

Ambrisentan İçeren Film Tabletler DOKTORLARA YÖNELİK BİLGİLER

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları bildirmeleri beklenmektedir. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır. Herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr, tel: 0312 218 30 00, 0800 314 00 08, faks: 0312 218 35 99) bildirmeniz gerekmektedir.

İÇERİK

Giriş	3
Hastalara yönelik eğitim materyali	4
Teratojenisite	5
Karaciğer fonksiyonları	11
Hemoglobin konsantrasyonu	13
İdiyopatik Pulmoner Fibroz	15
Ek güvenlilik bilgisi	16
Doktorlara yönelik reçete öncesi kontrol listesi	18

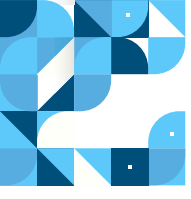
GİRİŞ

Lütfen ambrisentan reçete etmeye başlamadan önce **Kısa Ürün Bilgisi'nin hepsini okuyunuz.** Bu kılavuz sadece ambrisentan ile ilgili en önemli bilgilerin bir özetini içermektedir.

Ambrisentan ağız yoluyla alındığında etkili olan, Endotelin A (ET_A) reseptörü için seçici bir endotelin reseptör antagonistidir (ERA).¹

Ambrisentan, WHO fonksiyonel sınıf II ve III pulmoner arteriyel hipertansiyonlu (PAH) erişkin hastaların tedavisinde, kombinasyon tedavisi dahil, endikedir. İdiyopatik PAH (IPAH) ve bağ doku hastalığı ile ilişkili PAH'ta etkililiği gösterilmiştir.

Tedavinin, sadece PAH tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılması gerekir.¹



HASTALARA YÖNELİK EĞİTİM MATERYALİ

- Hastalara ilk kez ambrisentan reçete edildiğinde, onlara vermeniz gerekenler aşağıda listelenmiştir:
 - Ambrisentanın kullanımıyla ilgili bilgi ve öğütler içeren 'Ambrisentan İçeren Film Tablet Reçete Edilen Hastalar için Bilgiler' kitapçığı. Bu kitapçıkta ayrıca hastaların randevularını, kan testi sonuçlarını ve gerekirse gebelik testi sonuçlarını kaydedebilecekleri, önerilen kılavuzlara uygun bir şekilde testlerini yaptırmaya devam etmelerini sağlamaya yardımcı olacak boş alanlar bulunmaktadır.
 - Kitapçıkta hekimin ve diğer temas kurulacak kişilerin bilgilerini kaydedecek boşluklar bulunmaktadır. Kitapçığı hastaya vermeden önce lütfen bu kısımları doldurunuz.
 - Kitapçıkta ayrıca hastanın başlangıçtaki test bulgularının kaydedileceği boş alanlar da vardır.
 - Ambrisentan alan ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların erkek partnerleri için de bir kart vardır. Bu kartı da erkek partnere veriniz.

Önemli Risk Bilgileri TERATOJENİSİTE

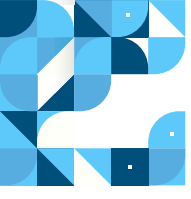
! Yapılan hayvan çalışmaları ambrisentanın teratojenik olduğunu göstermiştir. İnsanlarda teratojenik olup olmadığına dair bulgu yoktur, bu nedenle [gebelikte ve süt emziren kadınlarda kontrendikedir](#).

[Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar](#)

Bu durum oligomenoresi olan kadınlar, perimenopozal dönemdeki kadınlar ve regl olmaya yeni başlamış olan genç kadınları da (her ne kadar 18 yaşın altındaki hastalarda ambrisentan kullanılmıyor olsa da) kapsar.

Bir kadının, çocuk doğurma potansiyeli bulunmayan grupta değerlendirilebilmesi için, aşağıdaki kriterlerden en az birini karşılaması gereklidir:

- En az 50 yaşında olmak ve en az 1 yıldır doğal olarak adet görmemek (kanser tedavisi sonrasında adet görmeme çocuk doğurma potansiyelini ortadan kaldırmaz)
- Uzman bir jinekolog tarafından teyit edilen prematür over yetmezliği
- Kısırlığa neden olan diğer belgelenmiş overler, tüpler veya uterus fonksiyon bozukluğu
- Geçirilmiş çift-tarafli salpingo-ooforektomi veya histerektomi
- XY genotipi, Turner sendromu veya uterus agenezisi



Önemli Risk Bilgileri TERATOJENİSİTE

Bir hastanın çocuk doğurma potansiyeli konusunda veya bu hastaya hangi doğum kontrol ilacını önereceğiniz konusunda **herhangi bir şüphenez olduğu takdirde**, bir jinekologdan **uzman görüşünü almaya çalışınız**.

Ambrisentan içeren film tabletler, çocuk doğurma potansiyeline sahip ve güvenilir bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmayan kadınlarda kontrendikedir.

! **Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar aşağıdaki belirtilen durumlar haricinde ambrisentan almaya başlamamalıdır:**

- Güvenilir bir doğum kontrol yöntemi kullanıyorsa (gebelikten korunmak için hastaların 2 ayrı birbirini tamamlayan doğum kontrol yöntemini kullanmaları tercih edilir, örn.: ikili bariyer yöntemi, birinin yanında bir başka yöntem)
- Tedaviye başladıktan sonraki üç gün içinde yapılmış negatif gebelik testinin varlığı.

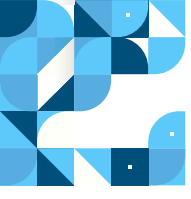
Bu kadınlara ambrisentan alırlarken ve tedavi bittikten sonraki izleyen **dördüncü haftaya** kadar **her ay gebelik testi** yaptırmaları önerilmektedir.

! **Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara özellikle güvenilir doğum kontrol yöntemleri ve gebelikten korunmanın önemi konusunda **tavsiyede bulunmak** önemlidir. Hastaların birbirini tamamlayan iki doğum kontrolü yöntemini, örneğin, çifte korunma yönteminin yanında bir diğer yöntem daha kullanmaları tercih edilir.¹**

Önemli Risk Bilgileri TERATOJENİSİTE

! Aşağıdaki yöntemler genellikle etkili doğum kontrol yöntemleri olarak kabul edilmektedirler (yani, uygun durumlarda ürün kullanma talimatına uygun olarak sürekli ve doğru bir şekilde kullanıldıklarında yılda %1 'in altında bir başarısızlık oranına sahiptirler):

- Kombine veya tek başına progesteron şeklinde ağız yoluyla alınan doğum kontrol hapı
- İnjesiyon yapılabilen progesteron
- Etonogestrol veya levonorgestrel implantlar
- Östrojenik vajinal halka
- Perkütan kontraseptif yamalar
- Ürün prospektüsünde belirtildiği şekilde %1 'in altında bir başarısızlık oranına sahip olan rahim içi araç (RİA) veya rahim içi sistem (RİS).
- Erkek partnerin kısırlaştırılması (azoospermi dökümantasyonu olan vazektomi)
- Çifte korunma yöntemi: vajinal spermatisid ajanlı (köpük/jel/film/fitil) ya da ajansız erkek prezervatifiyle birlikte kadın diyaframı
- Kadının tercihi ile normal yaşam biçimi haline gelmişse penis vajina cinsel birleşmesinden sakınma.



Önemli Risk Bilgileri TERATOJENİSİTE

- ! Tedavi sırasında, güvenilir doğum kontrolünün **önemini düzenli olarak tekrarlayıp**, doğum kontrol uygulamalarını gözden geçiriniz.
- ! **Ambrisentan alan bir kadın, kullandığı doğum kontrol yöntemini değiştirmek veya bırakmak durumunda kaldığında:**
 - Aldığı doğum kontrol yöntemini reçete eden doktoruna ambrisentan aldığını söylemelidir.
 - Ambrisentanı reçete eden doktoruna doğum kontrol yönteminde yaptığı her tür değişikliği söylemelidir.

Önemli Risk Bilgileri TERATOJENİSİTE

! Ambrisentan alan kadınlara, fetusa zarar verme riski konusunda bilgi verilmelidir.

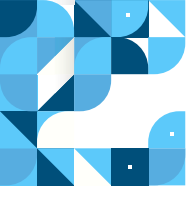
! Bir kadın ambrisentan kullanırken hamile kaldığı takdirde:

- PAH için alternatif tedaviye geçilmelidir.
- Hamileliği devam ettiği takdirde, değerlendirme ve tavsiyeler konusunda bir kadın doğum uzmanına sevk edilmelidir.

! **Hamile olabileceklerini düşünen hastalar** mümkün olduğunca çabuk doktorlarıyla görüşmeye yönlendirilmelidir. Mümkün olduğunca çabuk bir gebelik testi yapılmalıdır.

Lütfen tüm gebelik oluşumlarını ve gebelik sonucunu telefon veya e-posta yoluyla bildiriniz. Buna tedaviden sonraki 1 ay içerisinde tespit edilen olgular dahildir. Lütfen **iletişim bilgileri için 12. sayfanın alt tarafındaki kutuya bakınız.**

! Çocuk doğurma potansiyeli olan kadın hastalara partnerlerine vermek üzere **“Ambrisentan İçeren Film Tablet Kullanan Kadınların Erkek Partnerlerine Yönelik Bilgi Kartı”** adlı kartı veriniz.



Önemli Risk Bilgileri TERATOJENİSİTE

Erkek fertilitesi

Hayvanlarla yapılan çalışmalarda testiküler tübüler atrofi ve doğurganlıkta azalma uzun süreli ambrisentan kullanımına bağlanmıştır.

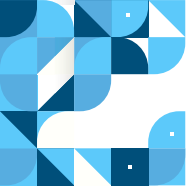
Erkek hastalar bu bulgulardan haberdar edilmelidir. Ambrisentanın insanlarda testiküler fonksiyonu ve erkek fertilitesi üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Klinik çalışmalarda ambrisentanın kronik kullanımı plazma testosteron seviyelerinde değişikliğe neden olmamıştır. Özellikle gelecekte fertilité üzerindeki bir potansiyel endişe duyan erkek hastalar, bir semen örneği saklamak isteyebilir.

KARACİĞER FONKSİYONU

Ambrisentan şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (siroz olsun ya da olmasın) kontrendikedir.¹

Karaciğer fonksiyonu anormallikleri PAH'la ilişkilendirilmiştir. Ambrisentan tedavisi ile, potansiyel olarak tedaviyle ilişkili olan ve altta yatan otoimmün hepatitin alevlenmesini de içeren otoimmün hepatit, hepatik hasar ve hepatik enzimlerde yükselme şeklinde olgular gözlenmiştir. Ambrisentan almaya başlamadan önce hastaların hepatik aminotransferaz (alanin aminotransferaz [ALT] ve aspartat aminotransferaz [AST]) seviyeleri değerlendirilmelidir.¹

- ! ALT ve AST değerlerinin **aylık olarak** takip edilmesi önerilir. Ayrıca **tüm hastaların** karaciğer hasarına işaret eden belirti ve bulgular açısından **klirik olarak da takip edilmesi** gereklidir.
- ! **Hastaları** aylık takibin önemi ve karaciğer hasarının olası belirti ve bulguları konusunda bilgilendiriniz.
- ! **Kontrendike olması nedeniyle**, aşağıda belirtilen hasta gruplarına **ambrisentan reçete edilmemelidir¹**:
 - Siroz ile birlikte veya tek başına şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda,
 - ALT ve/veya AST başlangıç değerleri >3x ULN olan hastalarda.



KARACİĞER FONKSİYONU

Klinik olarak anlamlı sağ kalp yetmezliği, önceden mevcut karaciğer hastalığı, ilaçlara bağlantılı aminotransferaz artışı öyküsü olan hastalar ya da eş zamanlı olarak aminotransferaz artışına neden olduğu bilinen ilaçlar kullanan hastaların, ambrisentan kullanımı sırasında aminotransferaz artışı açasından risk altında olması mümkündür.¹

! Karaciğer enzimleri yükselen hastalar:

- Hastanızda sürekli, açıklanamayan, klinik açından anlamlı düzeyde ALT ve/veya AST artışları geliştiiği takdirde veya ALT ve/veya AST artışlarına karaciğer hasarı belirti veya bulguları (örn., sarılık) eşlik ettiği takdirde, **ambrisentan tedavisini kesiniz**. Bu tür hastaları yakından izleyiniz.¹
- Bu hastalarda karaciğer hasarı veya sarılıkla ilgili **klirik bulgu yoksa**, karaciğer enzimlerindeki anormallikler düzeldiğinde ambrisentan tedavisini tekrar başlatmayı düşünebilirsiniz. Bu durumda, hepatoloji alanında uzman bir gastroenterologdan görüş alabilirsiniz.

Lütfen ALT ve/veya AST’de klinik olarak önemli yükselmeleri veya diğer karaciğerle ilişkili olabilecek advers etkileri TÜFAM’a bildiriniz. İletişim bilgileri için lütfen aşığıdaki kutuya bakınız:

ADVERS REAKSİYONLAR BİLDİRİLMELİDİR.

Bu ilacın kullanımı sırasında advers reaksiyon oluşması durumunda Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ni (e-posta: tufam@titck.gov.tr; faks: 0 312 218 35 99; tel: 0 312 218 30 00 ve 0800 314 00 08) bilgilendirebilirsiniz.

HEMOGLOBİN KONSANTRASYONU

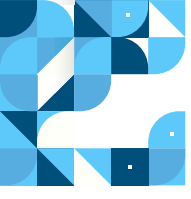
Hemoglobin konsantrasyonu ve hematokrit seviyesindeki düşüşler, ambrisentan da dahil tüm ERA'larla ilişkilendirilmiştir ve bunlar zaman zaman kan transfüzyonu gerektiren anemiye yol açabilir. Bu düşüşlerin çoğu, tedavinin ilk birkaç haftasında saptanmış olup, genellikle daha sonra stabil hale gelmiştir.¹

! Klinik açıdan anlamlı düzeyde anemisi olan hastalarda ambrisentan başlanması önerilmez.¹

! Ambrisentan alan hastaların hemoglobin ve/veya hematokrit seviyeleri düzenli olarak ölçülmelidir;

- Tedavi öncesinde,
- Periyodik olarak 1. ayda, 3. ayda ve sonrasında klinik uygulamaya paralel şekilde.¹

! Yapılan testlerde hemoglobin veya hematokrit değerlerinde klinik açıdan önemli bir düşüş görüldüğünde ve diğer nedenler dışlandığında, ambrisentanın dozunu azaltmayı veya tedaviyi sonlandırmayı düşününüz.¹



HEMOGLOBİN KONSANTRASYONU

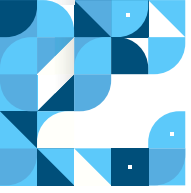
Lütfen hemoglobin ve/veya hematokrit değerlerindeki klinik açıdan önemli düşüşleri TÜFAM'a bildiriniz. İletişim bilgileri için lütfen aşağıdaki kutuya bakınız.

ADVERS REAKSİYONLAR BİLDİRİLMELİDİR.

Bu ilacın kullanımı sırasında advers reaksiyon oluşması durumunda Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ni (e-posta: tufam@titck.gov.tr; faks: 0 312 218 35 99; tel: 0 312 218 30 00 ve 0800 314 00 08) bilgilendirebilirsiniz.

İDİYOPATİK PULMONER FİBROZ

- Ambrisentan, sekonder pulmoner hipertansiyon olan ve olmayan idiyopatik pulmoner fibroz (IPF) hastalarında, yapılan klinik çalışmalarda primer etkililik sonlanım noktasına ulaşamamasından dolayı kontrendikedir.¹
- %11'inde sekonder pulmoner hipertansiyon (WHO grup 3) bulunan 492 idiyopatik pulmoner fibroz (İPF) hastası (ambrisentan N=329, placebo N=163) ile yapılan çalışmada, primer etkililik sonlanım noktasına ulaşamadığından çalışma erken sonlandırılmıştır. Bu çalışmada hastalar ambrisentan veya plaseboya 2:1 oranında randomize edilmiştir. Ambrisentan grubunda 90 (%27), plasebo grubunda 28 (%17) İPF progresyonu (solunum sebebiyle hastaneye yatış dahil) ya da ölüm vakası gözlenmiştir. Bu nedenle ambrisentan ikincil pulmoner hipertansiyon olsun ya da olmasın İPF hastalarında kontrendikedir.

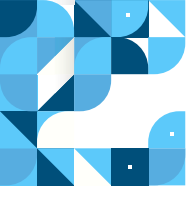


EK GÜVENLİLİK BİLGİSİ¹

- **Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda** ambrisentan tedavisine başlarken dikkatli olunuz.
- Ambrisentan dahil tüm ERA'larla **periferik ödem** gözlenmiştir; bu ödem PAH'ın klinik bir sonucu da olabilir. Ambrisentan ile yapılan klinik çalışmalarda periferik ödem olgularının çoğu, şiddet açısından hafif ile orta dereceli olarak değerlendirilmiş, ancak yaşlı hastaların daha sık ve daha ciddi düzeyde etkilendiği görülmüştür. Periferik ödem 10 mg ambrisentan kullanımıyla daha sık bildirilmiştir.
- Ambrisentana başladıktan sonraki haftalarda **sıvı tutulumu ile** ilgili pazarlama sonrası raporlar bulunmaktadır; olguların bazılarında sıvı dengesinin düzenlenmesi için hastaya bir diüretik vermek ya da hastaneye yatış gerekli olmuştur. **Hastada klinik açıdan önemli periferik ödem geliştiğinde**, buna bağlı kilo alımı olsun ya da olmasın (nedeni saptamak amacıyla – örneğin, ambrisentan veya altta yatan kalp yetmezliği) başka değerlendirmeler yapınız. Özel tedaviye gerek olup olmadığını veya ambrisentanı kesmek gerekip gerekmediğini araştırınız.
- Etki mekanizması nedeniyle, ambrisentan doz aşımı potansiyel olarak hipotansiyona yol açabilir. Belirgin hipotansiyon vakalarında aktif kardiyovasküler desteğe ihtiyaç duyulabilir.

EK GÜVENLİLİK BİLGİSİ

- Ambrisentan tedavisi sırasında **aşırı duyarlılık reaksiyonları** (örn., anjiyoödem, döküntü) bildirilmiştir.
- Ambrisentana bağlı **advers ilaç reaksiyonları** ERA'lara özel yan etkileri içermektedir:
 - Baş ağrısı, kızarıklık, çarpıntı, üst solunum yolu semptomları (örn., burun tıkanıklığı, sinüzit ve farenjit),
 - Konstipasyon ve abdominal ağrı gibi gastrointestinal şikayetler.



DOKTORLARA YÖNELİK REÇETE ÖNCESİ KONTROL LİSTESİ

Bu kontrol listesi, ambrisentan reçete etmeden önce tüm gerekli önemli önlemlerin alınmış olduğundan emin olmanıza yardımcı olmak için hazırlanmıştır.

1) Ambrisentan reçete etmeden önce, lütfen aşağıdakileri eksiksiz okuyunuz.

- Kısa Ürün Bilgisi'nin tamamını
- 'Ambrisentan İçeren Film Tabletler - Doktorlara Yönelik Bilgiler' adlı destekleyici eğitim materyalini
- Hastalar için hazırlanan eğitim materyalini

2) Ambrisentanı reçete etmeden önce şunları göz önünde bulundurunuz:

Ambrisentan aşağıda belirtilen durumlarda kontrendikedir¹:

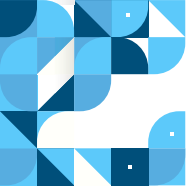
- Etkin maddeye, soyaya veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda
- Soya yağı ihtiva ettiğinden dolayı fıstık ya da soyaya alerjiniz varsa
- Hamile hastalarda
- Güvenilir doğum kontrol yöntemlerinden birini uygulamayan çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda
- Emzirme dönemindeki kadınlarda
- Siroz ile birlikte veya tek başına şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda
- Hepatik aminotransferazların (aspartat aminotransferaz (AST) ve/veya alanin aminotransferaz (ALT)) başlangıç değerleri $>3xULN$ olan hastalarda

DOKTORLARA YÖNELİK REÇETE ÖNCESİ KONTROL LİSTESİ

- Sekonder pulmoner hipertansiyonla birlikte olsun ya da olmasın idiyopatik pulmoner fibroz (IPF) hastalarında kullanılması kontrendikedir.
- Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <30 ml/dk) olan hastalarda, ambrisentan tedavisi dikkatli bir şekilde başlatılmalıdır.¹
- Klinik açıdan anlamlı düzeyde anemisi hastalarda ambrisentana başlanması önerilmez.¹
- Ambrisentanın güvenlilik ve etkililiği konusunda yeterli veri olmaması nedeniyle 18 yaşın altındaki hastalarda kullanılması önerilmez.¹

3) Ambrisentan reçete etmeden önce aşağıdaki adımları izleyiniz:

- √ Hastaya, *Ambrisentan İçeren Film Tablet Reçete Edilen Hastalar İçin Bilgiler Kitapçığını* veriniz.
- √ Kitapçığa iletişim bilgilerinizi yazınız.
- √ Kitapçığa hastanın başlangıç bilgilerini yazınız.
- √ Hastaya ambrisentan kullanımıyla ilgili önemli bilgileri anlatınız.
- √ Tedavi öncesi hemoglobin/hematokrit seviyelerine bakınız sonuçları hastanın kitapçığına yazınız.
- √ Hastaya tedavi sırasında periyodik hemoglobin/hematokrit ölçümünün önemi konusunda tavsiyelerde bulununuz.
- √ Tedavi öncesi ALT/AST değerlerini saptayınız - sonuçları hastanın kitapçığına yazınız.
- √ Hastaya tedavi sırasında aylık aminotransferaz testi yaptırmanın önemi konusunda tavsiyelerde bulununuz.
- √ Hastaya olası karaciğer hasarının belirti/semptomları konusunda tavsiyelerde bulununuz.



DOKTORLARA YÖNELİK REÇETE ÖNCESİ KONTROL LİSTESİ

Kadın hastalar:

- √ Hastanın çocuk doğurma potansiyelini değerlendiriniz.
- √ Çocuk doğurma potansiyeli veya ne tür bir doğum kontrolü tavsiyesi verileceği konusunda şüpheniz varsa, bir uzmana danışmayı düşünmelisiniz.

Hasta çocuk doğurma potansiyeline sahipse:

- √ Tedaviden önce gebelik testi yaptırınız – sonuçları hastanın kitapçığına yazınız.
- √ Hastaya gebelikten korunmanın önemi konusunda tavsiyelerde bulununuz.
- √ Güvenilir doğum kontrol yöntemleri konusunda uzlaşınız.
- √ Hasta kitapçığının arkasında partnerlerine verecekleri bir kart olduğunu özellikle belirtiniz.

Erkek hastalar:

- √ İnsanlar üzerindeki etkisi bilinmemekle birlikte, ambrisentan ile yapılan hayvan çalışmalarına dayanarak potansiyel testiküler tübüler atrofi riski konusunda bilgi veriniz.
- √ Özellikle gelecekte fertilité üzerindeki bir potansiyel etkiden endişe duyan erkek hastalar, bir semen örneği saklamak isteyebilir.

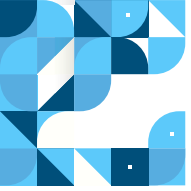
DAHA AYRINTILI BİLGİ İÇİN;

ADVERS REAKSİYONLAR BİLDİRİLMELİDİR.

Bu ilacın kullanımı sırasında advers reaksiyon oluşması durumunda Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ni (e-posta: tufam@titck.gov.tr; faks: 0 312 218 35 99; tel: 0 312 218 30 00 ve 0800 314 00 08) bilgilendirebilirsiniz.

Referanslar:

1. Ambrisentan İçeren Film Tablet Kısa Ürün Bilgisi
2. HCP Educational Material, 21 Oct 2015



NOTLAR

