера?

Ці таблетки упаковані в спеціальну упаковку, щоб діти не могли їх дістати.

1. Вийміть один відривний сегмент з таблеткою із блістера, розірвавши її по лінії перфорації.

[ілюстрація]

2. Зніміть фольгу і вийміть таблетку

[ілюстрація]

Ви перевищили дозу лікарського засобу?

Якщо ви прийняли занадто багато таблеток, це збільшує вірогідність виникнення побічних реакцій, таких як головний біль, почервоніння, запаморочення, нудота або низький кров'яний тиск, які можуть призвести до запаморочення:

→**Зверніться за порадою до свого лікаря або фармацевта, якщо ви прийняли більше таблеток, ніж було призначено.**

Якщо ви прийняли або проковтнули більшу дозу лікарського засобу Амбрізентан Аккорд або прийняли її випадково, негайно зверніться до вашого лікаря, фармацевта або до Центру контролю за отруєннями (070/245.245).

Ви забули прийняти цей лікарський засіб?

Якщо ви забули прийняти дозу Амбрізентану Аккорд, прийміть таблетку, як тільки про це згадаєте. Прийміть наступну таблетку в звичайний час.

→**Не приймайте подвійну дозу, щоб компенсувати пропущений прийом лікарського засобу.**

Не припиняйте прийом Амбрізентан Аккорд, не порадившись зі своїм лікарем.

Амбрізентан Аккорд – це терапія, яку ви повинні продовжувати, щоб контролювати рівень ЛАГ.

→**Не припиняйте прийом Амбрізентан Аккорд, якщо ви не домовились про це зі своїм лікарем.**

Якщо у вас є інші запитання щодо прийому цього лікарського засобу, зверніться до вашого лікаря або фармацевта.

4. Можливі побічні реакції

Як і всі ліки, цей лікарський засіб також може спричинити побічні реакції, хоча вони можуть виникати не у всіх, хто його приймає.

Ситуації, про які слід знати вам та вашому лікареві:

Алергічні реакції

Ця побічна реакція є поширеною (спостерігається максимально у 1 із 10 осіб).

Ви можете помітити висип або свербіж та набряк (як правило, на обличчі, губах, язиці чи горлі), що може спричинити утруднення дихання або ковтання.

Набряки (едема), особливо щиколоток і стоп

Ця побічна реакція є дуже поширеною (спостерігається у більше ніж 1 з 10 осіб).

Толомсевица

Грише

Серцева недостатність

Ця побічна реакція виникає внаслідок того, що серце не в змозі перекачати достатній об'єм крові, що спричиняє задишку, сильну втому та набряк щиколоток та ніг. Цей побічний ефект є поширеним (спостерігається у більше ніж 1 з 10 осіб).

Анемія (зменшення кількості еритроцитів)

Це відхилення у складі крові, яке може спричинити втому, слабкість, задишку та загальне нездужання. Іноді воно призводить до необхідності переливання крові. Ця побічна реакція є дуже поширеною (спостерігається у більше ніж 1 з 10 осіб).

Гіпотензія (низький кров'яний тиск)

Це може спричинити запаморочення. Ця побічна реакція є поширеною (спостерігається максимально у 1 із 10 осіб).

→**Негайно повідомте лікаря**, якщо у вас виникли будь-які з наведених вище побічних реакцій або якщо вони виникли раптово після прийому Амбрізентану Аккорд.

Важливо регулярно робити аналіз крові, щоб перевірити, чи не виникла у вас анемія та чи працює ваша печінка належним чином. **У будь-якому разі також прочитайте інформацію у розділі 2 під заголовком «Вашу кров слід регулярно перевіряти» та «Ознаки, які вказують на те, що ваша печінка може працювати неправильно».**

Інші побічні реакції включають:**Спостерігаються дуже часто:**

- головний біль
- запаморочення
- серцебиття (прискорене або нерегулярне серцебиття)
- погіршення задишки відразу після початку прийому лікарського засобу Амбрізентан Аккорд
- нежить або закладеність носа, закладеність або біль у пазухах
- нудота
- діарея
- відчуття втоми

У комбінації з тадалафілом (інший лікарський засіб для лікування ЛАГ)

На додаток до перелічених вище побічних ефектів:

- почервоніння (почервоніння шкіри)
- блювання
- біль/дискомфорт у грудях

Поширені побічні реакції:

- помутніння зору або інші зміни зору
- непритомність
- відхилення від норми показників функції печінки під час аналізу крові
- нежить
- закреп
- біль у шлунку (животі)
- біль/дискомфорт у грудях
- почервоніння (почервоніння шкіри)
- блювання
- відчуття слабкості
- носова кровотеча
- висип

У поєднанні з тадалафілом

На додаток до вищезазначеного, за винятком відхилення від норми показників функції печінки під час аналізу крові:

Голоматовська Тетяна

Бей

- дзвін у вухах (тіннітус), лише під час застосування комбінованої терапії

Побічні ефекти, що спостерігаються нечасто:

- ураження печінки
- запалення печінки, викликане реакцією власного імунітету організму (аутоімунний гепатит)

У поєднанні з тадалафілом

- раптова втрата слуху

Повідомлення про побічні реакції

Якщо ви відчуваєте дискомфорт, зверніться до вашого лікаря, фармацевта або фельдшера. Це також стосується й будь-яких можливих побічних реакцій, не зазначених в цьому листку-вкладиші. Ви також можете повідомити про побічні реакції безпосередньо через Нідерландський центр побічних ефектів Lareb. Веб-сайт: www.lareb.nl. Повідомляючи про побічні реакції, ви можете допомогти зібрати більше інформації про безпеку цього лікарського засобу.

5. Як слід зберігати цей лікарський засіб?

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Не використовуйте цей лікарський засіб після закінчення терміну його придатності, який вказано на упаковці та на блістері після позначення «EXP».

Там зазначено місяць і рік. Термін придатності – останній день вказаного місяця.

Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання.

Не змивайте лікарський засіб у раковину або унітаз і не викидайте його у смітник. Запитайте вашого фармацевта, як слід утилізувати ліки, якими ви більше не користуєтесь. Якщо ви позбавляєтесь ліків правильно, вони утилізуються належним чином і не потрапляють у навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Які речовини входять до складу лікарського засобу?

Амбрізентан Аккорд 5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою:

- Діюча речовина – амбрізентан.

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг амбрізентану.

- Допоміжні речовини: ядро таблетки: целюлоза мікрокристалічна; натрію кроскармелоза; лактоза, моногідрат; магнію стеарат. Оболонка: спирт полівініловий, частково гідролізований (E 1203), титану діоксид (E 171), тальк, макрогол, лецитин (соєвий) (E 322), червона аллюра (E 129).

Амбрізентан Аккорд 10 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою:

- Діюча речовина – амбрізентан.

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 10 мг амбрізентану.

- Допоміжні речовини: ядро таблетки: целюлоза мікрокристалічна; натрію кроскармелоза; лактоза, моногідрат; магнію стеарат. Оболонка: спирт полівініловий, частково гідролізований (E 1203), титану діоксид (E 171), тальк, макрогол, лецитин (соєвий) (E 322), червона аллюра (E 129).

Як виглядає Амбрізентан Аккорд та його кількість в упаковці.

Амбрізентан Аккорд 5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Амбрізентан Аккорд 5 мг таблетка, вкрита плівковою оболонкою, це світло-рожева, кругла, двоопукла таблетка, вкрита плівковою оболонкою, з тисненням «5» на одному боці, діаметром приблизно 7,0 мм.

Амбрізентан Аккорд 10 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Положенський

Григор




Амбрізентан Аккорд 10 мг таблетка, вкрита плівковою оболонкою, це глибоко-рожева, овальна, двоопукла таблетка, вкрита плівковою оболонкою, з тисненням «10» на одному боці, розміром приблизно 9,9 x 5,0 мм.

Амбрізентан Аккорд випускається у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, з дозуванням по 5 мг та 10 мг, у блістерах (блістери з алюміній/алюмінію або з ПВХ/ПВдХ/алюмінію) по 10x1 або 30x1 таблеток.
Не всі вказані розміри упаковок можуть бути в продажу.

Власник ліцензії на продаж:

Аккорд Хелскеа Б.В. / Accord Healthcare B.V.
вул. Вінхонтлаан 200 / Winthontlaan 200
3526 KB м. Утрехт / 3526 KV Utrecht
Нідерланди / Netherland

Виробник:

Делорбіс Фармасьютікалз Лімітед / Delorbis Pharmaceuticals Limited
Ергатес Індустріальна зона Афінон 17 В, Ергатес, 2643 Нікосія, Кіпр / Ergates Industrial Area
Athinon 17 V, Ergates, 2643 Nicosia, Cyprus

Лабораторі Фундасіо Дау / Laboratori Fundacio Dau
б/в, 12-14, Індустріальна зона / C/C, 12-14 Pol. Ind.
Вільна зона / Zona Franca
08040 Барселона, Іспанія / Barcelona, 08040, Spain

Весслінг Хангері Кфт./ Wessling Hungary Kft.
Вул. Анонімус, 6 / Anonymus u. 6
1045 Будапешт / 1045 Budapest
Угорщина / Hungary

Номер ліцензії на продаж:

Амбрізентан Аккорд 5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою: RVG 123165
Амбрізентан Аккорд 10 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою: RVG 123166

Умови продажу:

За рецептом.

Цей лікарський засіб дозволений у країнах-членах ЄЕС під такими назвами:

Назва держави-члена	Назва лікарського засобу
Німеччина	Ambrisentan Accord 5 mg Filmtabletten Ambrisentan Accord 10 mg Filmtabletten
Австрія	Ambrisentan Accord 5 mg Fimlablette Ambrisentan Accord 10 mg Filmtablette
Бельгія	Ambrisentan Accord 5 mg Filmtabletten Ambrisentan Accord 10 mg Filmtabletten
Болгарія	Ambrisentan Accord 5 mg Филмирана таблетка Ambrisentan Accord 10 mg Филмирана таблетка
Кіпр	Ambrisentan Accord 5 mg, 10 mg Еπικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
Чеська Республіка	Ambrisentan Accord

Головний лікар

[Handwritten signature]

Данія	Ambrisentan Accord	
Греція	Ambrisentan/Accord	
Іспанія	Ambrisentan Accord 5 mg comprimidos recubiertos con pelicula EFG Ambrisentan Accord 10 mg comprimidos recubiertos con pelicula EFG	
Фінляндія	Ambrisentan Accord 5 mg Tabletti, kalvopaallysteinen Ambrisentan Accord 10 mg Tabletti, kalvopaallysteinen	
Франція	AMBRISENTAN ACCORD 5 mg comprimé pelliculé AMBRISENTAN ACCORD 10 mg comprimé pelliculé	
Хорватія	Ambrisentan Accord 5 mg filmom obložene tablete Ambrisentan Accord 10 mg filmom obložene tablete	
Ірландія	Ambrisentan Accord 5 mg Flm-coated tablets Ambrisentan Accord 10 mg Flm-coated tablets	
Італія	Ambrisentan Accord	
Нідерланди	Ambrisentan Accord 5 mg Filmomhulde tablet Ambrisentan Accord 10 mg Filmomhulde tablet	
Норвегія	Ambrisentan Accord	
Польща	Ambrisentan Accord	
Португалія	Ambrisentan Accord	
Швеція	Ambrisentan Accord 5 mg Filmdragerad tablett Ambrisentan Accord 10 mg Filmdragerad tablett	
Словенія	Ambrisentan Accord 5 mg filmsko obložene tablete Ambrisentan Accord 10 mg filmsko obložene tablete	
Сполучене Королівство	Ambrisentan Accord 5 mg Film-coated tablet Ambrisentan Accord 10 mg Film-coated tablet	

Цей листок-вкладш був востаннє затверджений червень 2022 р.

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною

Листок-вкладиш: інформація для пацієнта
Амбрізентан Аккорд 5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою
Амбрізентан Аккорд 10 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою
 Амбрізентан

Перед початком прийому цього лікарського засобу, уважно прочитайте весь листок-вкладиш, оскільки він містить важливу для вас інформацію.

- Зберігайте цей листок-вкладиш. Можливо, він вам може знадобитися пізніше.
- У вас є питання? Зверніться до вашого лікаря, фармацевта або фельдшера.
- Не передавайте цей лікарський засіб іншим, оскільки він призначений лише вам. Це може бути шкідливо для інших, навіть якщо вони мають такі ж симптоми, як і ви.
- Чи спостерігаєте ви будь-які побічні реакції, перелічені в розділі 4? Чи спостерігаєте ви будь-які побічні ефекти, не зазначені в цьому листку-вкладиші? Якщо так, то зверніться до вашого лікаря, фармацевта або фельдшера.

Зміст цього листка-вкладиша:

1. Що таке Амбрізентан Аккорд і для чого цей лікарський засіб застосовується?
2. Коли вам не слід приймати цей лікарський засіб або коли його треба приймати з обережністю?
3. Як слід приймати цей лікарський засіб?
4. Можливі побічні реакції
5. Як слід зберігати цей лікарський засіб?
6. Зміст упаковки та інша інформація

1. Що таке Амбрізентан Аккорд і для чого цей лікарський засіб застосовується?

Амбрізентан Аккорд містить активну речовину амбрізентан. Він належить до групи лікарських засобів, які є антигіпертензивними засобами (застосовуються для лікування високого кров'яного тиску).

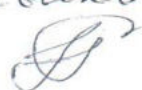
Цей лікарський засіб застосовується для лікування легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) у дорослих. ЛАГ – це високий кров'яний тиск у судинах (легеневих артеріях), через які кров надходить від серця до легень. У людей з ЛАГ ці артерії звужені, тому серце повинно працювати інтенсивніше, щоб прокачувати через них кров. Внаслідок цього люди відчують втому, запаморочення та мають задишку. Амбрізентан Аккорд розширює легеневі артерії, щоб серце могло легше прокачувати через них кров. Це знижує артеріальний тиск і полегшує симптоми.

Амбрізентан Аккорд також може застосовуватися в комбінації з іншими лікарськими засобами, що використовуються для лікування ЛАГ.

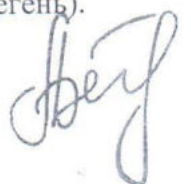
2. Коли вам не слід приймати цей лікарський засіб або коли його треба приймати з обережністю?

Коли вам не слід приймати цей лікарський засіб?

- Якщо у вас є алергія на будь-яку речовину, що входить до складу цього лікарського засобу. Ви можете знайти перелік цих речовин у розділі 6.
- Якщо ви вагітні, бажаєте завагітніти або якщо ви не використовуєте надійний метод контрацепції та могли завагітніти. Будь ласка, прочитайте інформацію під заголовком «Вагітність».
- Якщо ви годуєте груддю. Прочитайте інформацію під заголовком «Грудне вигодовування».
- Якщо у вас є захворювання печінки. Проконсультуйтеся із вашим лікарем, чи цей лікарський засіб підходить саме вам.
- Якщо у вас рубці на легенях невідомого походження (ідіопатичний фіброз легень).

Положення


Зрештою



Коли вам потрібно приймати цей лікарський засіб з особливою обережністю?

Проконсультуйтеся з вашим лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб, якщо ви:

- маєте проблеми з печінкою;
- маєте анемію (зменшена кількість еритроцитів);
- маєте набряки рук, щиколоток або стоп, викликані накопиченням рідини (периферичний набряк);
- маєте захворювання легень при якому артерії легень закупорені (легенева вено-оклюзійна хвороба).

→ **Ваш лікар вирішить, чи підходить вам Амбрізентан Аккорд.**

Вашу кров слід регулярно перевіряти

Перш ніж почати прийом Амбрізентан Аккорд, а також у випадку, якщо ви його приймаєте з певними інтервалами, лікар має взяти пробу крові для перевірки:

- чи немає у вас анемії;
- чи правильно працює ваша печінка.

→ Важливо, щоб ви регулярно робили ці аналізи крові під час прийому лікарського засобу Амбрізентан Аккорд.

Ознаки, які вказують на те, що ваша печінка може працювати неправильно:

- зниження апетиту
- відчуття нудоти
- блювота
- висока температура (лихоманка)
- біль у шлунку (животі)
- пожовтіння шкіри або білків очей (жовтяниця)
- сеча темного кольору
- свербіж шкіри

Якщо ви спостерігаєте один із наведених вище симптомів:

→ **Негайно повідомте про це вашому лікарю.**

Діти та підлітки до 18 років

Амбрізентан Аккорд не рекомендується застосовувати дітям та підліткам до 18 років, оскільки безпечність та ефективність лікарського засобу у цій віковій групі невідомі.

Чи приймаєте ви також інші лікарські засоби?

Чи приймаєте ви інші лікарські засоби крім Амбрізентан Аккорд, чи приймали ви їх нещодавно, чи можливо, ви плануєте невдовзі приймати інші лікарські засоби? Якщо так, будь ласка, повідомте про це вашому лікарю або фармацевту.

Можливо, лікарю доведеться відкоригувати вашу дозу Амбрізентану Аккорд, коли ви почнете приймати циклоспорин А (ліки, що застосовуються після трансплантації або для лікування псоріазу). Якщо ви приймаєте рифампіцин (антибіотик, що застосовується для лікування серйозних інфекцій), коли ви почнете приймати Амбрізентан Аккорд, ви маєте знаходитись під постійним контролем вашого лікаря.

Якщо ви приймаєте інші ліки для лікування ЛАГ (наприклад, ілопрост, епопростенол або силденафіл), скоріш за все, вашому лікареві треба буде спостерігати за вами більш ретельно.

→ **Повідомте вашому лікарю або фармацевту, якщо ви приймаєте будь-які з перелічених вище лікарських засобів.**

Вагітність

Амбрізентан Аккорд може завдати шкоди ембріону, зачатому до, під час або невдовзі після прийому лікарського засобу.

Головкоєвська Ірина

[Signature]

→ Якщо ви можете завагітніти, використовуйте надійний метод контрацепції під час прийому Амбрізентан Аккорд, проконсультуйтеся з вашим лікарем.

→ Не використовуйте Амбрізентан Аккорд, якщо ви вагітні або плануєте вагітність.

→ Якщо ви завагітніли або вважаєте, що можете завагітніти під час прийому лікарського засобу Амбрізентан Аккорд, проконсультуйтеся з вашим лікарем.

Якщо ви жінка дітородного віку, ваш лікар попросить вас пройти тест на вагітність, перш ніж почати прийом Амбрізентан Аккорд, і регулярно повторювати його під час прийому цього лікарського засобу.

Грудне вигодовування

Не має даних, чи потрапляє Амбрізентан Аккорд у грудне молоко людини.

→ Не годуйте груддю, під час прийому Амбрізентан Аккорд, проконсультуйтеся з вашим лікарем.

Фертильність

Якщо ви чоловік та приймаєте Амбрізентан Аккорд, це може призвести до зниження кількості сперми. Якщо у вас є якісь запитання чи сумніви щодо цього, проконсультуйтеся з вашим лікарем.

Керування транспортними засобами та робота з механізмами

Амбрізентан Аккорд може спричинити такі побічні реакції, як низький кров'яний тиск, запаморочення, втому (див. Розділ 4), які можуть вплинути на вашу здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Симптоми вашого стану також можуть спричинити погане самопочуття, що може вплинути на вашу здатність керувати транспортними засобами або працювати з механізмами.

→ Не керуйте транспортними засобами та не працюйте з механізмами, якщо ви погано себе почуваєте.

Амбрізентан Аккорд містить лактозу, лецитин (соєвий), червону аллюру (E129) та натрій.

Таблетки Амбрізентан Аккорд містять невелику кількість цукру, який має назву лактоза. Якщо вам повідомили, що у вас є непереносимість деяких цукрів:

→ Повідомте свого лікаря, перш ніж приймати Амбрізентан Аккорд.

Таблетки Амбрізентан Аккорд містять лецитин, отриманий із сої. Якщо у вас алергія на сою, не слід приймати цей лікарський засіб (див. Розділ 2 «Коли вам не слід приймати цей лікарський засіб або коли його треба приймати з обережністю»).

Таблетки Амбрізентан Аккорд містять азобарвник червоної аллюри (E129), який може викликати алергічні реакції (див. Розділ 4).

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто, майже вільний від натрію.

3. Як слід приймати цей лікарський засіб?


Завжди приймайте цей лікарський засіб саме так, як вам призначив ваш лікар або фармацевт. Якщо ви не впевнені чи правильно ви приймаєте цей лікарський засіб, зверніться до вашого лікаря або фармацевта.

Дозування Амбрізентан Аккорд

Звичайна доза Амбрізентан Аккорд – одна таблетка по 5 мг один раз на добу. Ваш лікар може вирішити збільшити дозу до 10 мг один раз на добу.

Якщо ви приймаєте циклоспорин А, не приймайте більше однієї таблетки з дозуванням 5 мг Амбрізентану Аккорд один раз на добу.

Як слід приймати цей лікарський засіб?

Коломбо Сеско


Фресс




Найкраще приймати таблетку щодня в один і той же час. Проквітніть таблетку, запиваючи склянкою води. Не ламайте, не подрібнюйте та не жуйте таблетку. Амбрізентан Аккорд можна приймати з їжею або без їжі.

Як дістати таблетку з блістера?

Ці таблетки упаковані в спеціальну упаковку, щоб діти не могли їх дістати.

1. Вийміть один відривний сегмент з таблеткою із блістера, розірвавши її по лінії перфорації.

[ілюстрація]

2. Зніміть фольгу і вийміть таблетку

[ілюстрація]

Ви перевищили дозу лікарського засобу?

Якщо ви прийняли занадто багато таблеток, це збільшує вірогідність виникнення побічних реакцій, таких як головний біль, почервоніння, запаморочення, нудота або низький кров'яний тиск, які можуть призвести до запаморочення:

→**Зверніться за порадою до свого лікаря або фармацевта**, якщо ви прийняли більше таблеток, ніж було призначено.

Якщо ви прийняли або проковтнули більшу дозу лікарського засобу Амбрізентан Аккорд або прийняли її випадково, негайно зверніться до вашого лікаря, фармацевта або до Центру контролю за отруєннями (070/245.245).

Ви забули прийняти цей лікарський засіб?

Якщо ви забули прийняти дозу Амбрізентану Аккорд, прийміть таблетку, як тільки про це згадаєте. Прийміть наступну таблетку в звичайний час.

→**Не приймайте подвійну дозу, щоб компенсувати пропущений прийом лікарського засобу.**

Не припиняйте прийом Амбрізентан Аккорд, не порадившись зі своїм лікарем.

Амбрізентан Аккорд – це терапія, яку ви повинні продовжувати, щоб контролювати рівень ЛАГ.

→**Не припиняйте прийом Амбрізентан Аккорд, якщо ви не домовились про це зі своїм лікарем.**

Якщо у вас є інші запитання щодо прийому цього лікарського засобу, зверніться до вашого лікаря або фармацевта.

4. Можливі побічні реакції

Як і всі ліки, цей лікарський засіб також може спричинити побічні реакції, хоча вони можуть виникати не у всіх, хто його приймає.

Ситуації, про які слід знати вам та вашому лікареві:

Алергічні реакції

Ця побічна реакція є поширеною (спостерігається максимально у 1 із 10 осіб).

Ви можете помітити висип або свербіж та набряк (як правило, на обличчі, губах, язиці чи горлі), що може спричинити утруднення дихання або ковтання.

Набряки (едема), особливо щиколоток і стоп

Ця побічна реакція є дуже поширеною (спостерігається у більше ніж 1 з 10 осіб).

Доложескико *Зрешо* *Фел*

Серцева недостатність

Ця побічна реакція виникає внаслідок того, що серце не в змозі перекачати достатній об'єм крові, що спричиняє задишку, сильну втому та набряк щиколоток та ніг. Цей побічний ефект є поширеним (**спостерігається у більше ніж 1 з 10 осіб**).

Анемія (зменшення кількості еритроцитів)

Це відхилення у складі крові, яке може спричинити втому, слабкість, задишку та загальне нездужання. Іноді воно призводить до необхідності переливання крові. Ця побічна реакція є дуже поширеною (**спостерігається у більше ніж 1 з 10 осіб**).

Гіпотензія (низький кров'яний тиск)

Це може спричинити запаморочення. Ця побічна реакція є поширеною (**спостерігається максимально у 1 із 10 осіб**).

→ **Негайно повідомте лікаря**, якщо у вас виникли будь-які з наведених вище побічних реакцій або якщо вони виникли раптово після прийому Амбрізентану Аккорд.

Важливо регулярно робити аналіз крові, щоб перевірити, чи не виникла у вас анемія та чи працює ваша печінка належним чином. **У будь-якому разі також прочитайте інформацію у розділі 2 під заголовком «Вашу кров слід регулярно перевіряти» та «Ознаки, які вказують на те, що ваша печінка може працювати неправильно».**

Інші побічні реакції включають:**Спостерігаються дуже часто:**

- головний біль
- запаморочення
- серцебиття (прискорене або нерегулярне серцебиття)
- погіршення задишки відразу після початку прийому лікарського засобу Амбрізентан Аккорд
- нежить або закладеність носа, закладеність або біль у пазухах
- нудота
- діарея
- відчуття втоми

У комбінації з тадалафілом (інший лікарський засіб для лікування ЛАГ)

На додаток до перелічених вище побічних ефектів:

- почервоніння (почервоніння шкіри)
- блювання
- біль/дискомфорт у грудях

Поширені побічні реакції:

- помутніння зору або інші зміни зору
- непритомність
- відхилення від норми показників функції печінки під час аналізу крові
- нежить
- закреп
- біль у шлунку (животі)
- біль/дискомфорт у грудях
- почервоніння (почервоніння шкіри)
- блювання
- відчуття слабкості
- носова кровотеча
- висип

У поєднанні з тадалафілом

На додаток до вищезазначеного, за винятком відхилення від норми показників функції печінки під час аналізу крові:

Положенська

Гриша

Фел

- дзвін у вухах (тіннітус), лише під час застосування комбінованої терапії

Побічні ефекти, що спостерігаються нечасто:

- ураження печінки
- запалення печінки, викликане реакцією власного імунітету організму (автоімунний гепатит)

У поєднанні з тадалафілом

- раптова втрата слуху

Повідомлення про побічні реакції

Якщо ви відчуваєте дискомфорт, зверніться до вашого лікаря, фармацевта або фельдшера. Це також стосується й будь-яких можливих побічних реакцій, не зазначених в цьому листку-вкладиші. Ви також можете повідомити про побічні реакції безпосередньо через Нідерландський центр побічних ефектів Lareb. Веб-сайт: www.lareb.nl.

Повідомляючи про побічні реакції, ви можете допомогти зібрати більше інформації про безпеку цього лікарського засобу.

5. Як слід зберігати цей лікарський засіб?

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Не використовуйте цей лікарський засіб після закінчення терміну його придатності, який вказано на упаковці та на блістері після позначення «EXP».

Там зазначено місяць і рік. Термін придатності – останній день вказаного місяця.

Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання.

Не змивайте лікарський засіб у раковину або унітаз і не викидайте його у смітник. Запитайте вашого фармацевта, як слід утилізувати ліки, якими ви більше не користуєтесь. Якщо ви позбавляєтесь ліків правильно, вони утилізуються належним чином і не потрапляють у навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Які речовини входять до складу лікарського засобу?

Амбрізентан Аккорд 5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою:

- Діюча речовина – амбрізентан.

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг амбрізентану.

- Допоміжні речовини: ядро таблетки: целюлоза мікрокристалічна; натрію кроскармелоза; лактоза, моногідрат; магнію стеарат. Оболонка: спирт полівініловий, частково гідролізований (E 1203), титану діоксид (E 171), тальк, макрогол, лецитин (соевий) (E 322), червона аллюра (E 129).

Амбрізентан Аккорд 10 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою:

- Діюча речовина – амбрізентан.

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 10 мг амбрізентану.

- Допоміжні речовини: ядро таблетки: целюлоза мікрокристалічна; натрію кроскармелоза; лактоза, моногідрат; магнію стеарат. Оболонка: спирт полівініловий, частково гідролізований (E 1203), титану діоксид (E 171), тальк, макрогол, лецитин (соевий) (E 322), червона аллюра (E 129).

Як виглядає Амбрізентан Аккорд та його кількість в упаковці.

Амбрізентан Аккорд 5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Амбрізентан Аккорд 5 мг таблетка, вкрита плівковою оболонкою, це світло-рожева, кругла, двоопукла таблетка, вкрита плівковою оболонкою, з тисненням «5» на одному боці, діаметром приблизно 7,0 мм.

Амбрізентан Аккорд 10 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Положення

Грема

Фей

Амбрізентан Аккорд 10 мг таблетка, вкрита плівковою оболонкою, це глибоко-рожева, овальна, двоопукла таблетка, вкрита плівковою оболонкою, з тисненням «10» на одному боці, розміром приблизно 9,9 x 5,0 мм.

Амбрізентан Аккорд випускається у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, з дозуванням по 5 мг та 10 мг, у блістерах (блістери з алюміній/алюмінію або з ПВХ/ПВдХ/алюмінію) по 10x1 або 30x1 таблеток.
Не всі вказані розміри упаковок можуть бути в продажу.

Власник ліцензії на продаж:

Аккорд Хелскеа Б.В. / Accord Healthcare B.V.
вул. Вінхонтлаан 200 / Winthontlaan 200
3526 KB м. Утрехт / 3526 KV Utrecht
Нідерланди / Netherland

Виробник:

Делорбіс Фармасьютікалз Лімітед / Delorbis Pharmaceuticals Limited
Ергатес Індустріальна зона Афінон 17 В, Ергатес, 2643 Нікосія, Кіпр / Ergates Industrial Area
Athion 17 V, Ergates, 2643 Nicosia, Cyprus

Номер ліцензії на продаж:

Амбрізентан Аккорд 5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою: RVG 123165
Амбрізентан Аккорд 10 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою: RVG 123166

Умови продажу:

За рецептом.

Цей лікарський засіб дозволений у країнах-членах ЄЕС під такими назвами:

Назва держави-члена	Назва лікарського засобу
Німеччина	Ambrisentan Accord 5 mg Filmtabletten Ambrisentan Accord 10 mg Filmtabletten
Австрія	Ambrisentan Accord 5 mg Filmtablette Ambrisentan Accord 10 mg Filmtablette
Бельгія	Ambrisentan Accord 5 mg Filmtabletten Ambrisentan Accord 10 mg Filmtabletten
Болгарія	Ambrisentan Accord 5 mg Филмирана таблетка Ambrisentan Accord 10 mg Филмирана таблетка
Кіпр	Ambrisentan Accord 5 mg, 10 mg Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
Чеська Республіка	Ambrisentan Accord
Данія	Ambrisentan Accord
Греція	Ambrisentan/Accord
Іспанія	Ambrisentan Accord 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG Ambrisentan Accord 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Фінляндія	Ambrisentan Accord 5 mg Tabletti, kalvopaallysteinen Ambrisentan Accord 10 mg Tabletti, kalvopaallysteinen
Франція	AMBRISENTAN ACCORD 5 mg comprimé pelliculé AMBRISENTAN ACCORD 10 mg comprimé pelliculé

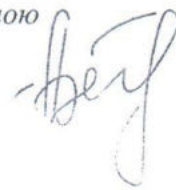
Головний лікар *Земко* *Бей*

Хорватія	Ambrisentan Accord 5 mg filmom oblozene tablete Ambrisentan Accord 10 mg filmom oblozene tablete	
Ірландія	Ambrisentan Accord 5 mg Flm-coated tablets Ambrisentan Accord 10 mg Flm-coated tablets	
Італія	Ambrisentan Accord	
Нідерланди	Ambrisentan Accord 5 mg Filmomhulde tablet Ambrisentan Accord 10 mg Filmomhulde tablet	
Норвегія	Ambrisentan Accord	
Польща	Ambrisentan Accord	
Португалія	Ambrisentan Accord	
Швеція	Ambrisentan Accord 5 mg Filmdragerad tablett Ambrisentan Accord 10 mg Filmdragerad tablett	
Словенія	Ambrisentan Accord 5 mg filmsko oblozene tablete Ambrisentan Accord 10 mg filmsko oblozene tablete	
Сполучене Королівство	Ambrisentan Accord 5 mg Film-coated tablet Ambrisentan Accord 10 mg Film-coated tablet	

Цей листок-вкладиш був востаннє затверджений листопад 2019 р.

BBVA6261
05383

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною



Толомаско
S

Греша

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Амбрізентан Аккорд 5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою
Амбрізентан Аккорд 10 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Амбрізентан Аккорд 5 мг - таблетки, вкриті плівковою оболонкою
Кожна таблетка містить 5 мг амбрізентану.

Допоміжні речовини з відомим ефектом:

Кожна таблетка містить близько 37,50 мг лактози (у вигляді моногідрату), близько 0,14 мг лецитину (сої) (Е 322) та приблизно 0,08 мг спеціального червоного барвника АС (Е 129).

Амбрізентан Аккорд 10 мг таблетки вкриті плівковою оболонкою

Кожна таблетка містить 10 мг амбрізентану.

Допоміжні речовини з відомим ефектом:

Кожна таблетка містить приблизно 37,50 мг лактози (у вигляді моногідрату), близько 0,14 мг лецитину (сої) (Е 322) та приблизно 0,19 мг спеціального червоного барвника АС (Е 129).

Повний список допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Амбрізентан Аккорд 5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Світло-рожеві, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, з тисненням «5» на одній стороні, діаметром приблизно 7,0 мм.

Амбрізентан Аккорд 10 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Глибоко-рожеві, овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «10» на одній стороні, розміром приблизно 9,9 мм x 5,0 мм.

4. КЛІНІЧНІ ДАННІ

4.1 Терапевтичні показники

Амбрізентан призначений для лікування легенево-артеріальної гіпертензії (ЛАГ) у дорослих пацієнтів, за класифікацією віднесений до II або III функціонального класу ВООЗ, включно застосування у комбінованій терапії (див. Розділ 5.1). Ефективність була продемонстрована при ідіопатичній ЛАГ (ІРАН) та при сполучнотканинній хворобі, асоційованій з ЛАГ.

4.2 Дозування та спосіб застосування

Лікування має призначатися лікарем, що має досвід лікування ЛАГ.

Дозування

Головний лікар *Гриша*
Д 1

Гриша

82

Амбрізентан у якості монотерапії

Амбрізентан слід приймати перорально у починаючи з дозування у 5 мг один раз на добу. Цю початкову дозу можна збільшити до 10 мг один раз на добу, залежно від клінічної реакції та переносимості.

Амбрізентан у поєднанні з тадалафілом

При одночасному застосуванні з тадалафілом амбрізентан слід титрувати до 10 мг один раз на добу.

У дослідженні AMBITION пацієнти отримували по 5 мг амбрізентану на добу протягом перших восьми тижнів, після чого його титрували до 10 мг, залежно від переносимості (див. Розділ 5.1). При одночасному застосуванні з тадалафілом пацієнти отримували початкову дозу 5 мг амбрізентану та 20 мг тадалафілу. Виходячи з результатів переносимості, дозу тадалафілу титрували до 40 мг через 4 тижні, а дозу амбрізентану титрували до 10 мг через 8 тижнів. Це було досягнуто у більш ніж 90% пацієнтів. Дози також можна зменшити, виходячи з результатів переносимості.

Існує обмежена кількість даних, які вказують на те, що раптова відміна амбрізентану не може бути пов'язана із загостренням ЛАГ.

Якщо амбрізентан вводять у поєднанні з циклоспорином А, дозу слід обмежити до 5 мг один раз на добу, а пацієнта слід ретельно тримати під наглядом (див. Розділи 4.5 та 5.2).

Спеціальні групи пацієнтів

Люди похилого віку

Для пацієнтів у віці старше 65 років не потрібна корекція дозування препарату (див. Розділ 5.2).

Пацієнти з порушенням функції нирок

Для пацієнтів з нирковою недостатністю коригування дози не потрібне (див. Розділ 5.2). Досвід застосування амбрізентану для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) обмежений; у цій підгрупі лікування препаратом слід розпочинати з обережністю, а також слід бути особливо обережним при збільшенні дози амбрізентану до 10 мг.

Пацієнти з порушенням функції печінки

Амбрізентан не досліджувався у пацієнтів з печінковою недостатністю (з цирозом або без нього). Основними шляхами виведення амбрізентану є глюкуронування та окислення з подальшим виведенням з жовчі. Тому можна очікувати, що ризики застосування (C_{max} та AUC) амбрізентану можуть зростати при печінковій недостатності. Тому застосування амбрізентану не слід розпочинати пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю або з клінічно значущим підвищенням амінотрансферази печінки (утричі вище максимальної норми (> 3xBGN); див. Розділи 4.3 та 4.4).

Педіатричні пацієнти

Рівень безпеки та ефективність застосування амбрізентану у дітей та підлітків віком до 18 років не встановлені. Клінічні дані відсутні (див. Розділ 5.3 - наявні відомості щодо неповнолітніх).

Спосіб застосування

Таблетку рекомендується ковтати цілою; таблетку можна приймати з їжею або без їжі. Не рекомендується розбивати, розтворювати або розжовувати таблетку.

Головне місце
З 2

Берг

4.3 Протипоказання

Підвищена чутливість до активної речовини (речовин), до сої або до будь-якої з допоміжних речовин, перерахованих у розділі 6.1 (див. Розділ 4.4).

Вагітність (див. Розділ 4.6).

Жінки дітородного віку, які не використовують надійний метод контрацепції (див. Розділи 4.4 та 4.6).

Грудне вигодовування (див. 4.6).

Важка печінкова недостатність (з цирозом або без нього) (див. Розділ 4.2)

Вихідні значення з амінотрансферази печінки (аспартатамінотрансфераза (AST) та/ або аланін амінотрансферази (ALT)) > 3 x BGN (див розділи 4.2 і 4.4)

Ідіоматичний легеневий фіброз (ІЛФ) з вторинною легеневою гіпертензією або без неї (див. Розділ 5.1)

4.4 Особливі попередження та запобіжні заходи при застосуванні

Амбрізентан не вивчався на достатній кількості пацієнтів з метою встановлення співвідношення користі/ризиків ЛАГ, класифікований ВООЗ за функціональним класом 1.

Ефективність амбрізентану для монотерапії не встановлена у пацієнтів з ЛАГ, класифікований ВООЗ за функціональним класом IV. Якщо клінічний стан пацієнта погіршується, слід розглянути терапію, рекомендовану для важкої фази захворювання (наприклад, епопростенол).

Функції печінки

Аномальні функції печінки були пов'язані з легенево-артеріальною гіпертензією (ЛАГ). Випадки, що відповідають аутоімунному гепатиту, включаючи можливі загострення основного аутоімунного гепатиту, ураження печінки та підвищення рівня печінкових ферментів, можливо пов'язані з лікуванням, спостерігалися при застосуванні амбрізентану (див. Розділи 4.8 та 5.1). Тому перед початком лікування амбрізентаном слід визначити печінкові амінотрансферази (АЛТ та АсАТ), і лікування не слід розпочинати у пацієнтів з вихідним вмістом АЛТ та/або АСТ > 3xBGN (див. Розділ 4.3).

Пацієнти повинні проходити обстеження на наявність ознак ураження печінки, при цьому рекомендується щомісяця перевіряти рівень АЛТ та АСТ. Якщо у пацієнтів виявляється стійке, незрозуміле, клінічно значуще підвищення рівня АЛТ та/або АСТ, або якщо підвищення АЛТ та/або АСТ супроводжується ознаками чи симптомами ураження печінки (наприклад, жовтяницею), лікування препаратом Амбрізентан слід припинити.

У пацієнтів без клінічних ознак ураження печінки або жовтяниці можна розглянути можливість повторного початку застосування амбрізентану після того, як печінкові ферменти нормалізуються. Рекомендується консультація гепатолога.

Концентрація гемоглобіну

Зниження рівня гемоглобіну та гематокриту було пов'язано з антагоністами рецепторів ендотеліну (ERA), такими як амбрізентан. Найчастіше ці зниження виявляли протягом перших чотирьох тижнів лікування. Загалом концентрація гемоглобіну після цього стабілізувалася. Середнє

Головний лікар

Звичайний лікар

Сергій

зниження концентрації гемоглобіну від вихідного рівня (діапазон від 0,9 до 1,2 г/дл) зберігалось у довгостроковому відкритому продовженні основних клінічних досліджень Фази 3 протягом чотирьох років лікування амбрізентаном. У постмаркетинговий період повідомлялося про випадки анемії, що потребували переливання клітин крові (дивись розділ 4.8).

Не рекомендується розпочинати лікування амбрізентаном для пацієнтів з клінічно значущою анемією. Рекомендується вимірювати рівень гемоглобіну та/або гематокриту під час лікування амбрізентаном, наприклад через 1 місяць, через 3 місяці та періодично після цього, як зазвичай відбувається в клінічній практиці. Якщо спостерігається клінічно значуще зниження гемоглобіну або гематокриту, а також після виключення інших причин, слід розглянути можливість зменшення дози або її припинення.

Частота анемії була підвищена при одночасному застосуванні амбрізентану з тадалафілом (частота побічних реакцій 15%) порівняно з частотою анемії при одночасному застосуванні амбрізентану та тадалафілу (7% та 11%) відповідно.

Затримка рідини

Периферичний набряк спостерігався з антагоністами рецепторів ендотеліну (ERA), включаючи амбрізентан. Більшість випадків периферичних набряків у клінічних випробуваннях з амбрізентаном мали легкий або помірний ступінь тяжкості, хоча це може бути частіше і важче у пацієнтів віком від 65 років. У короткочасних клінічних дослідженнях периферичний набряк спостерігався частіше при застосуванні 10 мг. амбрізентану (див. Розділ 4.8).

Повідомлялося в постмаркетингових звітах про затримку рідини, що виникала протягом кількох тижнів після початку терапії амбрізентаном, а в деяких випадках вимагала застосування діуретиків або госпіталізації для лікування рідини або декомпенсованої серцевої недостатності (ДСН). Якщо у пацієнтів раніше спостерігалася затримка рідини, перед початком застосування амбрізентану слід належним чином подбати про це.

Якщо під час терапії амбрізентаном розвивається клінічно значне затримка рідини, із збільшенням ваги або без неї, слід провести додаткові дослідження, щоб визначити причину, таку як амбрізентан або серцева недостатність, та потенційну потребу у специфічному лікуванні або припиненні терапії амбрізентаном. Частота периферичних набряків збільшилася при одночасному застосуванні амбрізентану з тадалафілом (частота побічних реакцій 45%) порівняно з частотою периферичних набряків, коли амбрізентан та тадалафіл застосовувались для монотерапії (38% та 28%) відповідно. Частота периферичних набряків була найвищою у перший місяць початку лікування.

Жінки дітородного віку

Лікування Амбрізентаном жінок репродуктивного віку не слід розпочинати, якщо результат тесту на вагітність до початку лікування не є негативним і не застосовувалася надійна контрацепція. Якщо немає впевненості, яку пораду щодо контрацепції слід дати окремому пацієнту, слід розглянути питання про консультацію у гінеколога. Рекомендується проводити щомісячні тести на вагітність під час прийому амбрізентану (див. Розділи 4.3 та 4.6).

Легенева венооклюзійна хвороба

Повідомлялося про випадки набряку легенів при застосуванні судинорозширювальних препаратів, таких як антагоністи рецепторів ендотеліну (ERA), пацієнтами з легеневою венооклюзійною хворобою. Тому слід розглянути можливість розвитку легеневої венооклюзійної хвороби у пацієнтів з ЛАГ, у яких під час лікування амбрізентаном розвивається гострий набряк легенів.

Одночасне застосування з іншими лікарськими засобами

Пацієнти, які проходять курс лікування амбрізентаном, повинні перебувати під ретельним наглядом на початку лікування рифампіцином (див. Розділи 4.5 та 5.2).

Положенсько
[Signature]

[Signature]

[Signature]

Допоміжні речовини

Таблетки Амбрізентан Аккорд містять лактозу (у вигляді моногідрату).
Пацієнти з рідкісними спадковими проблемами, пов'язаними з толерантністю до галактози, загальним дефіцитом лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози, не повинні приймати цей препарат.

Таблетки Амбрізентан Аккорд містять лецитин, отриманий із сої.
Амбрізентан не слід застосовувати, якщо пацієнт має підвищену чутливість до сої (див. Розділ 4.3).

Таблетки Амбрізентан Accord містять спеціальний червоний барвник АС (Е129):
Ця допоміжна речовина може викликати алергічні реакції.

Таблетки Амбрізентан Аккорд містять натрій (кроскармелоза натрію):
Цей лікарський засіб містить менше 1 моль натрію (23 мг.) на одиницю дози, тобто по суті він «без натрію».

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії

У неклінічних дослідженнях *in vitro* та *in vivo* ферменти, що метаболізують лікарські засоби фази I або II, не заглушалися та не індукувались у клінічно значущих концентраціях амбрізентаном. Це говорить про те, що амбрізентан має низький потенціал для зміни профілю ліків, що метаболізуються цими шляхами.

Потенціал амбрізентану індукувати активність CYP3A4 вивчався на здорових добровольцях; результати свідчать про відсутність індукуючого ефекту амбрізентану на ізофермент CYP3A4.

Циклоспорин А

Одночасне застосування амбрізентану з циклоспорином А у рівноважному стані призвело до збільшення ефекту амбрізентану у 2 рази серед здорових добровольців. Це може бути пов'язано з пригніченням циклоспорином А транспортерів та метаболічних ферментів, що беруть участь у фармакокінетиці амбрізентану. Тому при одночасному застосуванні з циклоспорином А дозу амбрізентану слід обмежити до 5 мг один раз на добу (див. Розділ 4.2). Багаторазові дози амбрізентану не впливали на дію циклоспорино А, а корегування дози циклоспорино А не було виправданим.

Рифампіцин

У здорових добровольців одночасне застосування рифампіцину (інгібітора поліпептиду, що транспортує органічні аніони [інгібітор OATP], сильного індуктора CYP3A та 2C19 та індуктора Р-gp та уридиндифосфо-глюкуронозилтрансферази [UGT]) після початкових доз пов'язане з тимчасовим (приблизно у 2 рази) збільшенням ефекту дії амбрізентану. Однак, починаючи з 8 дня, рівномірне застосування рифампіцину не мало клінічно значущого впливу на дію амбрізентану. Пацієнти, які проходять курс лікування амбрізентаном, повинні перебувати під ретельним наглядом на початку лікування рифампіцином (див. Розділи 4.4 та 5.2).

Інгібітори фосфодіестерази

Спільне введення амбрізентану з інгібітором фосфодіестерази, силденафілом або тадалафілом (обидва - субстрати CYP3A4) здоровим добровольцям не зробило істотного впливу на фармакокінетику інгібітору фосфодіестерази або амбрізентану (дивись розділ 5.2).

Інші цільові методи лікування ЛАГ

Ефективність та безпека амбрізентану при одночасному застосуванні з іншими препаратами для лікування ЛАГ (наприклад, з простаноїдами та розчинними стимуляторами гуанілатциклази) спеціально не вивчалися у контрольованих клінічних випробуваннях на пацієнтах з ЛАГ (див. Розділ 5.1). Не відбувалося конкретної взаємодії препарату, як очікується, зі стимуляторами розчинної гуанілатциклази або простаноїдами, на основі отриманих даних біотрансформації

Толомесако 5 Фрима

(дивіться розділ 5.2). Однак конкретних досліджень взаємодії з цими препаратами не проводилося. Тому рекомендується бути обережним під час одночасного застосування цих препаратів.

Оральні контрацептиви

Стаціонарне застосування 10 мг. амбрізентану здоровими добровольцями не мало значного впливу на фармакокінетику одноразової дози етинілестрадіолу та норетиндрон у складі орального контрацептиву в клінічному дослідженні (див. Розділ 5.2). На підставі цього фармакокінетичного дослідження очікується, що амбрізентан не матиме значного впливу на дію естрогену або контрацептивів на основі прогестагену.

Варфарин

У дослідженні, проведеному на здорових добровольцях, амбрізентан не впливав на фармакокінетику рівноважного стану та антикоагулянтну активність варфарину (див. Розділ 5.2). Варфарин також не мав клінічно значущого впливу на фармакокінетику амбрізентану. Крім того, амбрізентан не мав чинного впливу на пацієнтів при застосуванні тижневої дози антикоагулянта типу варфарину, а також на протромбіновий час (ПЧ) та міжнародне нормалізоване відношення (МНВ).

Кетоконазол

Введення кетоконазолу (потужного інгібітора CYP3A4) у рівноважному стані не призвело до клінічно значущого збільшення ефекту дії амбрізентану (див. Розділ 5.2).

Вплив амбрізентану на регулятори біотрансформації ксенобіотиків

In vitro амбрізентан не мав інгібуючого впливу на транспортери людини у клінічно значущих концентраціях, включаючи Р-глікопротеїн (Pgp), протеїн стійкості до раку молочної залози (BCRP), білок 2, пов'язаний з багаторазовою резистентністю (MRP2 - білок, пов'язаний з багаторазовою стійкістю до препаратів), інгібітори помпи жовчних кислот (BSEP), поліпептиди, що переносять органічні аніони (OATP1B1 та OATP1B3), та залежний від натрію таурохолатний спільно транспортуючий поліпептид (NTCP).

Амбрізентан є субстратом для Pgp-опосередкованого витоку.

Дослідження *in vitro* на гепатоцитах щурів також показали, що амбрізентан не індукує експресію білка Pgp, BSEP або MRP2.

Стабільне застосування амбрізентану у здорових добровольців не мало клінічно значущого впливу на фармакокінетику одноразової дози дигоксину, субстрату для Pgp (див. Розділ 5.2).

4.6 Фертильність, вагітність та лактація

Жінки дітородного віку

Лікування амбрізентаном не слід розпочинати у жінок репродуктивного віку, якщо результат попереднього тесту на вагітність не є негативним і не застосовується надійна контрацепція. Рекомендуються проводити щомісячні тести на вагітність під час лікування амбрізентаном.

Вагітність

Амбрізентан протипоказаний під час вагітності (див. Розділ 4.3). Дослідження на тваринах показали, що амбрізентан є тератогенним. Досвіду роботи з людьми не накопичено. Жінок, які приймають амбрізентан, слід інформувати про ризик для плода, а у разі запліднення слід розпочати альтернативне лікування (див. Розділи 4.3, 4.4 та 5.3).

Грудне вигодовування

Коломєєвська *Гриша*
С 6

Фей

Невідомо, чи виділяється амбрізентан у грудне молоко людини. Екскреція амбрізентану у грудне молоко не досліджувалася у тварин. Тому амбрізентан протипоказаний під час годування груддю (див. Розділ 4.3).

Чоловіча фертильність

У чоловіків розвиток атрофії каналців ячок було пов'язано з хронічним введенням антагоністу рецепторів ендотеліну, включаючи амбрізентан (див. Розділ 5.3). Хоча в дослідженні ARIES-E не було виявлено чітких доказів несприятливого впливу на кількість сперматозоїдів при тривалому впливі амбрізентану, хронічне введення амбрізентану було пов'язане з маркерами змін у сперматогенезі. Спостерігалось зниження концентрації інгібіну В у плазмі та збільшення концентрації ФСГ у плазмі крові. Вплив на фертильність чоловіків невідомий, але не можна виключити порушення сперматогенезу. У клінічних дослідженнях хронічний прийом амбрізентану не асоціювався зі зміною тестостерону в плазмі.

4.7 Вплив на здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами

Амбрізентан має незначний або помірний вплив на здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами. Клінічний стан пацієнта та профіль побічних реакцій амбрізентану (таких як гіпотензія, запаморочення, астенія, втома) слід враховувати при оцінці здатності пацієнта виконувати завдання, що вимагають оцінки, керування автомобілем або когнітивних навичок (див. Розділ 4.8). Пацієнти повинні знати, як вони реагують на амбрізентан, перш ніж керувати автотранспортом або працювати з механізмами.

4.8 Побічні ефекти

Стислий опис профілю безпеки

У клінічних дослідженнях безпечність амбрізентану оцінювали на предмет монотерапії та/або у поєднанні з іншими препаратами у більш ніж 1200 пацієнтів, які лікувалися від ЛІАГ (див. Розділ 5.1). Побічні реакції на лікарські засоби, виявлені у 12-тижневому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні, наведені нижче за класом системних органів та частотою. Інформація з довгострокових неплацебо-контрольованих досліджень (ARIES-E та AMBITION (у поєднанні з тадалафілом)) також наведена нижче. Ніяких раніше невідомих побічних ефектів не було виявлено при тривалому лікуванні або при поєднанні амбрізентану з тадалафілом. При більш тривалому спостереженні в неконтрольованих дослідженнях (термін середнього спостереження - 79 тижнів) профіль безпеки був подібним до того, що спостерігався у короткочасних дослідженнях. Плановий дані фармаконагляду також включені.

Периферичний набряк, затримка рідини та головний біль (включаючи синусовий головний біль та мігрень) були найпоширенішими побічними реакціями, що спостерігалися при застосуванні амбрізентану. Більш висока доза (10 мг) була пов'язана з більш високою частотою цих побічних реакцій, і периферичний набряк, як правило, є більш вираженим у пацієнтів віком від 65 років і старших у короткочасних клінічних дослідженнях (див. Розділ 4.4).

Таблиця побічних реакцій

Частотні групи реакцій визначаються як: дуже поширені (> 1/10), поширені (> 1/100 до <1/10), нечасті (> 1/1000 до <1/100), рідкісні (> 1/10000 до <1 /1000), дуже рідкісні (<1/10000) та невідомі (неможливо оцінити за наявними даними).

Для залежних від дозування побічних реакцій частотна група відображає вищу дозу амбрізентану. Частотні групи не враховують інші фактори, такі як зміна тривалості дослідження, існуючі стани та основні характеристики пацієнта. Не виключено, що категорії частот побічних реакцій, які призначаються на основі досвіду клінічних випробувань, не відображають частоту побічних реакцій, що зустрічається у звичайній клінічній практиці. У кожній групі частот побічні реакції представлені в порядку зменшення їх серйозності.

Головний біль
Д

Тривалість

Без

<i>Гепатобіліарні порушення</i>			
Пошкодження печінки (див. Розділ 4.4)	Іноді ^{3,8}	не повідомляється	не повідомляється
Аутоімунний гепатит (див. Розділ 4.4)	Іноді ^{3,8}	не повідомляється	не повідомляється
Збільшується кількість трансамінази печінки	Часто ³	не повідомляється	не повідомляється
<i>Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини</i>			
висип	НП - не повідомляється	Часто ⁹	Часто ⁹
<i>Загальні розлади та стан на місці введення</i>			
Периферичний набряк, затримка рідини	Дуже часто	Дуже часто	Дуже часто
Біль у грудях/дискомфорт	Часто	Часто	Дуже часто
Астенія	Часто ³	Часто	Часто
Втома	Часто ³	Дуже часто	Дуже часто

НП - не повідомляється

1. Див. Розділ *Опис вибраних побічних реакцій*
2. Частота головного болю виявилася вищою при застосуванні 10 мг Амбрізентану.
3. Рутинні дані про фармаконагляд та частоту його проведення на основі досвіду плацебо-контрольованих клінічних випробувань.
4. Дані звичайного фармаконагляду
5. Більшість випадків серцевої недостатності, про яку повідомлялося, були пов'язані із затримкою рідини. Дані отримують із звичайного фармаконагляду, частотність проведення якого ґрунтується на статистичному моделюванні даних плацебо-контрольованих клінічних випробувань.
6. Повідомлялося про випадки загострення задишки невідомого походження незабаром після початку лікування амбрізентаном.
7. Виникнення закладеності носа залежало від дози амбрізентану під час лікування.
8. Під час лікування амбрізентаном повідомлялося про випадки аутоімунного гепатиту, включаючи випадки загострення аутоімунного гепатиту та пошкодження печінки.
9. Висип включає еритематозний висип, узагальнений висип, папульозний та сверблячий висип.


Опис окремих побічних реакцій

Зниження гемоглобіну

У постмаркетинговий період повідомлялося про випадки анемії, що потребували переливання клітин крові (див. Розділ 4.4). Частота зниження гемоглобіну (анемія) була вищою при застосуванні 10 мг амбрізентану. Під час 12-тижневих плацебо-контрольованих клінічних досліджень 3-ї фази середня концентрація гемоглобіну знизилася у пацієнтів у групах амбрізентану; вони спостерігалися вже на 4-му тижні (зменшилися на 0,83 г/дл). Середні зміни у порівнянні з вихідним показником стабілізувалися протягом наступних восьми тижнів. Всього у 17 пацієнтів (6,5%) у групах лікування амбрізентаном спостерігалася зниження гемоглобіну > 15% від вихідного рівня, і показники були нижче нижньої межі норми.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Важливо повідомляти про підозрювані побічні ефекти після реєстрації ліків. Таким чином можна постійно контролювати взаємозв'язок між користю та ризиками препарату. Фахівці в області охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які передбачувані побічні реакції через Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Веб-сайт: www.lareb.nl.

Головний лікар *Гриш*
 9

Вед


4.9 Передозування

Немає ще досліджень щодо пацієнтів з ЛАГ, які отримували щоденні дози амбрізентану більше 10 мг. У здорових добровольців одноразові дози становили 50 мг та 100 мг (у 5-10 разів перевищували максимальну рекомендовану дозу) були асоційовані з головним болем, почервонінням шкіри, запамороченнями, нудотою та закладеності носа.

Через механізм дії передозування амбрізентану потенційно може призвести до гіпотензії (див. Розділ 5.3). У разі вираженої гіпотензії можуть бути необхідні активні серцево-судинні заходи. Специфічний антидот відсутній.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: Антигіпертензивні засоби, інші гіпотензивні засоби, код АТС: C02KX02.

Механізм дії

Амбрізентан є перорально активним антагоністом селективних ERA- рецепторів до рецептора ендотеліну А (ET_A), що належить до класу пропанової кислоти. Ендотелін відіграє важливу роль у патофізіології ЛАГ.

- Амбрізентан є сильним (K_i 0,016 nM) та високо селективним антагоністом ET_A (приблизно в 4000 разів більше селективним для ET_A у порівнянні з ET_B).
- Амбрізентан блокує рецептори підтипу ET_A, які в основному розташовані в клітинах гладких м'язів судин та кардіоміоцитів. Це запобігає опосередкованій активації ендотелію у вторинних системах оповіщення, що призводить до звуження судин та проліферації клітин гладкої мускулатури.
- Враховуючи перевагу амбрізентану щодо ET_A перед рецептором ET_B, очікується, що продукція вазодилататорів оксиду азоту та простагліну зберігається за допомогою рецептора ET_B.

Клінічна ефективність та безпека

Було проведено два рандомізованих, подвійно сліпих, багатоцентрових, плацебо-контрольованих ключових дослідження фази 3 (ARIES-1 та -2). У дослідженні ARIES-1 брало участь 201 пацієнтів та порівнювалась дія амбрізентану з плацебо у дозуванні 5 мг та 10 мг. У дослідженні ARIES-2 брало участь 192 пацієнтів та порівнювалась дія амбрізентану з плацебо у дозуванні 2,5 мг. і 5 мг.

В обох дослідженнях Амбрізентан додавали у поєднанні з підтримуючими та іншими ліками пацієнтів; це могло бути поєднання дигоксину, антикоагулянтів, діуретиків, кисню та судинорозширювальних засобів (блокатори кальцієвих каналів, інгібітори АПФ). Пацієнти, які брали участь, були хворі на ідіопатичну легеневу артеріальну гіпертензію (ЛАГ) або легеневу артеріальну гіпертензію (ЛАГ), пов'язані із захворюванням сполучної тканини (РАН-СТД). Більшість пацієнтів мали симптоми, що належать до функціонального класу II ВООЗ (38,4%) або III (55,0%).

Були виключені пацієнти з наявними захворюваннями печінки (цироз печінки або клінічно значне підвищення амінотрансферази) та пацієнти, які отримували іншу специфічну терапію ЛАГ (наприклад, простаноїди). У цих дослідженнях гемодинамічні параметри не оцінювалися.

Первинною кінцевою точкою, визначеною для досліджень Фази 3, було поліпшення фізичної активності, оцінене зміною від базової лінії після 6-хвилинної ходьби (6MWA) через 12 тижнів. В обох дослідженнях, лікування амбрізентаном призвело до значного поліпшення в 6MWA з кожною дозою.

Покращення, скориговане плацебо, у середньому 6 МВт на 12 тижні порівняно з вихідним становило 30,6 метра (95% ДІ: від 2,9 до 58,3 метра; p = 0,008) та 59,4 метра (95% ДІ: від 29,6 до 89,3 метра; p <0,001) для Група 5 мг. у ОВЕНІ -1 та -2 відповідно. Поліпшення, скориговане

Головне місце

Глише

Бей

плацебо, у середньому 6 МВт на 12 тижні для пацієнтів у групі 10 мг. в ОВЕНІ-1 становило 51,4 метра (95% ДІ: від 26,6 до 76,2 метрів; $p < 0,001$).

Був проведений заздалегідь узагальнений аналіз досліджень фази 3 (ARIES-C). Середнє покращення для 6MWA, скориговане плацебо, склало 44,6 метра (95% ДІ: від 24,3 до 64,9 метрів; $p < 0,0001$) для дози 5 мг. та 52,5 метра (95% ДІ: від 28,88 до 76,2 метра; $p < 0,0001$) для дози 10 мг.

У дослідженні ARIES-2 лікування амбрізентаном (група комбінованих доз) значно затримувало час клінічної регресії ПАГ порівняно з плацебо ($p < 0,001$); відносний ризик зменшився на 80% (95% ДІ: від 47% до 92%). Вимірювання включало: летальні випадки, трансплантацію легенів, госпіталізацію з приводу ЛАГ, передсердну септостомію, додавання інших препаратів для лікування ЛАГ та критерії ранньої відміни. Статистично значуще збільшення ($3,41 \pm 6,96$) спостерігалось для групи комбінованих доз порівняно з плацебо ($-0,20 \pm 8,14$, $p = 0,005$) за шкалою фізичних функцій дослідження SF-36.

Лікування амбрізентаном призвело до статистично значущого покращення індексу задишки Борга (BDI) на 12-му тижні (плацебо-скоригований BDI -1,1 (95% ДІ: від -1,8 до -0,4; $p = 0,019$; група комбінованих доз)).

Довгострокові дані

Пацієнти, що брали участь у дослідженнях ARIES 1 та 2, також мали право брати участь у довгостроковому відкритому розширеному дослідженні ARIES E ($n = 383$). Сукупна середня дія препарату становила приблизно 145 ± 80 тижнів, а максимальна дія тривала приблизно 295 тижнів. Ключовими первинними кінцевими точками цього дослідження були частота та тяжкість побічних реакцій, пов'язаних з тривалим впливом амбрізентану, включаючи сироваткові ЛФТ. Результати безпеки, які спостерігаються після тривалого впливу амбрізентану в цьому були узгоджені з результатами 12 тижнів плацебо - контрольованими досліджень.

Спостережувана ймовірність виживання у пацієнтів, які отримували амбрізентан (група комбінованих доз амбрізентану) через 1, 2 та 3 роки, становила 93%, 85% та 79% відповідно.

У відкритому дослідженні (AMB222) амбрізентан вивчали у 36 пацієнтів, щоб оцінити частоту підвищення концентрації амінотрансферази в сироватці крові у пацієнтів, які раніше припинили іншу терапію ЕРА через аномальні амінотрансферази. Протягом середньої тривалості лікування амбрізентаном - 53 тижнів у жодного із пацієнтів, що брали участь, не підтверджено АЛТ у сироватці крові $> 3 \times \text{BGN}$, що потребує постійного припинення. У п'ятдесяти відсотків пацієнтів протягом цього періоду дозу амбрізентану збільшували з 5 мг. до 10 мг..

Сукупна частота відхилень від норми амінотрансферази сироватки крові $> 3 \times \text{BGN}$ у всіх дослідженнях фази II та III (включаючи відкриті розширення відповідно) становила 17 із 483 пацієнтів із середньою тривалістю експозиції 79,5 тижнів. Це означає, що це відбувається 2,3 рази на 100 пацієнто-років впливу амбрізентану. В на ARIES- E не сліпого тривалого дослідження дворічний ризик розвитку сироватки амінотрансферази було підвищено $> 3 \times \text{ULN}$ у хворих, які одержували амбрізентан - 3,9%.

Інша клінічна інформація

Поліпшення показників гемодинаміки було відзначено у пацієнтів з ЛАГ після 12 тижнів лікування ($n = 29$) у дослідженні II фази (AMB220). Лікування амбрізентаном призвело до збільшення середнього серцевого індексу, зниження середнього легеневого артеріального тиску та зниження середнього легеневого судинного опору.

Під час лікування Амбрізентаном повідомлялося про зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску. У плацебо-контрольованих клінічних випробуваннях тривалістю 12 тижнів зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску від вихідного рівня до кінця лікування становило 3 мм рт.ст. та 4,2 мм рт.ст. відповідно. Середнє зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску зберігалось до 4 років лікування амбрізентаном у довгостроковому відкритому дослідженні ARIES E.

Головне місце
DR

Григор

Фей

У дослідженні взаємодії лікарських засобів у здорових добровольців не спостерігалось клінічно важливого впливу на фармакокінетику амбрізентану або силденафілу, і ця комбінація добре переносилася. Частка пацієнтів, які одночасно отримували амбрізентан та силденафіл, у дослідженнях ARIES-E та AMB222 становила 22 пацієнти (5,7%) та 17 пацієнтів (47%) відповідно. Крім того, побічних ефектів у цих пацієнтів не спостерігалось.

Клінічна ефективність у поєднанні з тадалафілом

Було проведено багатоцентрове, подвійне сліпе, поетапне дослідження результатів Фази 3 з активним порівняльником (AMB112565/AMBITION) для оцінки ефективності початкового поєднання амбрізентану та тадалафілу з монотерапією або одним амбрізентаном, або лише тадалафілом. Це дослідження було проведено у 500 пацієнтів з ЛАГ, які раніше не проходили лікування, рандомізовано 2:1:1 відповідно. Жоден пацієнт не отримував плацебо самостійно. Первинний аналіз включав комбіновану групу проти об'єднаних груп монотерапії. Були також проведені підтримуючі порівняння групи комбінованої терапії з окремими групами монотерапії. Пацієнти зі значною анемією, затримкою рідини або рідкісними захворюваннями сітківки були виключені, як описано в критеріях, використаних дослідниками. Пацієнти з вихідними показниками АЛТ та АСТ > 2 x BGN також були виключені з участі.

На початковому етапі 96% пацієнтів раніше не лікувалися за допомогою будь-якої специфічної терапії ЛАГ, а середній час від встановлення діагнозу до початку дослідження становив 22 дні. Пацієнти почали приймати 5 мг амбрізентану та 20 мг тадалафілу та титрували до 40 мг тадалафілу на 4-му тижні та 10 мг амбрізентану на 8-му тижні, якщо не було проблем з переносимістю. Середня тривалість подвійного сліпого лікування для комбінованої терапії становила більше 1,5 років.

Первинною кінцевою точкою був час до першої події клінічної невдачі, що визначається як:

- смерть або
- госпіталізація через погіршення стану ЛАГ
- прогресування захворювання
- незадовільна довгострокова клінічна відповідь

Середній вік усіх пацієнтів становив 54 роки (SD 15; діапазон 18-75 років). На початку лікування пацієнти мали II та III категорію ФК ВООЗ (31%) - (69%). Ідіопатична або спадкова ЛАГ була найпоширенішою причиною захворювання у досліджуваній популяції (56%), потім ЛАГ, спричинене порушеннями сполучної тканини (37%), ЛАГ, асоційоване з лікарськими засобами та токсинами (3%), виправлена проста вроджена вада серця (2%) та ВІЛ (2%). Пацієнти з класами II та III ФК ВООЗ мали середнє вихідне значення 6 МВт 353 метри.

Кінцеві точки результату

Лікування комбінованою терапією призвело до зменшення ризику на 50% (коефіцієнт ризику [HR] 0,502; 95% ДІ: від 0,348 до 0,724; p = 0,0002) від складеної кінцевої точки клінічної невдачі до візиту до остаточної оцінки порівняно з групою монотерапії [Малюнок 1 та Таблиця 1]. Ефект від лікування був зумовлений зменшенням на 63% госпіталізацій при комбінованій терапії, був виявлений на ранній стадії та підтримувався. Ефективність комбінованої терапії щодо первинної кінцевої точки була послідовною у порівнянні з індивідуальною монотерапією та у підгрупах за віком, етнічним походженням, географічним регіоном, причиною захворювання (ІРАН/hРАН та РАН-СТД). Ефект був значним для пацієнтів як з ФК II, так і з ФК III.

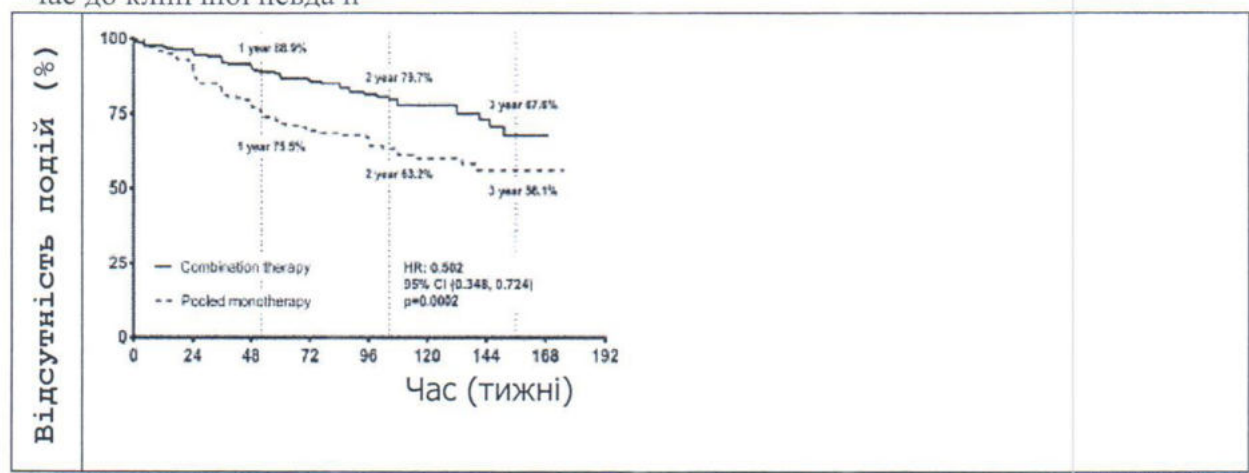
Головне місце

Григор

Д

Фей

Мал. 1
Час до клінічної невдачі



- Комбінована терапія
 -- Об'єднана монотерапія
 ЧСС: 0,502
 95% ДІ (0,348, 07,24)
 P = 0,0002

Номер ризику:								
Комбінація:	253	229	186	145	106	71	36	4
Об'єднана монотерапія:	247	209	155	108	77	49	25	5

Таблиця 1

	Амбрізентан + тадалафіл (N = 253)	Об'єднана монотерапія (N = 247)	Монотерапія амбрізентаном (N = 126)	Монотерапія тадалафілом (N = 121)
Час до першої події в клінічній недостатності (оцінюється)				
Клінічна невдача, усі вони (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34%)	34 (28%)
Коефіцієнт безпеки (95% ДІ)		0,502 (0,348, 0,724)	0,477 (0,314, 0,723)	0,528 (0,338, 0,827)
P-значення, ключ журналу рангу		0,0002	0,0004	0,0045
Компонент як перша клінічна подія невдачі (оцінюється)				
Смерть (всі причини)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2%)	6 (5%)
Госпіталізація з приводу погіршення стану ЛАГ	10 (4%)	30 (12%)	18 (14%)	12 (10%)

Прогресування захворювання	10 (4%)	16 (6%)	12 (10%)	4 (3%)
Незадовільна довгострокова клінічна відповідь	17 (7%)	23 (9%)	11 (9%)	12 (10%)
Час до першої госпіталізації з приводу загострення ЛАГ (оцінено)				
Перша госпіталізація, кількість усіх (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Коефіцієнт безпеки (95% ДІ)		0,372	0,323	0,442
P-значення, ключ журналу рангу		0,0002	<0,0001	0,0124

Вторинні кінцеві точки

Тестувалися вторинні кінцеві точки:

Головова *Сіско* *Джін*

Бей

Таблиця 2

Вторинні кінцеві точки (зміна від базової до тижня 24)	Амбрізентан + тадалафіл	Об'єднана монотерапія	Різниця та інтервал впевненості	p-значення
NT-pro BNP (зниження%)	-67,2	-50,4	% різниці -33,8; 95% ДІ: -44,8 -20,7	p < 0,0001
% суб'єктів, що виявили задовільну клінічну відповідь на 24 тижні	39	29	Коефіцієнт шансів 1,56; 95% ДІ: 1,05, 2.32	p = 0,026
6MWD (метри, середня зміна)	49,0	23.8	22,75 м; 95% СІ: 12.00 33.50	p < 0,0001

Ідіопатичний легеневий фіброз

Дослідження було проведено у 492 пацієнтів з ідіопатичним легеневим фіброзом (ІФФ) (амбрізентан N = 329, плацебо N = 163), з яких 11% мали вторинну легеневу гіпертензію (3 група ВООЗ). Це дослідження було припинено достроково, коли не вдалося досягти первинної кінцевої точки ефективності (дослідження ARTEMIS-IPV). У групі амбрізентану 90 випадків (27%) прогресування МПФ (включаючи госпіталізацію через дихальну недостатність) або смерть сталося порівняно з 28 випадками (17%) у групі плацебо. Тому амбрізентан протипоказаний пацієнтам з ІФФ з вторинною легеневою гіпертензією або без неї (див. Розділ 4.3).

5.2 Фармакокінетичні властивості

Поглинання

У людей амбрізентан швидко всмоктується. Після перорального прийому максимальна концентрація амбрізентану в плазмі (C_{max}) зазвичай досягається приблизно через 1,5 години, як з їжею, так і без неї. C_{max} і площа під кривою концентрація-час у плазмі крові (AUC) збільшуються пропорційно дозі в діапазоні терапевтичних доз. Рівноважний стан зазвичай досягається після чотирьох днів повторного застосування.

Дослідження харчового ефекту, що порівнювало введення амбрізентану здоровим добровольцям натще з вживанням після їжі з високим вмістом жиру, показало, що C_{max} знизився на 12%, а AUC залишився незмінним. Це зниження пікової концентрації не є клінічно значущим, тому амбрізентан можна приймати з їжею або без неї.

Розповсюдження

Амбрізентан має високу зв'язування з білками плазми крові. Зв'язування білків плазми Амбрізентан *in vitro* в середньому 98,8% та не залежить від концентрації в діапазоні доз 0,2-20 мкг/мл. Амбрізентан переважно зв'язується з альбуміном (96,5%) та у меншій мірі з альфа1-кислотним глікопротеїном.

Розподіл еритроцитів при вживанні амбрізентану низький, середнє співвідношення у плазма крові: - 0,57 у чоловіків та 0,61 у жінок відповідно.

Біотрансформація

Амбрізентан-це несультфонамідна (пропіонова кислота) ЕРА.

Амбрізентан глюкуронідується кількома ізоферментами UGT (UGT1A9S, UGT2B7S та UGT1A3S) з утворенням амбусентану глюкуроніду (13%). Амбрізентан також піддається окислювальному перетворенню переважно за допомогою CYP3A4 і меншою мірою за допомогою CYP3A5 та CYP2C19 з утворенням 4-гідроксиметил Амбрізентану (21%), який далі глюкуронідується до 4-гідроксиметил амбрізентану глюкуроніду (5%). Спорідненість зв'язування 4-гідроксиметил

Голомєвко

Григор

Бей

амбрізентану з рецептором ендотеліну людини в 65 разів менша, ніж у амбрізентану. Отже, при концентраціях, що спостерігаються в плазмі (приблизно 4% відносно вихідного амбрізентану), 4-гідроксиметил амбрізентан не очікується сприяття фармакологічній активності амбрізентану.

Дані *in vitro* вказують на те, що амбрізентан на 300 мкм призводить до менш ніж 50% інгібування UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (до 30%) або ферментів цитохрому P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, та 3A4 (до 25%). *In vitro* амбрізентан не має інгібуючої дії на засоби біотранспорताції людини, такі як Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 та NTCP у клінічно значущих концентраціях. Крім того, Амбрізентан не індукував експресію білка MRP2, Pgp або BSEP у гепатоцитах щурів. Взяті разом дані *in vitro* вказують на те, що Амбрізентан у клінічно значущих концентраціях (C_{max} у плазмі до 3,2 пМ) малоймовірно впливає на ферменти 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, цитохрому P450 UGT1A1, UGT1A6, UGT2B7 або цитохрому P450. 2D6, 2E1, 3A4 або транспортування через BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 або NTCP.

Вплив амбісентану у рівноважному стані (10 мг один раз на добу) на фармакокінетику та фармакодинаміку одноразової дози варфарину (25 мг), виміряної у ПТ та МНВ, вивчали на 20 здорових добровольцях. Амбрізентан не мав клінічно значущого впливу на фармакокінетику або фармакодинаміку варфарину. Одночасне застосування з варфарином також не впливало на фармакокінетику амбрізентану (див. Розділ 4.5).

Ефект семиденного дози силденафілу (20 мг три рази на день) на фармакокінетику одноразової дози амбрізентану та ефект семиденного дози амбрізентану (10 мг один раз в день) на фармакокінетику були вивчені у поєднанні з разовою дозою силденафілу на 19 здорових добровольцях. За винятком збільшення 13% в силденафілу C_{max} після спільного введення з амбрізентану не було ніяких змін фармакокінетичних параметрів силденафілу, силденафілу і N-дезметил-амбрізентану. Це невелике збільшення силденафілу C_{max} не рахується клінічно значущим (дивись розділ 4.5).

□□□□□ стійкого стану амбрізентану (10 мг один раз в день) на фармакокінетику одноразової дози тадалафілу та наслідків стійкого стану тадалафілу (40 мг один раз в день) на разовій дозі амбрізентану щодо фармакокінетики були досліджені у 23 здорових добровольців. Амбрізентан не мав клінічно значущого впливу на фармакокінетику тадалафілу. Одночасне застосування з тадалафілом також не впливало на фармакокінетику амбрізентану (див. Розділ 4.5).

У 16 здорових добровольців вивчали вплив багаторазового прийому кетоконазолу (400 мг один раз на добу) на фармакокінетику одноразової дози 10 мг. амбрізентану. Вплив амбрізентану, виміряний за AUC_(0-t) та C_{max} відповідно збільшився на 35% та 20%. Навряд чи ця зміна ефекту дії матиме будь-яке клінічне значення, тому амбрізентан можна одночасно застосовувати з кетоконазолом.

Вплив повторних доз циклоспорину А (100-150 мг два рази в день) у стаціонарних станах фармакокінетики амбрізентану (5 мг один раз в день) та ефекти повторних доз амбрізентану (5 мг один раз в день) у стаціонарних станах фармакокінетики циклоспорину А (100 150 мг двічі на день) досліджувались у здорових добровольців. Амбрізентан Z_{max} і AUC_(0-t) збільшився (на 48% і 121%, відповідно), в поєднанні з повторними дозами циклоспорину А. На основі цих змін, доза амбрізентану повинна бути обмежена до 5 мг один раз в день, як це вводять в поєднанні з циклоспорином А (дивись розділ 4.2). Однак повторні дози амбрізентану не мали клінічно значущого впливу на вплив циклоспорину А, та корегування дози циклоспорину А не було виправдано.

Вплив гострої та повторної дози рифампіцину (600 мг 1 раз на добу) на фармакокінетику амбісентану у рівноважному стані (10 мг 1 раз на добу) вивчали у здорових добровольців. Після початкових доз рифампіцину спостерігалось тимчасове збільшення AUC амбрізентану (0-t) (121% та 116% відповідно після першої та другої доз рифампіцину), ймовірно, через опосередковане рифампіцином пригнічення OATP. Однак не було клінічно значущого впливу на ефект амбрізентану з 8-го дня після багаторазових доз рифампіцину. Пацієнти, які проходять курс

Того же року
15
[Handwritten signatures]

лікування амбрізентаном, повинні перебувати під ретельним наглядом на початку лікування рифампіцином (див. Розділи 4.4 та 4.5).

Вплив повторної дози Амбрізентану (10 мг) на фармакокінетику одноразової дози дигоксину вивчали у 15 здорових добровольців. Багаторазове дозування амбрізентану призвело до невеликого збільшення дигоксину в навантаженні AUC₀, найнижчих концентрацій та 29% збільшення дигоксину C_{max}. Збільшення дигоксину при застосуванні багаторазових доз амбрізентану не вважалося клінічно значущим і не вимагає корекції дози дигоксину (див. Розділ 4.5).

Вплив 12-денного прийому амбрізентану (10 мг один раз на добу) на фармакокінетику пероральних контрацептивів, що містять етинілестрадіол (35 нг) та норетиндрон (1 мг), вивчали у здорових жінок-добровольців. C_{max} та AUC₀₋₁₂ були дещо знижені для етинілестрадіолу (на 8% та 4% відповідно) та дещо підвищені для норетиндрону (13% та 14% відповідно). Ці зміни ефекту етинілестрадіолу або норетиндрону були невеликими і малоімовірними були клінічно значущими (див. Розділ 4.5).

Виведення

Амбрізентан та його метаболіти виводяться переважно з жовчю після метаболізму в печінці та/або поза печінкою. Приблизно 22% перорально введеної дози виділяється з сечею та 3,3% незміненого Амбрізентану. Період напіввиведення з плазми у людини становить від 13,6 до 16,5 годин.

Спеціальні групи пацієнтів

На підставі результатів популяційного фармакокінетичного аналізу у здорових добровольців та пацієнтів з ЛАГ на фармакокінетику амбрізентану істотно не впливали стать чи вік (див. Розділ 4.2).

Порушення функції нирок

Амбрізентан не метаболізується або не виводиться (не видаляється) нирками. У популяційному фармакокінетичному аналізі було виявлено, що кліренс креатиніну є статистично значущим коваріатором, що впливає на кліренс амбрізентану всередину. Величина зниження орального кліренсу є скромною (20-40%) у пацієнтів з помірною нирковою недостатністю, і тому малоімовірно, що це матиме будь-яке клінічне значення. Однак його слід з обережністю застосовувати пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (див. Розділ 4.2).

Порушення функції печінки

Основними шляхами метаболізму амбрізентану є глюкуронування та окислення з подальшим виведенням з жовчі; тому при печінковій недостатності можна очікувати збільшення ефекту (C_{max} та AUC) амбрізентану. У популяційному фармакокінетичному аналізі виявилось, що пероральний кліренс зменшився як функція підвищення рівня білірубіну. Однак величина ефекту білірубіну є скромною (у порівнянні з типовими пацієнтами з білірубіном 0,6 мг./дл, у пацієнтів із підвищеним білірубіном 4,5 мг/дл буде приблизно на 30% нижчий пероральний кліренс амбрізентану). Фармакокінетика амбрізентану не вивчалася у пацієнтів з печінковою недостатністю (з цирозом або без нього), тому застосування амбрізентану не слід розпочинати пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю або з клінічно значущим підвищенням амінотрансфераз печінки (> 3x_{BGN}) (див. розділи 4.3 та 4.4).

Золовська

Григор

Бей

5.3 Дані доклінічного дослідження безпеки дії препарату

Через ефект первинного фармакологічного класу висока одноразова доза амбрізентану (наприклад, передозування) може знизити артеріальний тиск з потенційною можливістю викликати гіпотензію та симптоми, пов'язані з розширенням судин.

Не було показано, що амбрізентан є інгібітором транспорту жовчних кислот і не викликає явної гепатотоксичності.

Запалення та зміни епітелію в носовій порожнині спостерігалися після хронічного введення гризунам на рівні експозиції нижче терапевтичних рівнів, досягнутих у людини. Крім того, після хронічного введення високих доз амбрізентану у собак з експозицією більш ніж у 20 разів вище, ніж у пацієнтів, спостерігалися незначні запальні реакції.

У носовій порожнині щурів, які отримували амбрізентан при експозиції в три рази вище клінічної AUC, спостерігали гіперплазію носової етмоподібної кістки в турбінаті. Гіперплазія кісток носа не спостерігалася при застосуванні амбрізентану у мишей або собак. У щурів гіперплазія тубінатів - відома реакція запалення носа, заснована на досвіді застосування інших речовин.

Було виявлено, що амбрізентан розпадався при випробуванні у високих дозах у клітинах ссавців *in vitro*. Не було виявлено жодних доказів того, що амбрізентан мав мутагенну або генотоксичну дію у бактерій та у двох дослідженнях *in vivo* на гризунах.

У дворічних пероральних дослідженнях на щурах та мишах не було отримано жодних доказів канцерогенного потенціалу. Відбулося невелике збільшення фіброаденоми молочної залози, доброякісної пухлини, у самців щурів лише у найвищій дозі. Системний вплив амбрізентану у самців щурів у цій дозі (на основі рівноважної AUC) був у шість разів вищим, ніж клінічна доза, досягнута при прийомі 10 мг на добу.

Канальцева атрофія яєчок, у деяких випадках асоційована з аспермією, спостерігалася у дослідженнях токсичності та фертильності при повторних пероральних дозах на самцях щурів та мишей без межі безпеки. Патологія яєчок не були повністю вилікувані протягом періодів оцінки без дози. Проте жодної патології яєчок не виявлено у дослідженнях на собаках тривалістю до 39 тижнів при експозиції в 35 разів більше, ніж у людей на основі AUC. У щурів-самців при всіх випробуваних дозах (до 300 мг/кг/добу) ефект амбрізентану на рухливість сперматозоїдів не спостерігався. Невелике зменшення (<10%) відсотка морфологічно нормальних сперматозоїдів спостерігалася при 300 мг/кг/добу, але не при 100 мг/кг/добу (> в 9 разів перевищує клінічну експозицію при 10 мг/добу). Вплив амбрізентану на чоловічу фертильність невідомий.

Було виявлено, що амбрізентан є тератогенним для щурів та кроликів. Аномалії нижньої щелепи, язика та/або піднебіння спостерігалися при всіх випробуваних дозах. Крім того, у дослідженні на щурах спостерігали підвищену частоту дефектів міжшлуночкової перегородки, аномалій судин тіла, аномалій щитовидної залози та тимуса, окостеніння базальної фенічної кістки та виникнення пупкової вени ліворуч від сечового міхура замість правої. Тератогенність є ефектом класу ERA.

Введення амбрізентану самкам щурів протягом третього семестру гестації до лактації спричинило несприятливий вплив на поведінку матері, зниження виживаності дитинчат та погіршення репродуктивної здатності дитинчат (за спостереженням за невеликими яєчками під час розтину) при впливі 3-кратної AUC максимальна рекомендована доза для людини.

У неповнолітніх щурів, яким вводили амбрізентан перорально один раз на добу протягом 7-26, 36 або 62 днів після пологів, зменшилася маса мозку (від -3% до -8%) без морфологічних або нейро поведінкових змін після звуків дихання, апное та гіпоксії, сприймається. Ці ефекти мали місце при експозиції приблизно в 1,8-7 разів від експозиції у дітей у дозі 10 мг. (у віці від 9 до 15 років), виходячи з AUC. Клінічна значимість цього висновку для педіатричної популяції до кінця не вивчена.

Колодєвська
[Signature]

Гринь
[Signature]

Фей
[Signature]

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ДАНІ

6.1 Перелік допоміжних речовин

Ядро таблетки

Целюлоза мікрокристалічна
Натрію кроскармелоза
Лактоза моногідрат
Магнію стеарат

Плівкова оболонка

Спирт полівініловий, частково гідролізований
Титану діоксид (E 171)
Тальк
Макрогол
Лецитин (соевий) (E 322)
Червона аллюра АС (E 129)

6.2 Несумісність

Не застосовується.

6.3 Термін придатності

3 роки.

6.4 Особливі умови зберігання

Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання.

6.5 Вид і вміст контейнера

Алюміній/Алюміній блістери.

Розмір упаковки блістерів з одиничною дозою по 10x1 та 30x1 таблетки, вкриті оболонкою.

ПВХ/ПВДХ/алюміній блістери.

Розмір упаковки блістерів з одиничною дозою по 10x1 та 30x1 таблетки, вкриті оболонкою.

Не всі розміри упаковок можуть бути в продажу.

6.6 Особливі запобіжні заходи при утилізації

Особливих вимог до видалення немає.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Аккорд Хелскеа Б.В. / Accord Healthcare B.V.

вул. Вінхонтлаан 200 / Winthontlaan 200

3526 KB м. Утрехт / 3526 KV Utrecht

Нідерланди / Netherland

8. НОМЕР (И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Амбрізентан Аккорд 5 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Амбрізентан Аккорд 10 мг таблетки, вкриті плівковою оболонкою

RVG 123165

RVG 123166

Головний лікар
Д

Фірма
18

Фірма

9. ДАТА ПЕРШОГО ДОЗВОЛУ/ОНОВЛЕННЯ ДОЗВОЛУ:

Дата ухвалення тексту 6 листопада 2019 р

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною

Положенськи

Гриш

UA/19744/01/01
UA/19744/01/02
leg H. P. Dodd

21

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Ambrisentan Accord 5 mg, filmomhulde tabletten
Ambrisentan Accord 10 mg, filmomhulde tabletten

ambrisentan

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Ambrisentan Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ambrisentan Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Ambrisentan Accord bevat de werkzame stof ambrisentan. Het behoort tot de groep geneesmiddelen die antihypertensiva wordt genoemd (waarmee een hoge bloeddruk wordt behandeld).

Het wordt gebruikt om pulmonale arteriële hypertensie (PAH) bij volwassenen te behandelen. PAH is een hoge bloeddruk in de bloedvaten (de longslagaders) waardoorheen bloed van het hart naar de longen stroomt. Bij mensen met PAH worden deze slagaders nauwer, zodat het hart harder moet werken om het bloed erdoorheen te pompen. Hierdoor voelen mensen zich vermoeid, duizelig en kortademig.

Ambrisentan Accord verwijdt de longslagaders, zodat het hart het bloed er gemakkelijker doorheen kan pompen. Dit verlaagt de bloeddruk en geeft een verlichting van de symptomen.

Ambrisentan Accord kan ook worden gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van PAH.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent **zwanger**, u wilt **zwanger worden** of u zou **zwanger kunnen worden** omdat u geen betrouwbare vorm van anticonceptie gebruikt. Lees alstublieft de informatie onder de kop 'Zwangerschap'
- als u **borstvoeding** geeft. Lees de informatie onder de kop 'Borstvoeding'
- U heeft een **leveraandoening**. Bespreek met uw arts of dit geneesmiddel geschikt is voor u
- U heeft **littetekens op de longen** door onbekende oorzaak (idiopathische pulmonale fibrose)

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. *[Handwritten Signature]*

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt als u:

- leverproblemen heeft
- bloedarmoede heeft (een verminderd aantal rode bloedcellen)
- zwelling heeft van de handen, de enkels of de voeten veroorzaakt door vocht (*perifeer oedeem*)
- een longziekte heeft waarbij de aderen in de longen verstopt zitten (*pulmonaire veno-occlusieve ziekte*)

→ **Uw arts zal besluiten** of Ambrisentan Accord geschikt is

Uw bloed moet regelmatig onderzocht worden

Voordat u start met het gebruik van dit middel, en tijdens het gebruik na bepaalde periodes, zal uw arts bloed afnemen om te controleren:

- of u bloedarmoede heeft
- of uw lever goed werkt

→ Het is belangrijk dat u regelmatig deze bloedtesten ondergaat zo lang u dit middel gebruikt.

Tekenen die aangeven dat uw lever mogelijk niet goed werkt zijn onder meer:

- afgenomen eetlust
- misselijk gevoel (misselijkheid)
- overgeven (braken)
- hoge temperatuur (koorts)
- pijn in uw maag (buik)
- geelverkleuring van uw huid of oogwit (geelzucht)
- donker gekleurde urine
- een jeukende huid

Als een van de hierboven vermelde situaties op u van toepassing is:

→ **Vertel het direct aan uw arts.**

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit middel wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar omdat de veiligheid en werkzaamheid niet bekend zijn bij deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Dit middel nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het kan nodig zijn dat uw arts uw dosering dit middel aanpast als u start met het gebruik van ciclosporine A (een geneesmiddel dat wordt gebruikt na transplantaties of om psoriasis te behandelen).

Als u rifampicine gebruikt (een antibioticum dat wordt gebruikt om ernstige infecties te behandelen) zal uw dokter u regelmatig controleren als u start met het gebruik van Ambrisentan Accord.

Als u andere geneesmiddelen gebruikt om PAH te behandelen (bijvoorbeeld iloprost, epoprostenol of sildenafil) moet uw arts u misschien extra controleren.

→ **Vertel het uw arts of apotheker** als u een of meer van deze middelen gebruikt.

Zwangerschap

Dit middel kan schadelijk zijn voor ongeboren baby's die voor, tijdens of vlak na de behandeling zijn verwekt.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

→ **Als u zwanger zou kunnen worden, gebruik dan een betrouwbaar anticonceptiemiddel** terwijl u dit middel gebruikt. Bespreek dit met uw arts.

→ **Gebruik geen dit middel als u zwanger bent of zwanger wilt worden.**

→ **Als u zwanger wordt of zwanger denkt te zijn** tijdens het gebruik van dit middel, **neem dan direct contact op met uw arts.**

Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, dan zal uw arts u vragen een zwangerschapstest te doen voordat u start met het gebruik van dit middel en dit regelmatig te herhalen tijdens het gebruik van dit geneesmiddel.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Ambrisentan Accord bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden.

→ **Geef geen borstvoeding terwijl u dit middel gebruikt.** Bespreek dit met uw arts.

Vruchtbaarheid

Als u een man bent die dit middel gebruikt, is het mogelijk dat dit geneesmiddel leidt tot een lager aantal spermacellen. Als u hierover vragen of zorgen hebt, neem dan contact op met uw arts.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Ambrisentan Accord kan bijwerkingen geven zoals lage bloeddruk, duizeligheid, vermoeidheid (zie rubriek 4), die van invloed kunnen zijn op uw rijvaardigheid of uw vermogen machines te gebruiken. De symptomen van uw toestand kunnen er ook voor zorgen dat u zich niet goed genoeg voelt om auto te rijden of machines te gebruiken.

→ **Rijd geen auto en gebruik geen machines als u zich niet goed voelt.**

Ambrisentan Accord bevat lactose, lecithine (soja), allurarood AC (E129) en natrium.

Ambrisentan Accord tabletten bevatten kleine hoeveelheden van een suiker genaamd lactose. Als u verteld is dat u sommige suikers niet verdraagt:

→ **Vertel het uw arts** voordat u Ambrisentan Accord gaat gebruiken.

Ambrisentan Accord tabletten bevatten lecithine afkomstig uit soja. Als u allergisch bent voor soja mag u dit geneesmiddel niet gebruiken (zie rubriek 2 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?').

Ambrisentan Accord tabletten bevatten de azokleurstof allurarood AC (E129), die allergische reacties kan veroorzaken (zie rubriek 4).

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel Ambrisentan Accord moet u gebruiken?

De gebruikelijke dosering dit middel is eenmaal daags één 5 mg tablet. Uw arts kan besluiten uw dosering te verhogen naar 10 mg eenmaal daags.

Neem, als u ciclosporine A gebruikt, niet meer dan één 5 mg tablet dit middel eenmaal daags.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.



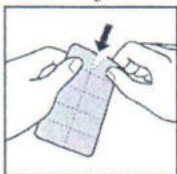
Hoe gebruikt u dit middel?

Het is het beste om uw tablet elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen. Slik de tablet in zijn geheel door met een glas water. Breek de tablet niet door, vermaal de tablet niet en kauw niet op de tablet. Ambrisentan Accord kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

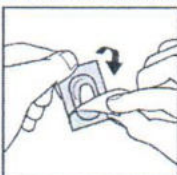
Een tablet uit de verpakking halen

Deze tabletten zitten verpakt in een speciale verpakking om te voorkomen dat kinderen ze uit de verpakking kunnen halen.

1. Verwijder één tabletvakje van de blisterstrip door het langs de perforatie af te scheuren.



2. Pel de folie eraf en haal de tablet eruit.

**Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u te veel tabletten heeft ingenomen, loopt u meer risico op bijwerkingen zoals hoofdpijn, blozen, duizeligheid, misselijkheid of lage bloeddruk waardoor u licht in het hoofd kunt raken:

→ **Vraag uw arts of apotheker om advies** als u meer tabletten heeft ingenomen dan voorgeschreven.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u vergeten bent een dosis Ambrisentan Accord in te nemen, neem de tablet dan in zodra u dit bemerkt. De volgende tablet neemt u op het gebruikelijke tijdstip.

→ **Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.**

Stop niet met het gebruik van Ambrisentan Accord zonder dit met uw arts te bespreken.

Ambrisentan Accord is een behandeling die u moet blijven innemen om uw PAH onder controle te houden.

→ **Stop niet met het gebruik van Ambrisentan Accord tenzij u dit met uw dokter heeft afgesproken.**

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Situaties waarop u en uw arts bedacht moeten zijn:

Allergische reacties

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. *[Handwritten Signature]*

Deze bijwerking komt vaak voor (**bij maximaal 1 op de 10 personen**). U kunt een uitslag of jeuk en zwelling waarnemen (meestal van het gezicht, de lippen, de tong of de keel) die moeilijkheden met ademen of slikken kan veroorzaken.

Zwelling (oedeem), in het bijzonder van de enkels en voeten

Deze bijwerking komt zeer vaak voor (**bij meer dan 1 op 10 personen**).

Hartfalen

Dit komt doordat het hart niet genoeg bloed rondpompt, wat kortademigheid, extreme vermoeidheid en zwelling van de enkels en benen veroorzaakt. Deze bijwerking komt vaak voor (**bij maximaal 1 op de 10 personen**).

Anemie (afgenomen hoeveelheid rode bloedcellen)

Dit is een afwijking van het bloed die vermoeidheid, zwakte, kortademigheid en zich algeheel niet lekker voelen kan veroorzaken. Soms is hiervoor een bloedtransfusie nodig. Deze bijwerking komt zeer vaak voor (**bij meer dan 1 op 10 personen**).

Hypotensie (lage bloeddruk)

Dit kan een licht gevoel in het hoofd veroorzaken. Deze bijwerking komt vaak voor (**bij maximaal 1 op de 10 personen**).

→ **Neem direct contact op met uw arts** als u een van deze bijwerkingen krijgt of als ze plotseling optreden nadat u Ambrisentan Accord heeft ingenomen.

Het is belangrijk dat uw bloed regelmatig onderzocht wordt, om te controleren of u geen anemie heeft en of uw lever goed werkt. **Lees in ieder geval ook de informatie in rubriek 2** onder de kopjes 'Uw bloed moet regelmatig onderzocht worden' en 'Tekenen die aangeven dat uw lever mogelijk niet goed werkt'.

Andere bijwerkingen zijn onder meer

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen:

- hoofdpijn
- duizeligheid
- hartkloppingen (snelle of onregelmatige hartslag)
- verergering van kortademigheid vlak na het starten met het gebruik van Ambrisentan Accord
- een loopneus of een verstopte neus, verstopping van of pijn in de bijholten
- misselijkheid
- diarree
- zich moe voelen

In combinatie met tadalafil (een ander geneesmiddel tegen PAH)

Naast de hierboven genoemde bijwerkingen:

- blozen (roodheid van de huid)
- overgeven (braken)
- pijn/ongemak op de borst

Bijwerkingen die vaak voorkomen:

- wazig zien of andere veranderingen in het gezichtsvermogen
- flauwvallen
- afwijkende resultaten van de leverfunctiewaarden in bloedtesten
- een loopneus
- obstipatie
- pijn in uw maag (buik)
- pijn/ongemak op de borst
- blozen (roodheid van de huid)

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. *[Handwritten Signature]*

- overgeven (braken)
- zich zwak voelen
- bloedneus
- uitslag (*rash*)

In combinatie met tadalafil

In aanvulling op het bovenstaande, met uitzondering van afwijkende bloedtestresultaten voor de leverfunctie:

- suizen in de oren (*tinnitus*), alleen bij gebruik van de combinatiebehandeling

Bijwerkingen die soms voorkomen:

- leverschade
- ontsteking van de lever veroorzaakt door de eigen afweer van het lichaam (*auto-immuunhepatitis*)

In combinatie met tadalafil

- plotseling gehoorverlies

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiting staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de doordrukstrip na "EXP".

Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

Ambrisentan Accord 5 mg Filmomhulde tablet:

- De werkzame stof in dit middel is ambrisentan. Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg ambrisentan.
- De andere stoffen in dit middel zijn: Tabletkern: microkristallijne cellulose, natriumcrosarmellose, lactosemonohydraat, magnesiumstearaat. Filmomhulling: polyvinylalcohol, deels gehydrolyseerd, titaandioxide (E171), talk, macrogol, lecithine (soja) (E322), allura rood AC (E129).

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. 

Ambrisentan Accord 10 mg Filmomhulde tablet:

- De werkzame stof in dit middel is ambrisentan.
Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg ambrisentan.
- De andere stoffen in dit middel zijn: Tabletkern: microkristallijne cellulose, natriumcroscarmellose, lactosemonohydraat, magnesiumstearaat. Filmomhulling: polyvinylalcohol, deels gehydrolyseerd, titaandioxide (E171), talk, macrogol, lecithine (soja) (E322), allura rood AC (E129).

Hoe ziet Ambrisentan Accord eruit en hoeveel zit er in een verpakking?Ambrisentan Accord 5 mg Filmomhulde tablet

Ambrisentan Accord 5 mg filmomhulde tablet is een lichtroze, ronde, aan beide zijden bolle, filmomhulde tablet met de opdruk '5' op één zijde, met een afmeting van ongeveer 7,0 mm.

Ambrisentan Accord 10 mg Filmomhulde tablet

Ambrisentan Accord 10 mg filmomhulde tablet is een dieproze, ovale, aan beiden zijden bolle, filmomhulde tablet met de opdruk '10' op één zijde, met een afmeting van ongeveer 9,9 x 5,0 mm.

Ambrisentan Accord is verkrijgbaar als 5 mg en 10 mg filmomhulde tabletten in eenheidsdosisblisterverpakkingen (Aluminium/aluminium blisterverpakkingen of PVC/PVdC/Aluminium blisterverpakkingen) van 10x1 of 30x1 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Nederland

Fabrikant

Delorbis Pharmaceuticals Limited
Ergates Industrial Area
Athinon 17 V, Ergates
Nicosia 2643, Cyprus

Laboratori Fundació Dau
C/ C, 12-14 Pol. Ind.
Zona Franca
Barcelona, 08040, Spanje

Wessling Hungary Kft.
Anonymus u. 6
Budapest
1045, Hongarije

In het register ingeschreven onder

Ambrisentan Accord 5 mg, filmomhulde tabletten: RVG 123165
Ambrisentan Accord 10 mg, filmomhulde tabletten: RVG 123166

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. 

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

Naam van de lidstaat	Naam van het geneesmiddel
Duitsland	Ambrisentan Accord 5 mg Filmtabletten Ambrisentan Accord 10 mg Filmtabletten
Oostenrijk	Ambrisentan Accord 5 mg Filmtablette Ambrisentan Accord 10 mg Filmtablette
België	Ambrisentan Accord 5 mg Filmomhulde tablet Ambrisentan Accord 10 mg Filmomhulde tablet
Bulgarije	Ambrisentan Accord 5 mg Фильмирана таблетка Ambrisentan Accord 10 mg Фильмирана таблетка
Cyprus	Ambrisentan Accord 5 mg, 10 mg Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
Tsjechische Republiek	Ambrisentan Accord
Denemarken	Ambrisentan Accord
Griekenland	Ambrisentan/Accord
Spanje	Ambrisentan Accord 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG Ambrisentan Accord 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Finland	Ambrisentan Accord 5 mg Tabletti, kalvopäällysteinen Ambrisentan Accord 10 mg Tabletti, kalvopäällysteinen
Frankrijk	AMBRISENTAN ACCORD 5 mg comprimé pelliculé AMBRISENTAN ACCORD 10 mg comprimé pelliculé
Kroatië	Ambrisentan Accord 5 mg filmom obložene tablete Ambrisentan Accord 10 mg filmom obložene tablete
Ierland	Ambrisentan Accord 5 mg Film-coated tablets Ambrisentan Accord 10 mg Film-coated tablets
Italië	Ambrisentan Accord
Nederland	Ambrisentan Accord 5 mg, filmomhulde tabletten Ambrisentan Accord 10 mg, filmomhulde tabletten
Noorwegen	Ambrisentan Accord
Polen	Ambrisentan Accord
Portugal	Ambrisentan Accord
Zweden	Ambrisentan Accord 5 mg Filmdragerad tablett Ambrisentan Accord 10 mg Filmdragerad tablett
Slovenië	Ambrisentan Accord 5 mg filmsko obložene tablete Ambrisentan Accord 10 mg filmsko obložene tablete
Verenigd Koninkrijk	Ambrisentan Accord 5 mg Film-coated tablet Ambrisentan Accord 10 mg Film-coated tablet

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in juni 2022.

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. 

Marlies Van Den
Hil
Digitaal ondertekend door
Marlies Van Den Hil
Datum: 2020.05.15 13:04:48
+02'00'



accord

Bijsluiter: Informatie voor de gebruiker
**Ambrisentan Accord 5 mg
Filmomhulde tablet**
**Ambrisentan Accord 10 mg
Filmomhulde tablet**
ambrisentan

- Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
 - Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
 - Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
 - Krijgt u last van één van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Ambrisentan Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ambrisentan Accord en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Ambrisentan Accord bevat de werkzame stof ambrisentan. Het behoort tot de groep geneesmiddelen die antihypertensiva worden genoemd (waarmee een hoge bloeddruk wordt behandeld).

Het wordt gebruikt om pulmonale arteriële hypertensie (PAH) bij volwassenen te behandelen. PAH is een hoge bloeddruk in de bloedvaten (de longslagaders) waardoorheen bloed van het hart naar de longen stroomt. Bij mensen met PAH worden deze slagaders nauwer, zodat het hart harder moet werken om het bloed erdoorheen te pompen. Hierdoor voelen mensen zich vermoeid, duizelig en kortademig.

Ambrisentan Accord verwijdt de longslagaders, zodat het hart het bloed er gemakkelijker doorheen kan pompen. Dit verlaagt de bloeddruk en geeft een verlichting van de symptomen.

Ambrisentan Accord kan ook worden gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van PAH.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

- Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?
- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
 - U bent zwanger, u wilt zwanger worden of u zou zwanger kunnen worden omdat u geen betrouwbare vorm van anticonceptie gebruikt. Lees alstublieft de informatie onder de kop 'Zwangerschap'.
 - als u borstvoeding geeft. Lees de informatie onder de kop 'Borstvoeding'.
 - U heeft een leveraandoening. Bespreek met uw arts of dit geneesmiddel geschikt is voor u.
 - U heeft littekens op de longen door onbekende oorzaak (idiopathische pulmonale fibrose).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt als u:
- leverproblemen heeft
 - bloedarmoede heeft (een verminderd aantal rode bloedcellen)
 - zwelling heeft van de handen, de enkels of de voeten veroorzaakt door vocht (perifeer oedeem)
 - een longziekte heeft waarbij de aderen in de longen verstopt zitten (pulmonaire veno-occlusieve ziekte)

Uw arts zal besluiten of Ambrisentan Accord geschikt is

Uw bloed moet regelmatig onderzocht worden

- Voordat u start met het gebruik van dit middel, en tijdens het gebruik na bepaalde periodes, zal uw arts bloed afnemen om te controleren:
- of u bloedarmoede heeft
 - of uw lever goed werkt

Het is belangrijk dat u regelmatig deze bloedtesten ondergaat zo lang u dit middel gebruikt.

Tekenen die aangeven dat uw lever mogelijk niet goed werkt zijn onder meer:

- algemeen onlust
- misselijk gevoel (misselijkheid)
- overgeven (braken)
- hoge temperatuur (koorts)
- pijn in uw maag (bult)
- geelverkleuring van uw huid of oogwit (geelzucht)
- donker gekleurde urine
- een jeukende huid

Als een van de hierboven vermelde situaties op u van toepassing is:

Vertel het direct aan uw arts.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit middel wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar omdat de veiligheid en werkzaamheid niet bekend zijn bij deze leeftijdsgroep.

Gebruik u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Dit middel nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het kan nodig zijn dat uw arts uw dosering dit middel aanpast als u start met het gebruik van ciclosporine A (een geneesmiddel dat wordt gebruikt na transplantaties of om psoriasis te behandelen).

Als u ritampicine gebruikt (een antibioticum dat wordt gebruikt om ernstige infecties te behandelen) zal uw dokter u regelmatig controleren als u start met het gebruik van Ambrisentan Accord.

Als u andere geneesmiddelen gebruikt om PAH te behandelen (bijvoorbeeld iloprost, epoprostenol of sildenafil) moet uw arts u misschien extra controleren.

Vertel het uw arts of apotheker als u een of meer van deze middelen gebruikt.

Zwangerschap

Dit middel kan schadelijk zijn voor ongeboren baby's die voor, tijdens of vlak na de behandeling zijn verwekt.

Als u zwanger zou kunnen worden, gebruik dan een betrouwbaar anticonceptiemiddel terwyl u dit middel gebruikt. Bespreek dit met uw arts.

Gebruik geen dit middel als u zwanger bent of zwanger wilt worden.

Als u zwanger wordt of zwanger denkt te zijn tijdens het gebruik van dit middel, neem dan direct contact op met uw arts.

Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, dan zal uw arts u vragen een zwangerschapstest te doen voordat u start met het gebruik van dit middel en dit regelmatig te herhalen tijdens het gebruik van dit geneesmiddel.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Ambrisentan Accord bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Geef geen borstvoeding terwyl u dit middel gebruikt. Bespreek dit met uw arts.

Vruchtbaarheid

Als u een man bent die dit middel gebruikt, is het mogelijk dat dit geneesmiddel leidt tot een lager aantal spermatozoën. Als u hierover vragen of zorgen hebt, neem dan contact op met uw arts.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Ambrisentan Accord kan bijwerkingen geven zoals lage bloeddruk, duizeligheid, vermoeidheid (zie rubriek 4), die van invloed kunnen zijn op uw rijvaardigheid of uw vermogen machines te gebruiken. De symptomen van uw toestand kunnen er ook voor zorgen dat u zich niet goed genoeg voelt om auto te rijden of machines te gebruiken.

Rij geen auto en gebruik geen machines als u zich niet goed voelt.

Ambrisentan Accord bevat lactose, lecithine (soja), alluraarood AC (E129) en natrium.

Ambrisentan Accord tabletten bevatten kleine hoeveelheden van een suiker genaamd lactose. Als u verteld is dat u sommige suikers niet verdraagt:

Vertel het uw arts voordat u Ambrisentan Accord gaat gebruiken.

Ambrisentan Accord tabletten bevatten lecithine afkomstig uit soja. Als u allergisch bent voor soja mag u dit geneesmiddel niet gebruiken (zie rubriek 2 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?').

Ambrisentan Accord tabletten bevatten de azoelurstof alluraarood AC (E129), die allergische reacties kan veroorzaken (zie rubriek 4).

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfel u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel Ambrisentan Accord moet u gebruiken
De gebruikelijke dosering dit middel is eenmaal daags één 5 mg tablet. Uw arts kan besluiten uw dosering te verhogen naar 10 mg eenmaal daags.

Neem, als u ciclosporine A gebruikt, niet meer dan één 5 mg tablet dit middel eenmaal daags.

Hoe gebruikt u dit middel?

Het is het beste om uw tablet elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen. Slik de tablet in zijn geheel door met een glas water. Breek de tablet niet door, vermaal de tablet niet en kauw niet op de tablet. Ambrisentan Accord kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Een tablet uit de verpakking halen

Deze tabletten zitten verpakt in een speciale verpakking om te voorkomen dat kinderen ze uit de verpakking kunnen halen.

1. Verwijder één tabletvakje van de blisterstrip door het langs de perforatie af te scheuren.



2. Pel de folie eraf en haal de tablet eruit.



Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel tabletten heeft ingenomen, loopt u meer risico op bijwerkingen zoals hoofdpijn, blozen, duizeligheid, misselijkheid of lage bloeddruk waardoor u licht in het hoofd kunt raken.

Vraag uw arts of apotheker om advies als u meer tabletten heeft ingenomen dan voorgeschreven.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u vergeten bent een dosis Ambrisentan Accord in te nemen, neem de tablet dan in zodra u dit bemerkt. De volgende tablet neemt u op het gebruikelijke tijdstip.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Stop niet met het gebruik van Ambrisentan Accord zonder dit met uw arts te bespreken. Ambrisentan Accord is een behandeling die u moet blijven innemen om uw PAH onder controle te houden.

Stop niet met het gebruik van Ambrisentan Accord tenzij u dit met uw dokter heeft afgesproken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

29



КОПІЯ ВІРНА

Толожаєнко І.І.

[Handwritten signature]

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Situaties waarop u en uw arts bedacht moeten zijn:

Allergische reacties

Deze bijwerking komt vaak voor (bij maximaal 1 op de 10 personen). U kunt een uitslag of jeuk en zwelling waarmemen (meestal van het gezicht, de lippen, de tong of de keel) die moeilijkheden met ademen of slikken kan veroorzaken.

Zwelling (oedeem), in het bijzonder van de enkels en voeten

Deze bijwerking komt zeer vaak voor (bij meer dan 1 op 10 personen).

Hartfalen

Dit komt doordat het hart niet genoeg bloed rondpompt, wat kortademigheid, extreme vermoeidheid en zwelling van de enkels en benen veroorzaakt. Deze bijwerking komt vaak voor (bij maximaal 1 op de 10 personen).

Anemie (afgenomen hoeveelheid rode bloedcellen)

Dit is een afwijking van het bloed die vermoeidheid, zwakte, kortademigheid en zich geheel niet lekker voelen kan veroorzaken. Soms is hiervoor een bloedtransfusie nodig. Deze bijwerking komt zeer vaak voor (bij meer dan 1 op 10 personen).

Hypotensie (lage bloeddruk)

Dit kan een licht gevoel in het hoofd veroorzaken. Deze bijwerking komt vaak voor (bij maximaal 1 op de 10 personen).

Neem direct contact op met uw arts als u een van deze bijwerkingen krijgt of als ze plotseling optreden nadat u Ambrisentan Accord heeft ingenomen.

Het is belangrijk dat uw bloed regelmatig onderzocht wordt, om te controleren of u geen anemie heeft en of uw lever goed werkt. Lees in ieder geval ook de informatie in rubriek 2 onder de kopjes 'Uw bloed moet regelmatig onderzocht worden' en 'Tekenen die aangeven dat uw lever mogelijk niet goed werkt'.

Andere bijwerkingen zijn onder meer

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen:

- hoofdpijn
- duizeligheid
- hartkloppingen (snelle of onregelmatige hartslag)
- verergering van kortademigheid vlak na het starten met het gebruik van Ambrisentan Accord
- een kneus of een verstopte neus, verstopping van of pijn in de bijholten
- misselijkheid
- diaree
- zich moe voelen

In combinatie met tadalafil (een ander geneesmiddel tegen PAH)

Naast de hierboven genoemde bijwerkingen:

- blozen (roodheid van de huid)
- overgeven (braken)
- pijn/ongemak op de borst

Bijwerkingen die vaak voorkomen:

- wazig zien of andere veranderingen in het gezichtsvermogen
- valwachten
- afwijkende resultaten van de leverfunctiewaarden in bloedtesten
- een kneus
- obstipatie
- pijn in uw maag (buik)
- pijn/ongemak op de borst
- blozen (roodheid van de huid)
- overgeven (braken)
- zich zwak voelen
- bloedneus
- uitslag (rash)

In combinatie met tadalafil

In aanvulling op het bovenstaande, met uitzondering van afwijkende bloedtestresultaten voor de leverfunctie:

- suizen in de oren (tinnitus), alleen bij gebruik van de combinatiebehandeling

Bijwerkingen die soms voorkomen:

- leverschade
- ontsteking van de lever veroorzaakt door de eigen afweer van het lichaam (auto-immunhepatitis)

In combinatie met tadalafil

- plotseling gehoorverlies

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de doordrukstrip na "EXP".

Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

Ambrisentan Accord 5 mg Filmomhulde tablet:

- De werkzame stof in dit middel is ambrisentan. Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg ambrisentan.
- De andere stoffen in dit middel zijn: Tabletkern: microkristallijne cellulose, natriumcroscarmellose, lactosemonohydraat, magnesiumstearaat.

Filmomhulling: polyvinylalcohol, deels gehydrolyseerd, titaandioxide (E171), talk, macrogol, lecithine (soja) (E322), allura rood AC (E129).

Ambrisentan Accord 10 mg Filmomhulde tablet:

- De werkzame stof in dit middel is ambrisentan. Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg ambrisentan.
 - De andere stoffen in dit middel zijn: Tabletkern: microkristallijne cellulose, natriumcroscarmellose, lactosemonohydraat, magnesiumstearaat.
- Filmomhulling: polyvinylalcohol, deels gehydrolyseerd, titaandioxide (E171), talk, macrogol, lecithine (soja) (E322), allura rood AC (E129).

Hoe ziet Ambrisentan Accord eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ambrisentan Accord 5 mg Filmomhulde tablet:

Ambrisentan Accord 5 mg filmomhulde tablet is een lichtroze, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met de opdruk '5' op één zijde, met een afmeting van ongeveer 7,0 mm.

Ambrisentan Accord 10 mg Filmomhulde tablet:

Ambrisentan Accord 10 mg filmomhulde tablet is een dieproze, ovale, biconvexe filmomhulde tablet met de opdruk '10' op één zijde, met een afmeting van ongeveer 9,9 x 5,0 mm.

Ambrisentan Accord is verkrijgbaar als 5 mg en 10 mg filmomhulde tabletten in eenheidsdosistablettenverpakkingen (Aluminium/ aluminium blisters of PVC/PVdC/Aluminium blisters) van 10x1 of 30x1 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsoorten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Accord Healthcare B.V.
Winthoutaan 200
3526KV Utrecht
Nederland

Fabrikant

Delorbis Pharmaceuticals Limited
Ergates Industrial Area
Athinon 17 V, Ergates
Nicosia 2643, Cyprus

In het register ingeschreven onder

Ambrisentan Accord 5 mg Filmomhulde tablet:

RVG 123165

Ambrisentan Accord 10 mg Filmomhulde tablet:

RVG 123166

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

Naam van de lidstaat	Naam van het geneesmiddel
Duitsland	Ambrisentan Accord 5 mg Filmtabletten Ambrisentan Accord 10 mg Filmtabletten
Oostenrijk	Ambrisentan Accord 5 mg Filmtablette Ambrisentan Accord 10 mg Filmtablette
België	Ambrisentan Accord 5 mg Filmomhulde tablet Ambrisentan Accord 10 mg Filmomhulde tablet
Bulgarije	Ambrisentan Accord 5 mg Филмкрана таблета Ambrisentan Accord 10 mg Филмкрана таблета
Cyprus	Ambrisentan Accord 5 mg, 10 mg Επικαλυμμένο με Ακτόμο υμείο δισκίο
Tsjechische Republiek	Ambrisentan Accord
Denemarken	Ambrisentan Accord
Griekenland	Ambrisentan Accord
Spanje	Ambrisentan Accord 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG Ambrisentan Accord 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Finland	Ambrisentan Accord 5 mg Tabletti, kalvopäällysteinen Ambrisentan Accord 10 mg Tabletti, kalvopäällysteinen
Frankrijk	AMBRISENTAN ACCORD 5 mg comprimé pelliculé AMBRISENTAN ACCORD 10 mg comprimé pelliculé
Kroatië	Ambrisentan Accord 5 mg filmom obložene tablete Ambrisentan Accord 10 mg filmom obložene tablete
Ierland	Ambrisentan Accord 5 mg Film-coated tablets Ambrisentan Accord 10 mg Film-coated tablets
Italië	Ambrisentan Accord
Nederland	Ambrisentan Accord 5 mg Filmomhulde tablet Ambrisentan Accord 10 mg Filmomhulde tablet
Noorwegen	Ambrisentan Accord
Polen	Ambrisentan Accord
Portugal	Ambrisentan Accord
Zweden	Ambrisentan Accord 5 mg Filmdragerad tablet Ambrisentan Accord 10 mg Filmdragerad tablet
Slovenië	Ambrisentan Accord 5 mg filmsko obložene tablete Ambrisentan Accord 10 mg filmsko obložene tablete
Verenigd Koninkrijk	Ambrisentan Accord 5 mg Film-coated tablet Ambrisentan Accord 10 mg Film-coated tablet

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in november 2019.

imprinta	
PRINTERS & PUBLISHERS	
Leaflet Name: Ambrisentan 5 & 10mg Accord-NL	
Customer: Delorbis Pharmaceuticals Ltd	Pharma Code: 05383
Dimensions: 160x450 mm	Font Size: (According to Customer)
Colours: 1) Black 3)	2) 4)
Date Send: 11/05/2020	

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. *[Signature]*

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ambrisentan Accord 5 mg, filmomhulde tabletten
Ambrisentan Accord 10 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ambrisentan Accord 5 mg filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat 5 mg ambrisentan.

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke tablet bevat ongeveer 37,50 mg lactose (als monohydraat), ongeveer 0,14 mg lecithine (soja) (E322) en ongeveer 0,08 mg allura rood AC (E129).

Ambrisentan Accord 10 mg filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat 10 mg ambrisentan.

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke tablet bevat ongeveer 37,50 mg lactose (als monohydraat), ongeveer 0,14 mg lecithine (soja) (E322) en ongeveer 0,19 mg allura rood AC (E129).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Ambrisentan Accord 5 mg filmomhulde tabletten
Lichtroze, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met de opdruk '5' op één zijde, met een afmeting van ongeveer 7,0 mm.

Ambrisentan Accord 10 mg filmomhulde tabletten
Dieproze, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten met de opdruk '10' op één zijde, met een afmeting van ongeveer 9,9 mm x 5,0 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ambrisentan is geïndiceerd voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) bij volwassen patiënten geclassificeerd als WHO functionele klasse (FC) II of III, waaronder gebruik in een combinatietherapie (zie rubriek 5.1). De werkzaamheid is aangetoond bij idiopathische PAH (IPAH) en bij met PAH geassocieerde bindweefselaandoening.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient ingesteld te worden door een arts die ervaring heeft met de behandeling van PAH.

Dosering

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. *[Handwritten Signature]*

Ambrisentan als monotherapie

Ambrisentan dient oraal te worden ingenomen in een startdosering van 5 mg eenmaal daags. Deze startdosering mag worden verhoogd tot 10 mg eenmaal daags, op basis van de klinische respons en de verdraagbaarheid.

Ambrisentan in combinatie met tadalafil

Indien het in combinatie met tadalafil wordt gebruikt, moet ambrisentan getitreerd worden tot 10 mg eenmaal daags.

In het AMBITION-onderzoek kregen patiënten gedurende de eerste acht weken 5 mg ambrisentan per dag, waarna dit werd getitreerd tot 10 mg, op basis van verdraagbaarheid (zie rubriek 5.1). Indien het in combinatie met tadalafil werd gebruikt, kregen patiënten als startdosering 5 mg ambrisentan en 20 mg tadalafil. Op basis van de verdraagbaarheid werd de dosis tadalafil na 4 weken getitreerd naar 40 mg en werd de dosis ambrisentan na 8 weken getitreerd naar 10 mg. Dit werd bij meer dan 90% van de patiënten bereikt. De doses konden ook worden verlaagd, op basis van verdraagbaarheid.

Er zijn beperkte gegevens die erop duiden dat plotseling stoppen van ambrisentan niet geassocieerd kan worden met een rebound verergering van PAH.

Indien ambrisentan wordt toegediend in combinatie met ciclosporine A moet de dosering worden beperkt tot 5 mg eenmaal daags en moet de patiënt goed gecontroleerd worden (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Speciale patiëntengroepenOuderen

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten vanaf 65 jaar (zie rubriek 5.2).

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2). Er is beperkte ervaring met ambrisentan bij personen met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring <30 ml/min); bij deze subgroep dient de behandeling met de nodige voorzichtigheid gestart te worden en dient men bijzonder voorzichtig te zijn als de dosering wordt verhoogd tot 10 mg ambrisentan.

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Ambrisentan is niet onderzocht bij personen met een afgenomen leverfunctie (met of zonder cirrose). De belangrijkste klaringroutes van ambrisentan zijn glucuronidatie en oxidatie met de daarop volgende eliminatie in de gal. Daarom kan bij een verminderde leverfunctie verwacht worden, dat de blootstelling (C_{max} en AUC) aan ambrisentan verhoogd zou kunnen zijn. Vandaar dat niet met ambrisentan gestart moet worden bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie, of met klinisch significant verhoogde leveraminotransferasen (hoger dan driemaal de normaalwaarde bovengrens (>3xBGN); zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ambrisentan bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.3 voor beschikbare gegevens in jonge dieren).

Wijze van toediening

Het wordt aanbevolen de tablet in zijn geheel door te slikken; de tablet kan met of zonder voedsel ingenomen worden. Het wordt aanbevolen de tablet niet te breken, vermalen of erop te kauwen.

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor soja of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap (zie rubriek 4.6).

Borstvoeding (zie 4.6).

Ernstig verminderde leverfunctie (met of zonder cirrose) (zie rubriek 4.2)

Uitgangswaarden van leveraminotransferasen (aspartaat aminotransferasen (AST) en/of alanine aminotransferasen (ALT)) >3xBGN (zie rubrieken 4.2 en 4.4)

Idiopathische pulmonale fibrose (IPF), met of zonder secundaire pulmonale hypertensie (zie rubriek 5.1)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ambrisentan is niet bij een voldoende aantal patiënten bestudeerd om de voordeel/risicobalans van PAH, geassocieerd als WHO functionele klasse I, te kunnen vaststellen.

De werkzaamheid van ambrisentan als monotherapie is niet vastgesteld bij patiënten met PAH geclassificeerd als WHO functionele klasse IV. Als de klinische toestand achteruit gaat, dient de therapie overwogen te worden die wordt aanbevolen voor de ernstige ziektefase (bijv. epoprostenol).

Leverfunctie

Abnormale leverfuncties zijn met PAH in verband gebracht. Er zijn gevallen die overeenkomen met auto-immunhepatitis, waaronder mogelijke exacerbaties van onderliggende auto-immunhepatitis, leverschade en verhoging van leverenzymen, mogelijk gerelateerd aan de behandeling, waargenomen met ambrisentan (zie rubrieken 4.8 en 5.1). Daarom moeten leveraminotransferasen (ALT en AST) voor het begin van de behandeling met ambrisentan worden bepaald en mag de behandeling niet worden gestart bij patiënten met een ALT- en/of AST-uitgangswaarde van >3xBGN (zie rubriek 4.3).

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van leverschade en maandelijkse controles van de ALT en de AST worden aanbevolen. Indien bij patiënten een aanhoudende, onverklaarbare, klinisch significante ALT- en/of AST-verhoging wordt gevonden, of als de ALT- en/of AST-verhoging gepaard gaat met tekenen of symptomen van een leverschade (bijv. geelzucht), dient de behandeling met ambrisentan gestaakt te worden.

Bij patiënten zonder klinische symptomen van leverschade of geelzucht kan een herstart van de behandeling met ambrisentan overwogen worden nadat de leverenzymen zijn genormaliseerd. Het advies van een hepatoloog wordt aanbevolen.

Hemoglobineconcentratie

Afnames in de hemoglobine- en hematocrietwaarden zijn in verband gebracht met endothelinereceptorantagonisten (ERA's), zoals ambrisentan. Meestal werden deze afnames gedetecteerd tijdens de eerste vier weken van de behandeling. Over het algemeen stabiliseerde de hemoglobineconcentratie hierna. De gemiddelde afnames in hemoglobineconcentratie ten opzichte van baseline (variërend van 0,9 tot 1,2 g/dl) hielden in de langetermijn open-label extensie van de klinische fase 3-kernonderzoeken aan tot vier jaar behandeling met ambrisentan. In de postmarketingperiode zijn gevallen van anemie gemeld waarbij bloedceltransfusie nodig was (zie rubriek 4.8).

Het starten van de behandeling met ambrisentan wordt niet aanbevolen bij patiënten met een klinisch significante anemie. Er wordt aanbevolen de hemoglobine- en/of hematocrietwaardes te meten tijdens de behandeling met ambrisentan, bijvoorbeeld na 1 maand, na 3 maanden en hierna periodiek zoals gebruikelijk in de klinische praktijk. Indien een klinisch significante afname in hemoglobine of hematocriet wordt waargenomen, en nadat andere oorzaken zijn uitgesloten, dient een dosisreductie of staken van de behandeling te worden overwogen.

Er was een toegenomen incidentie van anemie als ambrisentan werd toegediend in combinatie met tadalafil (frequentie van bijwerkingen 15%), in vergelijking met de incidentie van anemie als ambrisentan en tadalafil als monotherapie werden gegeven (respectievelijk 7% en 11%).

Vochtretentie

Perifeer oedeem is waargenomen bij ERA's waaronder ambrisentan. De meeste gevallen van perifeer oedeem in klinische onderzoeken met ambrisentan waren mild tot matig van ernst, hoewel het vaker en ernstiger kan voorkomen bij patiënten van 65 jaar en ouder. Perifeer oedeem werd met 10 mg ambrisentan vaker gemeld in kortdurende klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8).

Er zijn post-marketing meldingen ontvangen over vochtretentie die optrad binnen enkele weken na het begin van de behandeling met ambrisentan en die in sommige gevallen een behandeling met een diureticum of ziekenhuisopname voor vochtmanagement of gedecompenseerd hartfalen vereiste. Als patiënten een reeds bestaande vochttopstapeling hebben, dient dit op klinisch juiste wijze te worden behandeld voordat met ambrisentan wordt begonnen.

Als zich klinisch significante vochtretentie ontwikkelt gedurende therapie met ambrisentan, met of zonder gewichtstoename, moet verder onderzoek worden gedaan om de oorzaak, zoals ambrisentan of een onderliggend hartfalen, en de mogelijke noodzaak voor specifieke behandeling of het stoppen van de ambrisentan behandeling vast te stellen. De incidentie van perifeer oedeem was verhoogd als ambrisentan werd gegeven in combinatie met tadalafil (frequentie van bijwerkingen 45%), vergeleken met de incidentie van perifeer oedeem als ambrisentan en tadalafil als monotherapie werden gegeven (respectievelijk 38% en 28%). Het vóórkomen van perifeer oedeem was het hoogst in de eerste maand van de start van de behandeling.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Behandeling van vrouwen in de vruchtbare leeftijd met ambrisentan dient niet te worden begonnen, tenzij het resultaat van een zwangerschapstest voorafgaand aan de behandeling negatief is en een betrouwbare anticonceptie wordt toegepast. Indien niet zeker is welk anticonceptie-advies aan de individuele patiënt moet worden gegeven, dient een consult met een gynaecoloog te worden overwogen. Maandelijkse zwangerschapstests tijdens het gebruik van ambrisentan worden aanbevolen (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Pulmonale veno-occlusieve ziekte

Er zijn gevallen van longoedeem gemeld wanneer vaatverwijdende geneesmiddelen, zoals ERA's werden gebruikt bij patiënten met een pulmonale veno-occlusieve ziekte. Vandaar dat bij PAH-patiënten die een acuut longoedeem ontwikkelen tijdens de behandeling met ambrisentan de mogelijkheid van een pulmonale veno-occlusieve ziekte moet worden overwogen.

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Patiënten die een behandeling met ambrisentan ondergaan moeten nauwkeurig gecontroleerd worden als ze starten met een behandeling met rifampicine (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Hulpstoffen

КОПІЯ ВІРНА

Положаєнко І.І.

Ambrisentan Accord tabletten bevatten lactose (als monohydraat).
Patiënten met zeldzame erfelijke afwijkingen van galactose tolerantie, personen met totale lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Ambrisentan Accord tabletten bevatten lecithine afkomstig uit soja.
Indien een patiënt overgevoelig is voor soja mag ambrisentan niet worden gebruikt (zie rubriek 4.3).

Ambrisentan Accord tabletten bevatten de azokleurstof allurarood AC aluminiumlak (E129):
Deze hulpstof kan allergische reacties veroorzaken.

Ambrisentan Accord tabletten bevatten natrium (natriumcrosarmellose):
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per doseringseenheid en is dus in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In *in vitro* en *in vivo* niet-klinische onderzoeken werden fase I of II geneesmiddel- metaboliserende enzymen niet in klinisch relevante concentraties door ambrisentan geremd of geïnduceerd. Dit suggereert dat ambrisentan een lage potentie heeft om het profiel van geneesmiddelen, die via deze wegen worden gemetaboliseerd, te wijzigen.

De potentie van ambrisentan om de CYP3A4-activiteit te induceren is bij gezonde vrijwilligers onderzocht; de resultaten suggereren een afwezigheid van een inducerend effect van ambrisentan op het CYP3A4 iso-enzym.

Ciclosporine A

Toediening van ambrisentan tegelijkertijd met ciclosporine A in steady state resulteerde bij gezonde vrijwilligers in een tweevoudige toename in de ambrisentan blootstelling. Dit kan het gevolg zijn van remming door ciclosporine A van de transporters en metabole enzymen betrokken bij de farmacokinetiek van ambrisentan. Vandaar dat de dosis ambrisentan beperkt dient te worden tot 5 mg eenmaal daags als het tegelijkertijd wordt toegediend met ciclosporine A (zie rubriek 4.2). Meerdere doses ambrisentan hadden geen effect op de ciclosporine A blootstelling, en een doseringsaanpassing van ciclosporine A is niet gerechtvaardigd.

Rifampicine

Bij gezonde vrijwilligers is een gelijktijdige toediening van rifampicine (een remmer van het organische aniontransporterende polypeptide [OATP-remmer], een sterke CYP3A- en 2C19-induceerder, en een induceerder van P-gp en uridine-difosfo-glucuronosyltransferasen [UGTs]) na startdoseringen in verband gebracht met een voorbijgaande (ongeveer tweevoudige) toename in ambrisentanblootstelling. Vanaf dag 8 had steady state toediening van rifampicine echter geen klinisch relevant effect op de ambrisentanblootstelling. Patiënten die een behandeling met ambrisentan ondergaan moeten nauwkeurig gecontroleerd worden als ze starten met een behandeling met rifampicine (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Fosfodiësteraseremmers

Gelijktijdige toediening van ambrisentan met een fosfodiësteraseremmer, sildenafil of tadalafil (beide substraten van CYP3A4) bij gezonde vrijwilligers had geen significant effect op de farmacokinetiek van de fosfodiësteraseremmer of van ambrisentan (zie rubriek 5.2).

Andere gerichte PAH-behandelingen

De werkzaamheid en veiligheid van ambrisentan bij gelijktijdige toediening met een andere behandeling van PAH (bijv. prostanoiden en stimulators van oplosbaar guanylaatcyclase n) zijn niet specifiek bestudeerd in gecontroleerde klinische onderzoeken bij PAH-patiënten (zie rubriek 5.1). Er worden geen specifieke geneesmiddel interacties verwacht met stimulators van oplosbaar guanylaatcyclase of prostanoiden, gebaseerd op de bekende biotransformatiegegevens (zie rubriek

5.2). Echter, er is geen specifiek onderzoek naar interacties uitgevoerd met deze geneesmiddelen. Vandaar dat wordt aanbevolen voorzichtig te zijn bij gelijktijdige toediening.

Orale anticonceptiva

Steady state toediening van ambrisentan 10 mg bij gezonde vrijwilligers had in een klinisch onderzoek geen significant effect op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosering ethinylestradiol noch op de norethindron-componenten van een oraal combinatie- anticonceptivum (zie rubriek 5.2). Op basis van dit farmacokinetiekonderzoek ligt het niet in de verwachting dat ambrisentan een significant effect heeft op de blootstelling aan anticonceptiva op basis van oestrogeen of progestageen.

Warfarine

In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers had ambrisentan geen effect op de farmacokinetiek in steady state en op de antistollingsactiviteit van warfarine (zie rubriek 5.2). Warfarine had ook geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van ambrisentan. Bovendien had ambrisentan bij patiënten geen netto effect op de wekelijkse warfarine-type antistollingsdosering, de prothrombinetijd (PT) en op de internationale genormaliseerde ratio (INR).

Ketoconazol

Toediening van ketoconazol (een krachtige CYP3A4-remmer) in steady state resulteerde niet in een klinisch significante toename in blootstelling aan ambrisentan (zie rubriek 5.2).

Effect van ambrisentan op xenobiotische transporters

In vitro had ambrisentan geen remmend effect op de menselijke transporteurs in klinisch relevante concentraties, waaronder de P-glycoproteïne (Pgp), borstkankerresistent eiwit (BCRP - breast cancer resistance protein), multigeneesmiddel resistentie gerelateerd eiwit 2 (MRP2 – multidrug resistance related protein), galzuur exportpomp (BSEP – bile salt export pump), organische anion-transporterende polypeptiden (OATP1B1 en OATP1B3) en het natrium-afhankelijke taurocholaat co-transporterende polypeptide (NTCP).

Ambrisentan is een substraat voor Pgp-gemedieerde efflux.

In vitro onderzoeken van hepatocyten van ratten toonden eveneens aan dat ambrisentan de Pgp-, BSEP- of MRP2-eiwitexpressie niet induceerde.

Steady state toediening van ambrisentan bij gezonde vrijwilligers had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosering digoxine, een substraat voor Pgp (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

De behandeling met ambrisentan mag niet worden gestart bij vrouwen die zwanger kunnen worden tenzij het resultaat van een zwangerschapstest voorafgaand aan de behandeling negatief is en er een betrouwbare anticonceptie wordt toegepast. Maandelijkse zwangerschapstests tijdens de behandeling met ambrisentan worden aanbevolen.

Zwangerschap

Ambrisentan is gecontra-indiceerd bij zwangerschap (zie rubriek 4.3). Onderzoeken bij dieren hebben aangetoond dat ambrisentan teratogeen is. Er is geen ervaring opgedaan bij mensen.

Vrouwen die ambrisentan gebruiken dienen geïnformeerd te worden over het risico voor de foetus en in geval er een zwangerschap optreedt, dient een alternatieve behandeling gestart te worden (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.3).

Borstvoeding

КОПІЯ ВІРНА

Het is niet bekend of ambrisentan bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk. De uitscheiding van ambrisentan in moedermelk is niet onderzocht bij dieren. Ambrisentan is dan ook gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Mannelijke vruchtbaarheid

Bij mannelijke dieren is het ontwikkelen van testiculaire tubulaire atrofie in verband gebracht met de chronische toediening van ERA's, waaronder ambrisentan (zie rubriek 5.3). Hoewel er geen duidelijk bewijs is gevonden van een schadelijk effect op de spermatelling door langdurige blootstelling aan ambrisentan in het ARIES-E onderzoek, is chronische toediening van ambrisentan geassocieerd met markers van veranderingen in de spermatogenese. Een verlaging van de inhibine-B-concentratie in plasma en een verhoging van de FSH-concentratie in plasma zijn waargenomen. Het effect op de menselijke mannelijke vruchtbaarheid is onbekend, maar een verslechtering van de spermatogenese kan niet worden uitgesloten. In klinische onderzoeken is chronische toediening van ambrisentan niet in verband gebracht met een verandering in het plasmatestosteron.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ambrisentan heeft een kleine of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De klinische toestand van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van ambrisentan (zoals hypotensie, duizeligheid, asthenie, vermoeidheid) moeten in overweging worden genomen bij het beoordelen van het vermogen van de patiënt om taken uit te voeren die beoordelingsvermogen, rij- of cognitieve vaardigheden vereisen (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen zich ervan bewust te zijn hoe zij op ambrisentan reageren voordat zij gaan rijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van ambrisentan is geëvalueerd als monotherapie en/of in combinatie in klinische onderzoeken bij meer dan 1.200 patiënten die behandeld werden voor PAH (zie rubriek 5.1). Geneesmiddelenbijwerkingen die in een 12 weken durend placebo-gecontroleerd klinisch onderzoek zijn vastgesteld, zijn hieronder opgenomen gerangschikt naar systeemorgaanklasse en frequentie. Informatie uit langer lopende niet-placebo-gecontroleerde onderzoeken (ARIES-E en AMBITION (combinatie met tadalafil)) is eveneens hieronder opgenomen. Er zijn geen eerder niet-bekende bijwerkingen geïdentificeerd bij langdurige behandeling of bij de combinatie van ambrisentan met tadalafil. Met een langere observatie in ongecontroleerde studies (gemiddelde observatie van 79 weken) was het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met het profiel, dat werd waargenomen in kortdurende studies. Routinematige farmacovigilantiegegevens zijn eveneens opgenomen.

Perifeer oedeem, vochtretentie en hoofdpijn (waaronder sinushoofdpijn en migraine) waren de meest vaak voorkomende bijwerkingen die met ambrisentan zijn waargenomen. De hogere dosis (10 mg) werd in verband gebracht met een hogere incidentie van deze bijwerkingen, en perifeer oedeem neigt bij patiënten van 65 jaar en ouder ernstiger te zijn in kortdurende klinische onderzoeken (zie rubriek 4.4).

Tabel met bijwerkingen

De frequentiegroepen zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Voor dosisgerelateerde bijwerkingen geeft de frequentiegroep de hogere dosering van ambrisentan weer. De frequentiegroepen houden geen rekening met andere factoren zoals variërende onderzoeksduur, reeds bestaande toestanden en de basispatiëntkenmerken. Het is mogelijk dat de bijwerkingen frequentie categorieën, die zijn toegekend op basis van klinische onderzoekservaring, niet de bijwerkingenfrequentie weergeven die voorkomt in de

normale klinische praktijk. Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen weergegeven naar afnemende ernst.

	Ambrisentan (ARIES-C en post marketing)	Ambrisentan (AMBITION en ARIES-E)	Combinatie met tadalafil (AMBITION)
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>			
Anemie (verlaagde hemoglobinewaarde, verlaagde hematocrietwaarde)	Vaak ¹	Zeer vaak	Zeer vaak
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>			
Overgevoeligheidsreacties (bijv. angio-oedeem, rash, pruritus)	Soms	Vaak	Vaak
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>			
Hoofdpijn (waaronder sinushoofdpijn, migraine)	Zeer vaak ²	Zeer vaak	Zeer vaak
Duizeligheid	Vaak ³	Zeer vaak	Zeer vaak
<i>Oogaandoeningen</i>			
Wazig zien, afgenomen gezichtsvermogen	Niet bekend ⁴	Vaak	Vaak
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>			
Tinnitus	NG	NG	Vaak
Plotseling gehoorverlies	NG	NG	Soms
<i>Hartaandoeningen</i>			
Hartfalen	Vaak ⁵	Vaak	Vaak
Palpitaties	Vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
<i>Bloedvataandoeningen</i>			
Hypotensie	Vaak ³	Vaak	Vaak
Blozen	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Syncope	Soms ³	Vaak	Vaak
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>			
Epistaxis	Vaak ³	Vaak	Vaak
Dyspneu	Vaak ^{3,6}	Zeer vaak	Zeer vaak
Verstopping van de bovenste luchtwegen (bijv. nasaal, sinus), sinusitis, nasofaryngitis, rinitis	Vaak ⁷		
Nasofaryngitis		Zeer vaak	Zeer vaak
Sinusitis, rinitis		Vaak	Vaak
Neusverstopping		Zeer vaak	Zeer vaak
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>			
Misselijkheid, braken, diarree	Vaak ³		

Misselijkheid		Zeer vaak	Zeer vaak
Braken		Vaak	Zeer vaak
Diarree		Zeer vaak	Zeer vaak
Buikpijn	Vaak	Vaak	Vaak
Obstipatie	Vaak	Vaak	Vaak
<i>Lever- en galaandoeningen</i>			
Leverschade (zie rubriek 4.4)	Soms ^{3,8}	NG	NG
Auto-immuunhepatitis (zie rubriek 4.4)	Soms ^{3,8}	NG	NG
Levertransaminasen verhoogd	Vaak ³	NG	NG
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>			
Rash	NG	Vaak ⁹	Vaak ⁹
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>			
Perifeer oedeem, vochtretentie	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
Pijn/ongemak op de borst	Vaak	Vaak	Zeer vaak
Asthenie	Vaak ³	Vaak	Vaak
Vermoeidheid	Vaak ³	Zeer vaak	Zeer vaak

NG – niet gemeld

1 Zie rubriek *Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen*

2 De frequentie van hoofdpijn leek hoger met 10 mg ambrisentan.

3 Gegevens uit routinematige farmacovigilantie en frequenties gebaseerd op ervaring in placebogecontroleerde klinische onderzoeken.

4 Gegevens afkomstig uit routinematige farmacovigilantie

5 De meeste gevallen waarin hartfalen werd gemeld gingen gepaard met vochtretentie. Gegevens zijn verkregen uit routinematige farmacovigilantie, frequenties zijn gebaseerd op statistische modelvorming van gegevens uit placebogecontroleerde klinische onderzoeken.

6 Gevallen van verergering van dyspneu met een onduidelijke oorsprong zijn gemeld kort na het starten van de behandeling met ambrisentan.

7 Het optreden van nasale verstopping was dosisgerelateerd tijdens de behandeling met ambrisentan.

8 Gevallen van auto-immuun hepatitis, waaronder gevallen van exacerbatie van een auto-immuun hepatitis, en leverschade zijn gemeld tijdens de behandeling met ambrisentan.

9 Rash omvat erythemateuze rash, gegeneraliseerde rash, papulaire rash en pruritische rash.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Verlaagde hemoglobine

In de postmarketingperiode zijn gevallen van anemie gemeld waarbij bloedceltransfusie nodig was (zie rubriek 4.4). De frequentie van verlaagde hemoglobine (anemie) was hoger met 10 mg ambrisentan. Tijdens de 12 weken durende placebo-gecontroleerde fase 3 klinische onderzoeken namen de gemiddelde hemoglobineconcentraties bij patiënten in de ambrisentan-groepen af; deze werden al in week 4 waargenomen (afgenomen met 0,83 g/dl). De gemiddelde veranderingen ten opzichte van de beginwaarden leken zich te stabiliseren tijdens de volgende acht weken. In totaal kwamen bij 17 patiënten (6,5%) in de ambrisentan behandelgroepen verlagingen van de hemoglobine voor van $\geq 15\%$ ten opzichte van de beginwaarden, en die onder de normaalwaarde ondergrens vielen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met PAH-patiënten die dagelijks doseringen ambrisentan krijgen hoger dan 10 mg. Bij gezonde vrijwilligers werden enkelvoudige doses van 50 mg en 100 mg (5 tot 10 maal de maximaal aanbevolen dosering) geassocieerd met hoofdpijn, overmatig blozen, duizeligheid, misselijkheid en neusverstopping.

Vanwege het werkingsmechanisme kan een overdosering ambrisentan mogelijk resulteren in een hypotensie (zie rubriek 5.3). In het geval van een uitgesproken hypotensie kunnen actieve cardiovasculaire maatregelen noodzakelijk zijn. Er is geen specifiek antidotum beschikbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihypertensiva, andere antihypertensiva, ATC-code: C02KX02.

Werkingsmechanisme

Ambrisentan is een oraal actieve ERA-selectieve receptorantagonist voor de endotheline A (ET_A) receptor, behorend tot de propanoïdezuurklasse. Endotheline speelt een belangrijke rol in de pathofysiologie van PAH.

- Ambrisentan is een sterke (K_i 0,016 nM) en uiterst selectieve ET_A antagonist (ongeveer 4.000 maal selectiever voor ET_A in vergelijking met ET_B).
- Ambrisentan blokkeert het ET_A receptorsubtype, dat zich voornamelijk bevindt op de gladde vasculaire spiercellen en cardiale myocyten. Dit voorkomt endotheline- gemedieerde activatie van tweede boodschappersystemen, die resulteren in vasoconstrictie en proliferatie van de gladde spiercellen.
- Er wordt verwacht dat, gezien de voorkeur van ambrisentan voor de ET_A boven de ET_B receptor, de ET_B receptor-gemedieerde productie van de vasodilatoren stikstofmonoxide en prostacycline behouden blijft.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er zijn twee gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, placebo-gecontroleerde fase 3 pivotal onderzoeken uitgevoerd (ARIES-1 en -2). Aan onderzoek ARIES-1 namen 201 patiënten deel en hierin werden ambrisentan 5 mg en 10 mg met placebo vergeleken. Aan onderzoek ARIES-2 namen 192 patiënten deel en hierin werden ambrisentan 2,5 mg en 5 mg met placebo vergeleken. In beide onderzoeken werd ambrisentan toegevoegd aan de ondersteunende en overige medicatie van de patiënten; dit kan een combinatie van digoxine, anticoagulantia, diuretica, zuurstof en vasodilatoren (calciumkanaalblockers, ACE-remmers) zijn geweest. De deelnemende patiënten hadden een IPAH of een PAH geassocieerd met een bindweefselandoening (PAH-CTD). De meerderheid van de patiënten had symptomen die vielen binnen de functionele klassen II (38,4%) of III (55,0%) van de WHO. Patiënten met pre-existente leverziekte (cirrose of klinisch significant verhoogde aminotransferases) en patiënten die andere specifieke therapie voor PAH kregen (bijv. prostanoiden) waren uitgesloten. Hemodynamische parameters werden in deze onderzoeken niet beoordeeld.

Het primaire eindpunt gedefinieerd voor de fase 3 onderzoeken was een verbetering in de inspanningscapaciteit beoordeeld aan de hand van de verandering vanaf de startwaarde na een wandelafstand binnen 6 minuten (6MWA) na 12 weken. In beide onderzoeken resulteerde de

42

behandeling met ambrisentan in een significante verbetering in de 6MWA bij elke dosering ambrisentan.

De placebo-gecorrigeerde verbetering van de gemiddelde 6MWA in week 12 was, vergeleken met de uitgangswaarde, 30,6 meter (95% BI: 2,9 tot 58,3 meter; $p = 0,008$) en 59,4 meter (95% BI: 29,6 tot 89,3 meter; $p < 0,001$) voor de 5 mg groep in respectievelijk ARIES-1 en -2. De placebo-gecorrigeerde verbetering van de gemiddelde 6MWA in week 12 voor patiënten in de 10 mg groep in ARIES-1 was 51,4 meter (95% BI: 26,6 tot 76,2 meter; $p < 0,001$).

Er werd een van tevoren gespecificeerde, gecombineerde analyse van de fase 3 studies (ARIES-C) uitgevoerd. De placebo-gecorrigeerde gemiddelde verbetering voor 6MWA was 44,6 meter (95% BI: 24,3 tot 64,9 meter; $p < 0,0001$) voor de 5 mg dosering, en 52,5 meter (95% BI: 28,8 tot 76,2 meter; $p < 0,0001$) voor de 10 mg dosering.

In ARIES-2 leidde de behandeling met ambrisentan (gecombineerde doseringsgroep) tot een aanzienlijk uitstel van het tijdstip van klinische regressie van PAH in vergelijking met placebo ($p < 0,001$); het relatief risico vertoonde een reductie van 80% (95% BI: 47% tot 92%). De meting betrof: overlijden, longtransplantatie, ziekenhuisopname voor PAH, atrium septostomie, toevoegen van andere geneesmiddelen voor PAH en vroegtijdige stopcriteria. Er werd op de fysieke functioneringsschaal van het SF-36 gezondheidsonderzoek een statistisch significante toename ($3,41 \pm 6,96$) waargenomen voor de gecombineerde doseringsgroep vergeleken met placebo ($-0,20 \pm 8,14$, $p = 0,005$).

De behandeling met ambrisentan leidde tot een statistisch significante verbetering in de Borg Dyspnoe Index (BDI) in week 12 (placebo-gecorrigeerde BDI van $-1,1$ (95% BI: $-1,8$ tot $-0,4$; $p = 0,019$; gecombineerde doseringsgroep)).

Langetermijngegevens

Patiënten die deelnamen aan de ARIES 1 en 2 waren ook geschikt voor deelname aan een langdurig open-label extensieonderzoek ARIES E ($n = 383$). De gecombineerde gemiddelde blootstelling bedroeg ongeveer 145 ± 80 weken en de maximale blootstelling bedroeg ongeveer 295 weken. De belangrijkste primaire eindpunten van dit onderzoek waren de incidentie en de ernst van de bijwerkingen geassocieerd met langdurige blootstelling aan ambrisentan, waaronder serum LFT's. De veiligheidsbevindingen die zijn waargenomen na langdurige blootstelling aan ambrisentan in dit onderzoek waren over het algemeen consistent met de bevindingen van de 12 weken durende placebogecontroleerde onderzoeken.

De waargenomen waarschijnlijkheid van overleving van personen die ambrisentan kregen (gecombineerde ambrisentan-doseringsgroep) na 1, 2 en 3 jaar bedroeg respectievelijk 93%, 85% en 79%.

In een open label onderzoek (AMB222) is ambrisentan bestudeerd bij 36 patiënten om de incidentie te evalueren van toegenomen serum-aminotransferaseconcentraties bij patiënten die al eerder met een andere ERA-therapie waren gestopt vanwege abnormale aminotransferasen. Tijdens een gemiddelde behandelduur van 53 weken met ambrisentan, had geen van de deelnemende patiënten een bevestigde serum-ALT $> 3 \times \text{BGN}$ die een permanent staken van de behandeling vereiste. Bij vijftig procent van de patiënten was in deze periode de dosering verhoogd van 5 mg naar 10 mg ambrisentan.

De cumulatieve incidentie van abnormale serum-aminotransferase $> 3 \times \text{BGN}$ in alle fase II en fase III onderzoeken (inclusief respectievelijke open label extensies) bedroeg 17 van de 483 patiënten met een gemiddelde blootstellingsduur van 79,5 weken. Dit betekent dat het zich 2,3 maal voordoet per 100 patiëntenjaren blootstelling aan ambrisentan. In het ARIES- E open-label langetermijn extensie-onderzoek was het twee-jaars risico op het ontwikkelen van serumaminotransferaseverhogingen $> 3 \times \text{ULN}$ bij patiënten die behandeld werden met ambrisentan 3,9%.

Andere klinische informatie

Er werd een verbetering in hemodynamische parameters waargenomen bij PAH-patiënten na 12 weken behandeling (n=29) in een fase II onderzoek (AMB220). De behandeling met ambrisentan resulteerde in een toename in gemiddelde cardiale index, een afname in de gemiddelde pulmonale arteriële druk en een afname in de gemiddelde pulmonale vasculaire weerstand.

Tijdens behandeling met ambrisentan zijn afnames in systolische en diastolische bloeddruk gemeld. In placebogecontroleerde klinische onderzoeken met een duur van 12 weken bedroegen de afnames in systolische en diastolische bloeddruk van baseline tot einde van de behandeling respectievelijk 3 mmHg en 4,2 mmHg. De gemiddelde afname in systolische en diastolische bloeddruk hield aan tot 4 jaar behandeling met ambrisentan in het langetermijn open-label ARIES E-onderzoek.

Er zijn geen klinisch belangrijke effecten op de farmacokinetiek van ambrisentan of sildenafil waargenomen tijdens een geneesmiddel-geneesmiddel interactie-onderzoek bij gezonde vrijwilligers, en de combinatie werd goed verdragen. Het aantal patiënten dat gelijktijdig ambrisentan en sildenafil kreeg in de onderzoeken ARIES-E en AMB222, bedroeg respectievelijk 22 patiënten (5,7%) en 17 patiënten (47%). Additioneel traden er bij deze patiënten geen bijwerkingen op.

Klinische werkzaamheid in combinatie met tadalafil

Er werd een multicenter, dubbelblind, gebeurtenisgestuurd fase 3-uitkomstenonderzoek met een werkzaam vergelijkingsmiddel (AMB112565/AMBITION) uitgevoerd om de werkzaamheid te beoordelen van een startcombinatie van ambrisentan en tadalafil versus monotherapie met of alleen ambrisentan of alleen tadalafil. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 500 niet eerder behandelde PAH-patiënten, respectievelijk gerandomiseerd 2:1:1. Geen enkele patiënt kreeg alleen placebo. De primaire analyse betrof de combinatiegroep versus de gepoolde monotherapiegroepen. Er werden eveneens ondersteunende vergelijkingen van de combinatietherapiegroep versus de individuele monotherapiegroepen gemaakt. Patiënten met significante anemie, vochtretentie of zeldzame retinaziektes werden uitgesloten, zoals beschreven in de criteria die de onderzoekers hanteerden. Patiënten met ALT- en AST- waarden $>2 \times$ BGN bij baseline werden eveneens uitgesloten van deelname.

Bij de baseline was 96% van de patiënten niet eerder met enige PAH-specifieke behandeling behandeld, en de mediane tijd van diagnose tot deelname aan het onderzoek bedroeg 22 dagen. Patiënten begonnen met 5 mg ambrisentan en 20 mg tadalafil en werden getitreerd tot 40 mg tadalafil in week 4 en 10 mg ambrisentan in week 8, tenzij er problemen met de verdraagbaarheid waren. De mediane dubbelblinde behandelduur voor combinatietherapie was meer dan 1,5 jaar.

Het primaire eindpunt was de tijd totdat voor het eerst een gebeurtenis van klinisch falen optrad, gedefinieerd als:

- overlijden of
- ziekenhuisopname vanwege verergering van de PAH
- ziekteprogressie
- onbevredigende lange-termijn klinische respons

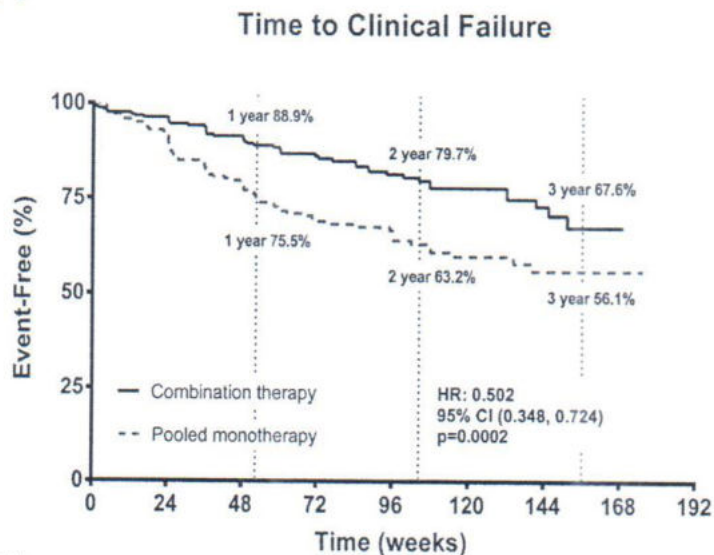
De gemiddelde leeftijd van alle patiënten was 54 jaar (SD 15; variërend van 18-75 jaar oud). Bij baseline hadden patiënten WHO FC II (31%) en FC III (69%). Idiopathische of erfelijke PAH was de meest vaak voorkomende ziekteoorzaak in de onderzoekspopulatie (56%), gevolgd door PAH veroorzaakt door bindweefselaandoeningen (37%), PAH geassocieerd met geneesmiddelen en toxinen (3%), gecorrigeerde eenvoudige congenitale hartziekte (2%) en hiv (2%). Patiënten met WHO FC klassen II en III hadden een gemiddelde baseline 6 MWD van 353 meter.

Uitkomst eindpunten

Een behandeling met combinatietherapie resulteerde in een risicoreductie van 50% (hazard ratio [HR] 0,502; 95% BI: 0,348 tot 0,724; $p=0,0002$) van het samengestelde eindpunt voor klinisch falen tot het afsluitende beoordelingsbezoek bij vergelijking met de gepoolde monotherapiegroep [Figuur 1 en

Tabel 1]. Het behandel­effect werd gedreven door een 63% reductie in ziekenhuisopnamen bij combinatietherapie, was vroeg vastgesteld en werd gehandhaafd. De werkzaamheid van de combinatietherapie betreffende het primaire eindpunt was consistent in de vergelijking met individuele monotherapie en binnen de subgroepen van leeftijd, etnische origine, geografische regio, ziekte­oorzaak (IPAH/hPAH en PAH-CTD). Het effect was significant voor patiënten met zowel FC II als FC III.

Figuur 1



Number at risk:

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

Tabel 1

	Ambrisentan + Tadalafil (N=253)	Gepoolde monotherapie (N=247)	Ambrisentan monotherapie (N=126)	Tadalafil monotherapie (N=121)
Tijd tot Eerste Gebeurtenis van Klinisch Falen (beoordeeld)				
Klinisch falen, aant. (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34%)	34 (28%)
Hazard ratio (95% BI)		0,502 (0,348, 0,724)	0,477 (0,314, 0,723)	0,528 (0,338, 0,827)
P-waarde, Log-rank toets		0,0002	0,0004	0,0045
Component als Eerste Gebeurtenis van Klinisch Falen (beoordeeld)				
Overlijden (alle oorzaken)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2%)	6 (5%)
Ziekenhuisopname voor verergering PAH	10 (4%)	30 (12%)	18 (14%)	12 (10%)
Ziekteprogressie	10 (4%)	16 (6%)	12 (10%)	4 (3%)
Onbevredigende lange-termijn klinische respons	17 (7%)	23 (9%)	11 (9%)	12 (10%)
Tijd tot Eerste Ziekenhuisopname voor Verergering van PAH (beoordeeld)				

Eerste ziekenhuisopname, aant. (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Hazard ratio (95% BI)		0,372	0,323	0,442
P-waarde, Log-rank toets		0,0002	<0,0001	0,0124

Secundaire eindpunten

Secundaire eindpunten zijn getoetst:

Tabel 2

Secundaire eindpunten (verandering vanaf baseline tot week 24)	Ambrisentan + Tadalafil	Gepoolde monotherapie	Verskil en Betrouwbaarheid interval	p-waarde
NT-proBNP (% reductie)	-67,2	-50,4	% verschil -33,8; 95% BI: -44,8 -20,7	p<0,0001
% personen dat een bevredigende klinische respons vertoonde bij week 24	39	29	Odds ratio 1,56; 95% BI: 1,05, 2,32	p=0,026
6MWD (meters, mediane verandering)	49,0	23,8	22,75 m; 95% BI: 12,00 33,50	p<0,0001

Idiopathische pulmonale fibrose

Er is een onderzoek uitgevoerd bij 492 patiënten met idiopathische pulmonale fibrose (IPF) (ambrisentan N=329, placebo N=163), van wie 11% secundaire pulmonale hypertensie (WHO-groep 3) had. Dit onderzoek werd voortijdig stopgezet toen bleek dat het primaire eindpunt voor werkzaamheid niet bereikt kon worden (ARTEMIS-IPV-onderzoek). In de ambrisentangroep deden zich 90 gevallen (27%) van IPF-progressie (waaronder ziekenhuisopname als gevolg van ademhalingsproblemen) of overlijden voor, ten opzichte van 28 gevallen (17%) in de placebogroep. Daarom is ambrisentan gecontra-indiceerd bij patiënten met IPF met of zonder secundaire pulmonale hypertensie (zie rubriek 4.3).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij mensen wordt ambrisentan snel geabsorbeerd. Na orale toediening treden de maximale plasmaconcentraties (C_{max}) van ambrisentan in het algemeen na ongeveer 1,5 uur op, zowel met als zonder voedsel. C_{max} en het oppervlak onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) nemen proportioneel toe met de dosering in het gehele therapeutische doseringsgebied. De steady state wordt over het algemeen bereikt na vier dagen herhaalde toediening.

Een onderzoek naar het effect van voedsel, waarbij de toediening van ambrisentan aan gezonde vrijwilligers in vastende toestand werd vergeleken met toediening na een maaltijd met hoog vetgehalte, liet zien dat de C_{max} met 12 % was afgenomen terwijl de AUC onveranderd bleef. Deze afname in piekconcentratie is niet klinisch significant, vandaar dat ambrisentan met of zonder voedsel ingenomen kan worden.

Distributie

Ambrisentan heeft een hoge plasma-eiwitbinding. De *in vitro* plasma-eiwitbinding van ambrisentan was gemiddeld 98,8% en niet afhankelijk van de concentratie in het doseringsgebied van 0,2-20 microgram/ml. Ambrisentan wordt voornamelijk gebonden aan albumine (96,5%) en in mindere mate aan alfa1-zuur glycoproteïne.

De distributie van ambrisentan in de rode bloedcellen is laag, met een gemiddelde bloed:plasmaratio van respectievelijk 0,57 en 0,61 bij mannen en vrouwen.

Biotransformatie

Ambrisentan is een non-sulfonamide (propionzuur) ERA.

Ambrisentan wordt geglycuronideerd via diverse UGT-isoenzymen (UGT1A9S, UGT2B7S en UGT1A3S) om ambrisentan glucuronide (13%) te vormen. Ambrisentan ondergaat ook oxidatieve omzetting, hoofdzakelijk door CYP3A4 en in mindere mate door CYP3A5 en CYP2C19 om 4-hydroxymethyl ambrisentan (21%) te vormen, dat verder wordt geglycuronideerd tot 4-hydroxymethyl ambrisentanglucuronide (5%). De bindingsaffiniteit van 4-hydroxymethyl ambrisentan aan de menselijke endothelinereceptor is een factor 65 kleiner dan ambrisentan. Vandaar dat bij concentraties die in het plasma worden waargenomen (ongeveer 4% gerelateerd aan het oorspronkelijke ambrisentan) van 4- hydroxymethyl ambrisentan niet wordt verwacht dat het bijdraagt aan de farmacologische activiteit van ambrisentan.

In vitro gegevens wijzen erop dat ambrisentan bij 300 µM resulteerde in minder dan 50% remming van UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (tot 30%) of van cytochroom P450- enzymen 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4 (tot 25%). *In vitro* heeft ambrisentan geen remmend effect op menselijke transporteurs zoals Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 en NTCP in klinisch relevante concentraties. Bovendien induceerde ambrisentan geen MRP2-, Pgp- of BSEP- eiwitexpressie in rattenhepatocyten. Alles bij elkaar genomen wijzen de *in vitro* gegevens erop dat ambrisentan in klinisch relevante concentraties (plasma- C_{max} tot 3,2 µM) waarschijnlijk geen effect zal hebben op UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 of cytochroom-P450-enzymen 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 of transport via BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 of NTCP.

De effecten van steady state ambrisentan (10 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van een enkelvoudige dosering warfarine (25 mg), gemeten in PT en INR, zijn onderzocht bij 20 gezonde vrijwilligers. Ambrisentan had geen enkel klinisch significant effect op de farmacokinetiek of de farmacodynamiek van warfarine. Gelijktijdige toediening met warfarine had evenmin effect op de farmacokinetiek van ambrisentan (zie rubriek 4.5).

Het effect van een zevendaagse dosering sildenafil (20 mg driemaal daags) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosering ambrisentan en het effect van een zevendaagse dosering ambrisentan (10 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek op een enkelvoudige dosering van sildenafil zijn onderzocht bij 19 gezonde vrijwilligers. Met uitzondering van een 13% toename in de sildenafil C_{max} na gelijktijdige toediening met ambrisentan waren er geen veranderingen in de farmacokinetische parameters van de sildenafil, N-desmethyl-sildenafil en ambrisentan. Deze geringe toename van de sildenafil C_{max} wordt niet als klinisch relevant beschouwd (zie rubriek 4.5).

De effecten van steady state ambrisentan (10 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosering tadalafil en de effecten van steady state tadalafil (40 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosering ambrisentan zijn onderzocht bij 23 gezonde vrijwilligers. Ambrisentan had geen enkel klinisch significant effect op de farmacokinetiek van tadalafil. Gelijktijdige toediening met tadalafil had evenmin effect op de farmacokinetiek van ambrisentan (zie rubriek 4.5).

De effecten van herhaalde dosering van ketoconazol (400 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosering van 10 mg ambrisentan zijn onderzocht bij 16 gezonde vrijwilligers. Blootstelling aan ambrisentan zoals gemeten via de $AUC_{(0-inf)}$ en C_{max} waren respectievelijk met 35% en 20% toegenomen. Deze verandering in blootstelling is waarschijnlijk niet van enig klinisch belang, vandaar dat ambrisentan gelijk met ketoconazol toegediend mag worden.

De effecten van herhaalde doseringen ciclosporine A (100-150 mg tweemaal daags) op de steady state farmacokinetiek van ambrisentan (5 mg eenmaal daags) en de effecten van de herhaalde doseringen ambrisentan (5 mg eenmaal daags) op de steady state farmacokinetiek van ciclosporine A (100-150 mg tweemaal daags) zijn onderzocht bij gezonde vrijwilligers. De C_{max} en de $AUC_{(0-t)}$ van ambrisentan namen toe (met respectievelijk 48% en 121%) in de combinatie met herhaalde doseringen ciclosporine A. Gebaseerd op deze veranderingen dient de dosering ambrisentan tot 5 mg eenmaal daags te worden beperkt als het in combinatie met ciclosporine A wordt toegediend (zie rubriek 4.2). Herhaalde doseringen ambrisentan hadden echter geen klinisch relevant effect op de ciclosporine A blootstelling, en een doseringsaanpassing van ciclosporine A is niet gerechtvaardigd.

De effecten van een acute en een herhaalde dosering rifampicine (600 mg eenmaal daags) op de steady state farmacokinetiek van ambrisentan (10 mg eenmaal daags) zijn bestudeerd bij gezonde vrijwilligers. Na de startdoseringen rifampicine werd een voorbijgaande toename in ambrisentan $AUC_{(0-\tau)}$ (respectievelijk 121% en 116% na eerste en tweede doses rifampicine) waargenomen, waarschijnlijk als gevolg van door rifampicine gemedieerde OATP-inhibitie. Er was echter vanaf dag 8 geen klinisch relevant effect op de ambrisentanblootstelling na toediening van meerdere doses rifampicine. Patiënten die een behandeling met ambrisentan ondergaan moeten nauwkeurig gecontroleerd worden als ze starten met een behandeling met rifampicine (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

De effecten van een herhaalde dosering ambrisentan (10 mg) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosering digoxine zijn onderzocht bij 15 gezonde vrijwilligers. Meervoudig doseren van ambrisentan resulteerde in een kleine toename van digoxine wat betreft AUC_{0-last} , de trough concentraties en een 29% toename in de digoxine C_{max} . De toename in de blootstelling aan digoxine bij meervoudige doseringen van ambrisentan werd niet als klinisch relevant beschouwd en rechtvaardigt geen aanpassing van de dosis digoxine (zie rubriek 4.5).

De effecten van 12 dagen doseren met ambrisentan (10 mg eenmaal daags) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosering van een oraal anticonceptivum dat ethinylestradiol (35 µg) en norethindron (1 mg) bevat, zijn onderzocht bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers. De C_{max} en $AUC_{(0-\infty)}$ waren voor ethinylestradiol enigszins afgenomen (met respectievelijk 8% en 4%) en voor norethindron enigszins toegenomen (met respectievelijk 13% en 14%). Deze veranderingen in blootstelling aan ethinylestradiol of norethindron waren klein en het is niet waarschijnlijk dat ze klinisch significant zullen zijn (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

Ambrisentan en zijn metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden in de gal na metabolisme door de lever en/of metabolisme buiten de lever om. Ongeveer 22% van een oraal toegediende dosis wordt in de urine teruggevonden met 3,3% onveranderd ambrisentan. De plasma-eliminatie halfwaardetijd bij mensen varieert van 13,6 tot 16,5 uur.

Speciale patiëntengroepen

Gebaseerd op de resultaten van een populatie-farmacokinetiekanalyse bij gezonde vrijwilligers en patiënten met PAH bleek de farmacokinetiek van ambrisentan niet significant beïnvloed te worden door geslacht of leeftijd (zie rubriek 4.2).

Verminderde nierfunctie

Ambrisentan wordt niet significant door de nieren gemetaboliseerd of uitgescheiden (excretie). In een populatie-farmacokinetiekanalyse bleek de creatinineklaring een statistisch significante covariant te zijn, die de orale klaring van ambrisentan beïnvloedde. De grootte van de afname in orale klaring is bescheiden (20-40%) bij patiënten met matig verminderde nierfunctie en is daarom waarschijnlijk niet van enig klinisch belang. Het moet echter met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Verminderde leverfunctie

De belangrijkste metaboliseroutes van ambrisentan zijn glucuronidatie en oxidatie met de daarop volgende eliminatie in de gal; vandaar dat bij een verminderde leverfunctie verwacht zou kunnen worden dat de blootstelling (C_{max} en AUC) van ambrisentan verhoogd zal zijn. In een populatie-farmacokinetiekanalyse bleek de orale klaring afgenomen te zijn als functie van de toegenomen bilirubinespiegels. De omvang van het effect van bilirubine is echter bescheiden (vergeleken met de typische patiënten met een bilirubine van 0,6 mg/dl zal een patiënt met een verhoogd bilirubine van 4,5 mg/dl ongeveer 30% lagere orale klaring van ambrisentan hebben). De farmacokinetiek van ambrisentan is niet onderzocht bij patiënten met een afgenomen leverfunctie (met of zonder cirrose). Daarom moet niet met ambrisentan gestart worden bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie, of met klinisch significant verhoogde leveraminotransferasen ($>3 \times BGN$) (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Door het primaire farmacologische klasse-effect kan een hoge enkelvoudige dosis ambrisentan (bijv. een overdosering) de arteriële druk verlagen met de potentie om hypotensie en symptomen gerelateerd aan vaatverwijding te veroorzaken.

Ambrisentan bleek geen remmer te zijn van het galzuurtransport en het produceert geen zichtbare hepatotoxiciteit.

Ontstekingen en veranderingen van het epitheel in de neusholte zijn waargenomen na chronische toediening aan knaagdieren in blootstellingsniveaus onder de therapeutische niveaus die worden bereikt bij mensen. Bovendien zijn kleine ontstekingsreacties waargenomen na chronische toediening van hoge doseringen ambrisentan bij honden met blootstellingen van meer dan 20 maal hoger dan waargenomen bij patiënten.

Neusbeenhyperplasie van het zeefbeen in de neusschelp is waargenomen in de neusholte van ratten behandeld met ambrisentan bij een blootstelling van het drievoud van de klinische AUC. Neusbeenhyperplasie werd niet waargenomen met ambrisentan bij muizen of honden. Bij de rat is hyperplasie van de neusschelp een bekende respons van nasale inflammatie, gebaseerd op ervaring met andere stoffen.

Ambrisentan bleek clastogeen te zijn bij testen van hoge doseringen in zoogdiercellen *in vitro*. Er kon bij bacteriën en in twee *in vivo* onderzoeken bij knaagdieren geen bewijs worden gevonden dat ambrisentan mutagene of genotoxische effecten had.

Er was geen bewijs voor carcinogeen potentieel in twee jaar durende onderzoeken met orale toediening bij ratten en muizen. Er was bij mannelijke ratten alleen bij de hoogste dosering een kleine toename in fibro-adenomen van de melkklieren, een goedaardige tumor. Systemische blootstelling aan ambrisentan bij mannelijke ratten bij deze dosis (gebaseerd op steady-state AUC) was zes keer hoger dan de klinische dosis die wordt bereikt met 10 mg per dag.

Tubulaire atrofie van de testes, in sommige gevallen in verband gebracht met aspermie, is waargenomen bij herhaalde orale dosis toxiciteits- en fertiliteitsonderzoeken bij mannelijke ratten en muizen zonder veiligheidsmarge. De testiculaire veranderingen waren niet volledig genezen gedurende de beoordeelde dosisvrije periodes. Er werden echter geen veranderingen van de testes waargenomen

in onderzoeken bij honden met een maximale duur van 39 weken bij een blootstelling die het 35-voudige bedroeg van die gezien is bij mensen, gebaseerd op AUC. Bij mannelijke ratten is er geen effect van ambrisentan op de bewegelijkheid van het sperma waargenomen bij alle geteste doseringen (tot 300 mg/kg/dag). Een kleine afname (<10%) in het percentage morfologisch normale spermatozoïden werd gezien bij 300 mg/kg/dag, maar niet bij 100 mg/kg/dag (>9-maal de klinische blootstelling bij 10 mg/dag). Het effect van ambrisentan op de mannelijke vruchtbaarheid bij mensen is niet bekend.

Er is aangetoond dat ambrisentan teratogeen is bij ratten en konijnen. Bij alle geteste doseringen werden afwijkingen aan de onderkaak, de tong en/of het verhemelte waargenomen. Bovendien werd in het onderzoek bij ratten een toegenomen incidentie waargenomen van interventriculaire septumdefecten, afwijkingen in de lichaamsvaten, afwijkingen van de schildklier en thymus, ossificatie van het basisfenoïdbeen, en het voorkomen van de navelstrengader aan de linker kant van de urineblaas in plaats van aan de rechter kant. Teratogeniciteit is een klasse-effect van ERA's.

Toediening van ambrisentan aan vrouwelijke ratten in de periode van het derde semester van de zwangerschap tot borstvoeding veroorzaakte bijwerkingen op moedergedrag, verminderde overleving van jongen en verslechtering van het voortplantingsvermogen van de jongen (met waarneming van kleine testes bij obductie) bij blootstelling aan 3-maal de AUC van de maximaal aanbevolen menselijke dosis.

Bij jonge ratten die eenmaal daags oraal ambrisentan toegediend kregen tijdens de postnatale dag 7 tot 26, 36 of 62, trad een daling van het hersengewicht (-3% tot -8%) zonder morfologische of neurologische gedragsveranderingen op nadat ademhalingsgeluiden, apneu en hypoxie werden waargenomen. Deze effecten traden op bij blootstellingen van ongeveer 1,8 tot 7 maal de blootstelling bij kinderen bij 10 mg (leeftijd 9 tot 15 jaar), op basis van de AUC. De klinische relevantie van deze bevinding voor de pediatrische populatie is niet volledig begrepen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Croscarmellose natrium
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Polyvinylalcohol, deels gehydrolyseerd
Titaandioxide (E171)
Talk
Macrogol
Lecithine (soja) (E322)
Allura rood AC (E129)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium-aluminium blisterverpakkingen
Verpakkingsgrootten met eenheidsdosisblisterverpakkingen van 10x1 en 30x1 filmomhulde tabletten.

PVC/PVdC/Aluminium blisterverpakkingen.
Verpakkingsgrootten met eenheidsdosisblisterverpakkingen van 10x1 en 30x1 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ambrisentan Accord 5 mg, filmomhulde tabletten RVG 123165
Ambrisentan Accord 10 mg, filmomhulde tabletten RVG 123166

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 november 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

КОПІЯ ВІРНА
Положаєнко І.І. 