

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VOLIBRIS 10 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablette:

Ambrisentan: 10 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilir.): 90 mg

Lesitin (soya) (E322): 0,25 mg

Allura Red AC Alüminyum Lake (E129): 0,45 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Bir yüzünde "GS" diğer yüzünde "KE3" baskısı bulunan, koyu pembe renkli, oval şekilli, konveks, film kaplı tablettir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

VOLIBRIS, 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.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, PAH tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Ambrisentan monoterapisi:

VOLIBRIS başlangıç dozu günlük 5 mg'dır. Hastanın klinik cevabına ve tolerabilitesine göre doz günlük 10 mg'a kadar çıkarılabilir.

Ambrisentanın tadalafil ile kombinasyonu:

VOLIBRIS'in tadalafil ile birlikte kullanıldığı durumlarda doz günlük 10 mg'a

ayarlanmalıdır.

AMBITION çalışmasında, hastalara tolerabiliteye bağlı olarak 10 mg ambrisentan uygulanmadan önce ilk 8 hafta boyunca günde 5 mg ambrisentan uygulanmıştır (bkz. Bölüm 5.1). Tadalafil ile kombinasyon halinde kullanıldığında, hastalara 5 mg ambrisentan ve 20 mg tadalafil uygulanmıştır. Tolerabiliteye bağlı olarak tadalafil dozu 4 haftadan sonra 40 mg'a ve ambrisentan dozu 8 haftadan sonra 10 mg'a artırılmıştır. Hastaların %90'ından fazlasında başarılı olunmuştur. Dozlar ayrıca tolerabiliteye bağlı olarak azaltılabilmektedir.

Sınırlı veriler VOLIBRIS tedavisinin aniden kesilmesinin PAH semptomlarının tekrar kötüleşmesi ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

Siklosporin A ile birlikte kullanımda VOLIBRIS'in dozu günlük 5 mg ile sınırlandırılmalı ve hasta dikkatle takip edilmelidir.

Uygulama şekli:

VOLIBRIS tabletler oral yolla alınır. Tabletler bütün olarak yutulmalıdır ve aç veya tok karına alınabilir. Tabletler bölünmemeli, ezilmemeli veya çiğnenmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2). Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <30 ml/dak) olan hastalarda VOLIBRIS ile ilgili veriler sınırlıdır; bu hasta popülasyonunda tedavi dikkatli bir şekilde başlatılmalı ve doz 10 mg VOLIBRIS'e çıkarıldığında özel dikkat gösterilmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

VOLIBRIS şiddetli karaciğer yetmezliği olan (sirozun eşlik ettiği veya etmediği) bireylerde incelenmemiştir. Ambrisentan metabolizmasının temel yolları glukuronidasyon ve daha sonra safradaki eliminasyon ile oksidasyon olduğundan, karaciğer yetmezliğinin ambrisentan maruziyetini (C_{maks} ve EAA) artırması beklenebilir. Bu nedenle, şiddetli karaciğer yetmezliği veya klinik açıdan anlamlı şekilde yüksek hepatik aminotransferaz değerleri (normal üst sınırın 3 katından yüksek (>3xULN)) olan hastalarda VOLIBRIS tedavisine başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki hastalarda güvenlilik ve etkililiğine ilişkin veri bulunmadığından, bu hasta grubunda VOLIBRIS kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Geriatrik popülasyon:

65 yaş ve üzerindeki hastalarda dozun ayarlanması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye, soyaya veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Soya yağı ihtiva ettiği için fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.4),
- Hamile hastalarda (bkz. Bölüm 4.6),

- Güvenilir doğum kontrol yöntemlerinden birini uygulamayan çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6),
- Emzirme dönemindeki kadınlarda (bkz. Bölüm 4.6),
- Siroz ile birlikte veya tek başına şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.2),
- Hepatik aminotransferazların (aspartat aminotransferaz (AST) ve/veya alanin aminotransferaz (ALT)) başlangıç değerleri $>3xULN$ olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4),
- Sekonder pulmoner hipertansiyonla birlikte olsun ya da olmasın idiyopatik pulmoner fibroz (IPF) hastalarında kullanılması kontrendikedir (bkz. Bölüm 5.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

VOLIBRIS, WHO fonksiyonel sınıf I olarak klasifiye edilen PAH hastalığında yarar/risk dengesinin belirlenmesine yetecek sayıda hasta üzerinde incelenmemiştir.

WHO fonksiyonel sınıf IV olarak klasifiye edilen PAH hastalarında monoterapi olarak VOLIBRIS'in etkililiği belirlenmemiştir. Klinik durumun kötüleşmesi halinde, hastalığın şiddetli evresinde önerilen tedavi (örneğin, epoprostenol) düşünülmelidir.

Karaciğer fonksiyonu:

Karaciğer fonksiyon anomalileri PAH ile ilişkilendirilmiştir. Ambrisentan ile; potansiyel olarak tedavi ile ilişkili olarak altta yatan otoimmün hepatitin alevlenmesi ihtimali, hepatik hasar ve hepatik enzim yükselmeleri dahil olmak üzere, otoimmün hepatit ile uyumlu vakalar gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1). Bu nedenle, hepatik aminotransferazlar (ALT ve AST) VOLIBRIS tedavisine başlamadan önce değerlendirilmelidir ve başlangıç ALT ve/veya AST değerleri normal üst limitin 3 katından yüksek olan hastalarda VOLIBRIS tedavisine başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Hastalar klinik olarak hepatik hasar bulguları açısından gözlenmelidir ve ALT ve AST'nin aylık takibi önerilmektedir. Hastalarda inatçı, açıklanamayan, klinik açıdan anlamlı ALT ve/veya AST artışı gelişirse veya ALT ve/veya AST artışına hepatik hasar (örneğin, sarılık) bulgu ve semptomları eşlik ediyorsa, ambrisentan tedavisi sonlandırılmalıdır.

Karaciğer hasarı veya sarılığa ilişkin klinik belirtilerin bulunmadığı hastalarda hepatik enzim anomalilerinin düzelmesini takiben ambrisentan tedavisine yeniden başlanması düşünülebilir. Böyle durumlarda bir hepatoloğa danışılması önerilmektedir.

Hemoglobin konsantrasyonu:

Hemoglobin konsantrasyonları ve hematokrit değerlerindeki düşüşler VOLIBRIS dahil endotelin reseptör antagonisti (ERA) sınıfı ilaçlar ile ilişkilendirilmiştir ve bazen transfüzyon gerektiren anemi ile sonuçlanabilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu düşüşlerin büyük bir bölümü tedavinin ilk 4 haftası süresince saptanmış ve hemoglobin değerleri genelde daha sonra stabil hale gelmiştir. Hemoglobin konsantrasyonunda başlangıca göre ortalama düşüş (0,9 ila 1,2 g/dl) pivotal Faz 3 klinik çalışmaların uzun süreli açık etiketli uzatma evrelerinde tedavinin 4. yılına dek sürmüştür. Pazarlama sonrası dönemde, kan hücresi transfüzyonu gerektiren anemi vakaları rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Klinik açıdan anlamlı anemi tanısı konulan hastalarda VOLIBRIS tedavisine başlanması önerilmemektedir. VOLIBRIS tedavisine başlanmadan önce, tedavi sırasında (örneğin; 1.

ayda, 3. ayda) ve klinik uygulamaya bađı olarak daha sonra periyodik řekilde hemogloblin ve/veya hematokrit dūzeylerinin olēulmesi önerilmektedir. Hemogloblin veya hematokrit dūzeylerinde klinik aēıdan anlamlı dūřuř gōzlenir ve diđer nedenler elimine edilirse dozun azaltılması veya tedavinin kesilmesi dūřunūlmelidir. Anemi insidansı, ambrisentan ve tadalafilin monoterapi olarak verilmesinde gōrūlen anemi insidansına kıyasla (sırasıyla %7 ve %11), ambrisentan tadalafil ile kombinasyon halinde uygulandıđında artmıřtır (%15 advers olay sıklıđı).

Sıvı tutulması:

Ambrisentan dahil ERA ile periferik ōdem gōzlenmiřtir. Ambrisentan ile yapılan klinik ēalıřmalarda ēođu periferik ōdem vakası hafif ila orta řiddette olmuřtur Buna karřın, 65 yař ve ūstū hastalarda periferik ōdem sıklıđı ve řiddeti daha fazla gōrūlebilir. Kısa dōnem klinik ēalıřmalarda periferik ōdem 10 mg ambrisentan dozuyla daha sık řekilde bildirilmiřtir (bkz. Bōlūm 4.8).

Ambrisentan tedavisine bařlandıktan sonraki birkaç hafta iēerisinde sıvı tutulumu vakalarına iliřkin pazarlama sonrası raporlar alınmıř ve bazı vakalarda sıvı dengesinin dūzenlenmesi veya dekompanse kalp yetmezliđi iēin diūretik kullanımı veya hastane yatıřı gerekmiřtir. Hastalarda ōnceden mevcut ařırı sıvı yūkū mevcutsa, ambrisentan tedavisine bařlanmadan ōnce bu sorun klinik olarak uygun řekilde dūzeltilmelidir.

Ambrisentan tedavisi sırasında kilo artışı ile birlikte ya da kilo artışı olmaksızın klinik olarak anlamlı sıvı tutulumu meydana gelirse, bu durumun ambrisentana ya da altta yatan kalp yetmezliğine bağı olup olmadığının ve ōzel bir tedaviye ya da ambrisentan tedavisinin kesilmesine gerek olup olmadığının belirlenmesi iēin ek değerlendirmeler yapılmalıdır. Periferik ōdem insidansı, ambrisentan ve tadalafilin monoterapi olarak verilmesinde gōrūlen periferik ōdem insidansına kıyasla (sırasıyla %38 ve %28), ambrisentan tadalafil ile kombinasyon halinde uygulandığında artmıştır (%45 advers olay sıklığı). Periferik ōdem en fazla tedavinin başlatıldığı ilk ay iēinde gōzlenmiřtir.

ēocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar:

VOLIBRIS, ēocuk dođurma potansiyeli olan kadınlarda tedavi ōncesi hamilelik testi negatif ēıkmadıysa ve gūvenli kontrasepsiyon uygulanmıyorsa kullanılmamalıdır. Hastaya uygun kontrasepsiyon ile ilgili herhangi bir řūphe olması durumunda kadın dođum uzmanına danıřılması önerilmektedir. Ambrisentan ile tedavi sūresince aylık gebelik testi yapılması önerilmektedir (bkz. Bōlūm 4.3 ve 4.6).

Pulmoner venooklūzif hastalık:

Pulmoner venooklūzif hastalıđı olan hastalarda endotelin reseptōr antagonistleri gibi vazodilatatōr ilaēlar ile pulmoner ōdem olguları bildirilmiřtir. Ambrisentan ile tedavi sırasında PAH hastalarında akut pulmoner ōdem geliřirse, pulmoner venooklūzif hastalık olasılıđı dūřunūlmelidir.

Diđer tıbbi ūrūnlerle birlikte kullanımı:

Ambrisentan kullanmakta olan hastalarda rifampisin tedavisi bařlatılması durumunda hastanın yakın takibi gerekir (bkz. Bōlūm 4.5 ve 5.2).

Yardımcı maddeler:

VOLIBRIS, laktoz monohidrat iēermektedir. Bu nedenle; nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan

hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

VOLIBRIS, azo sınıfı boyar madde olarak Allura Red AC Alüminyum Lake (E129) içermektedir. Bu nedenle, alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

VOLIBRIS, içeriğinde soya ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalarda VOLIBRIS kullanılmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Ambrisentan, *in vitro* ve *in vivo* klinik dışı çalışmalarda klinik açıdan anlamlı konsantrasyonlarda Faz I veya II ilaç metabolize edici enzimleri inhibe etmez veya indüklemeyiz. Bu durum, ambrisentanın bu yollarla ile metabolize edilen tıbbi ürünlerin profilini değiştirme potansiyelinin düşük olduğunu düşündürmektedir.

Ambrisentanın CYP3A4 aktivitesini indükleme potansiyeli sağlıklı gönüllülerde araştırılmış ve ambrisentanın CYP3A4 izoenzimi üzerinde indükleyici etkiye sahip olmadığını düşündüren bulgular elde edilmiştir.

Siklosporin A:

Sağlıklı gönüllülerde, kararlı durumda ambrisentan ve siklosporin A'nın eş zamanlı uygulanması ambrisentan maruziyetini 2 kat artırmıştır. Bunun nedeni ambrisentan farmakokinetiğinde etkili taşıyıcıların ve metabolik enzimlerin siklosporin A tarafından inhibisyonu olabilir. Bu nedenle, ambrisentan dozu siklosporin A ile birlikte kullanıldığında günde 5 mg ile sınırlandırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Ambrisentanın çoklu dozları siklosporin A maruziyeti üzerinde etkili olmamıştır ve bu nedenle siklosporin A'nın dozunun ayarlanması gerekli değildir.

Rifampisin:

Sağlıklı gönüllülerde, rifampisin (organik anyon taşıyıcı polipeptit (OATP) inhibitörü, güçlü CYP3A ve 2C19 indükleyicisi, P-gp ve üridindifosfo glukuronosiltransferaz [UGT] indükleyicisi) ile eş zamanlı uygulama ilk doz ardından ambrisentan maruziyetini geçici olarak artırmıştır (yaklaşık 2 kat). Bununla birlikte, 8. güne kadar kararlı durumda rifampisin verilmesinin ambrisentan maruziyeti üzerinde klinik açıdan önemli etkisi görülmemiştir. Ambrisentan kullanmakta olan hastalarda rifampisin tedavisi başlatılması durumunda hastanın yakın takibi gerekir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Fosfodiesteraz inhibitörleri:

Sağlıklı gönüllülerde ambrisentanın, ister sildenafil isterse tadalafil (her ikisi de CYP3A4 substratıdır) olsun, bir fosfodiesteraz inhibitörü ile birlikte verilmesi ne fosfodiesteraz inhibitörünün ne de ambrisentanın farmakokinetiklerini anlamlı bir şekilde etkilememiştir (bkz. Bölüm 5.2).

Diğer hedeflendirilmiş PAH tedavileri:

PAH tedavisi için diğer ilaçlarla (örneğin, prostanoidler ve çözünür guanilat siklaz stimülatörleri) birlikte uygulandığında ambrisentanın etkililiği ve güvenliliği PAH hastalarında yürütölen kontrollü klinik çalışmalarda özel olarak araştırılmamıştır (bkz. Bölüm 5.1). Bilinen biyotransformasyon verileri temelinde çözünür guanilat siklaz stimülatörleri veya prostanoidler ile spesifik ilaç-ilaç etkileşimleri beklenmemektedir (bkz. Bölüm 5.2). Bununla birlikte, bu ilaçlarla özel ilaç-ilaç etkileşimi çalışmaları yürütölmemiştir. Bu nedenle,

bu ilaçların birlikte dikkatli şekilde kullanılması önerilmektedir.

Oral kontraseptifler:

Sağlıklı gönüllülerde yürütülen bir klinik çalışmada, günde bir kez ambrisentan 10 mg ile sağlanan kararlı durumda kombine oral kontraseptiflerin etinil östradiol ve noretindron bileşenlerinin tek doz farmakokinetiği anlamlı derecede etkilenmemiştir (bkz. Bölüm 5.2). Bu farmakokinetik çalışmaya dayanarak, ambrisentanın östrojen ya da progestojen içeren kontraseptiflerin maruziyetini anlamlı derecede etkilemesi beklenmez.

Varfarin:

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, ambrisentan varfarinin kararlı durum farmakokinetiğini ve antikoagülan aktivitesini etkilememiştir (bkz. Bölüm 5.2). Varfarin ayrıca ambrisentan farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkiye sahip olmamıştır. Buna ek olarak; ambrisentanın hastalarda haftada bir alınan varfarin tipi antikoagülan dozu, protrombin zamanı (PT) ve uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) üzerinde genel bir etkisi gözlenmemiştir.

Ketokonazol:

Kararlı durumda ketokonazol (güçlü bir CYP3A4 inhibitörü) uygulanması ambrisentan maruziyetinde klinik açıdan anlamlı bir artışa neden olmamıştır (bkz. Bölüm 5.2).

Ambrisentanın ksenobiyotik taşıyıcılar üzerindeki etkisi:

In vitro olarak; klinik açıdan uygun konsantrasyonlarda ambrisentanın P-glikoprotein (Pgp), meme kanseri direnç proteini (BCRP), çoklu ilaç direnci ile ilişkili protein 2 (MRP2), safra tuzu dışarı atım pompası (BSEP), organik anyon transport polipeptitleri (OATP1B1 ve OATP1B3) ve sodyum bağımlı taurokolat ko-transporter polipeptit (NTCP) dahil insan taşıyıcılarında inhibe edici etkisi yoktur.

Ambrisentan, bir P-gp-aracılı dışarı akış substratıdır.

Sıçan hepatositlerinde gerçekleştirilen *in vitro* çalışmalar ayrıca ambrisentanın P-gp, BSEP veya MRP2 protein ekspresyonunu indüklediğini göstermiştir.

Sağlıklı gönüllülerde kararlı durumda ambrisentan uygulanması, bir Pgp substratı olan digoksinin tek doz farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı etki göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.2).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Tedavi öncesi yapılan gebelik testi negatif değilse ve güvenilir doğum kontrol yöntemi uygulanmıyorsa, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda VOLIBRIS tedavisine başlanmamalıdır. Bireysel olarak hastalarda hangi kontraseptif yöntemin kullanılacağına karar verilemiyorsa bir jinekoloğa danışılmalıdır. VOLIBRIS tedavisi sırasında ayda bir gebelik testi yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Gebelik dönemi

VOLIBRIS gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Hayvanlarda yapılan çalışmalar ambrisentanın teratojenik olduğunu göstermiştir. İnsanlarda deneyim mevcut değildir.

VOLIBRIS kullanan kadınlar fetal hasar riski konusunda uyarılmalı ve gebe kaldıkları takdirde alternatif tedaviye başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.3).

Laktasyon dönemi

Ambrisentanın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlarda ambrisentanın anne sütüne geçişi incelenmemiştir. Bu nedenle, laktasyon sırasında VOLIBRIS kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Erkek hayvanlarda, ambrisentan dahil kronik ERA uygulaması testiküler tübüler atrofi gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). ARIES-E çalışmasında ambrisentana uzun süreli maruziyetin sperm sayısı üzerindeki zararlı etkisine ilişkin net bir kanıt rastlanmasa da, kronik ambrisentan uygulaması spermatogenez belirteçlerinde değişiklikler ile ilişkilendirilmiştir. Plazma inhibin-B konsantrasyonunda bir azalma ve plazma FSH konsantrasyonunda bir artış gözlenmiştir. Erkek insan fertilitesi üzerindeki etki bilinmemekle birlikte, spermatogenezde bozulma göz ardı edilemez. Klinik çalışmalarda kronik ambrisentan uygulaması plazma testosteronunda bir değişiklik ile ilişkilendirilmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Ambrisentan araç ve makine kullanma becerisi üzerinde hafif veya orta şiddette bir etkiye sahiptir. Hastanın muhakeme, motor veya bilişsel yetenekler gerektiren görevleri yerine getirme becerisi değerlendirilirken hastanın klinik durumu ve ambrisentanın advers reaksiyon profili (hipotansiyon, baş dönmesi, asteni, yorgunluk gibi) akılda bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar araç veya makine kullanmadan önce ambrisentandan nasıl etkilenebilecekleri konusunda bilgilendirilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

VOLIBRIS'in güvenliliği, monoterapi ve/veya kombinasyon halinde, PAH'ı bulunan 1200'den fazla hastanın dahil edildiği klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir (bkz. Bölüm 5.1.). 12 hafta süreli plasebo kontrollü klinik çalışma verilerine dayanarak tanımlanmış olan advers reaksiyonlar ortaya çıktıkları sistem organ sınıfına ve görülme sıklıklarına göre aşağıda yer almaktadır. Daha uzun süreli plasebo kontrollü olmayan çalışmalardan (ARIES-E ve AMBITION (tadalafil ile kombinasyon halinde)) elde edilen bilgiler de aşağıda sunulmaktadır. Uzun süreli tedavi ile veya tadalafil ile kombinasyon halinde ambrisentan için daha önce bilinmeyen advers reaksiyonlar tanımlanmamıştır. Daha uzun gözlem sürelerine sahip kontrollü olmayan çalışmalarda belirlenen güvenlilik profilinin (ortalama gözlem süresi 79 hafta) kısa süreli çalışmalarda gözlenene benzer olduğu bulunmuştur. Rutin farmakovijilans verileri de ayrıca sunulmaktadır.

Ambrisentan ile gözlemlenen en yaygın advers reaksiyonlar periferik ödem, sıvı tutulması ve baş ağrısı (sinüs baş ağrısı ve migren dahil olmak üzere) olmuştur. Daha yüksek doz (10 mg) bu advers reaksiyonlar için daha yüksek insidans ile ilişkili bulunmuştur ve kısa dönem klinik araştırmalarda periferik ödem 65 yaş ve üzeri hastalarda daha şiddetli görülme eğiliminde

olmuştur (bkz. Bölüm 4.4).

Sıklık ifadeleri şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Doz ile ilişkili advers reaksiyonlar için sıklık kategorisi daha yüksek VOLIBRIS dozunu yansıtmaktadır. Sıklık kategorileri; çalışma sürelerindeki farklılıklar, önceden var olan diğer durumlar ve çalışmanın başlangıcındaki hasta özellikleri gibi faktörlere açıklama getirmemektedir. Klinik araştırma deneyimlerine bağlı olarak belirlenen advers reaksiyon sıklık kategorileri, normal klinik pratikte ortaya çıkan advers reaksiyonların sıklığını yansıtmayabilir. Advers reaksiyonlar, sıklık kategorilerine göre listelenmiştir.

Ambrisentan ile tedavide ARIES-E ve AMBITION çalışmalarından elde edilen istenmeyen etkiler:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Anemi (hemoglobin ve/veya hematokrit seviyesinin azalması)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (örneğin; anjiyoödem, deride döküntü, kaşıntı)

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı (sinüs baş ağrısı, migren dahil), baş dönmesi

Göz hastalıkları

Yaygın: Görme bozukluğu (bulanık görme, görmede azalma dahil)

Kardiyak hastalıkları

Çok yaygın: Palpitasyon

Yaygın: Kalp yetmezliği

Vasküler hastalıkları

Yaygın: Sıcak basması, hipotansiyon, senkop

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Çok yaygın: Dispne, nazofarenjit, nazal konjesyon

Yaygın: Epistaksis, sinüzit, rinit

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Bulantı, diyare

Yaygın: Karın ağrısı, konstipasyon, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Deride döküntü⁹

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok yaygın: Periferik ödem, sıvı tutulumu, yorgunluk

Yaygın: Göğüs ağrısı/göğüste rahatsızlık hissi, asteni

Ambrisentanın tadalafil ile kombinasyonunda AMBITION çalışmasından elde edilen istenmeyen etkiler:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Anemi (hemoglobin ve/veya hematokrit seviyesinin azalması)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (örneğin; anjiyoödem, deride döküntü, kaşıntı)

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı (sinüs baş ağrısı, migren dahil), baş dönmesi

Göz hastalıkları

Yaygın: Görme bozukluğu (bulanık görme, görmede azalma dahil)

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Tinnitus

Yaygın olmayan: Ani duyma kaybı

Kardiyak hastalıkları

Çok yaygın: Palpitasyon

Yaygın: Kalp yetmezliği

Vasküler hastalıkları

Çok yaygın: Sıcak basması

Yaygın: Hipotansiyon, senkop

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Çok yaygın: Dispne, nazofarenjit, nazal konjesyon

Yaygın: Epistaksis, sinüzit, rinit

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Bulantı, diyare, kusma

Yaygın: Karın ağrısı, konstipasyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Deride döküntü⁹

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok yaygın: Periferik ödem, sıvı tutulumu, yorgunluk, göğüs ağrısı/göğüste rahatsızlık hissi

Yaygın: Asteni

Ambrisentan ile tedavide ARIES-C ve pazarlama sonrası çalışmalardan elde edilen istenmeyen etkiler:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın¹: Anemi (hemoglobin ve/veya hematokrit seviyesinin azalması)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (örneğin; anjiyoödem, deride döküntü, kaşıntı)

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın²: Baş ağrısı (sinüs baş ağrısı, migren dahil)

Yaygın³: Baş dönmesi

Göz hastalıkları

Bilinmiyor⁴: Görme bozukluğu (bulanık görme, görmede azalma dahil)

Kardiyak hastalıkları

Yaygın: Kalp yetmezliği⁵, palpasyon

Vasküler hastalıkları

Yaygın: Sıcak basması, hipotansiyon³

Yaygın olmayan³: Senkop

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Epistaksis³, dispne^{3,6}, üst solunum yolu (örneğin; nazal, sinüs) konjesyonu⁷, nazofarenjit⁷, rinit⁷, sinüzit⁷

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Karın ağrısı, konstipasyon, bulantı³, kusma³, diyare³

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın³: Hepatik transaminaz yükselmesi

Yaygın olmayan^{3,8}: Hepatik hasar, otoimmün hepatit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok yaygın: Periferik ödem, sıvı tutulumu

Yaygın: Asteni³, yorgunluk³, göğüs ağrısı/göğüste rahatsızlık hissi

¹"Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı" başlığına bakınız.

²Baş ağrısı sıklığı 10 mg ambrisentan dozu ile daha yüksek olmuştur.

³Rutin farmakovijilans izleminden elde edilmiş yan etkiler olup sıklıkları plasebo kontrollü klinik çalışmalara göre belirlenmiştir.

⁴Rutin farmakovijilans izleminden elde edilmiş yan etkilerdir.

⁵Bildirilen kalp yetmezliği vakalarının büyük bir bölümünün sıvı tutulması ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Rutin farmakovijilans izleminden elde edilmiş yan etkiler olup sıklıkları plasebo kontrollü klinik çalışmalarının istatistiksel modellemesine göre belirlenmiştir.

⁶Etiyolojisi kesin olmayan kötüleşen dispne vakaları ambrisentan tedavisine başlandıktan kısa süre sonra bildirilmiştir.

⁷Nazal konjesyon insidansı ambrisentan tedavisi sırasında doz ile ilişkili bulunmuştur.

⁸Ambrisentan tedavisi boyunca otoimmün hepatit alevlenmesi ve karaciğer hasarını içeren otoimmün hepatit vakaları rapor edilmiştir.

⁹Deri döküntüsü; eritematöz döküntü, generalize döküntü, papüler döküntü ve pruritik döküntüyü içermektedir.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Hemoglobin seviyesinde azalma:

Pazarlama sonrası dönemde kan hücresi transfüzyonu gerektiren anemi vakaları raporlanmıştır (bkz. Bölüm 4.4). Hemoglobin seviyesinde azalma (anemi) sıklığının 10 mg'lık VOLIBRIS dozu ile daha yüksek olduğu gözlenmiştir. 12 haftalık plasebo kontrollü Faz 3 klinik çalışmalarda, ortalama hemoglobin konsantrasyonu VOLIBRIS alan hasta gruplarında azalmış ve bu azalma 4. hafta gibi erken bir sürede saptanmıştır (azalma 0,83 g/dl); başlangıca göre ortalama değişim sonraki 8 haftalık sürede stabil kalmıştır. VOLIBRIS tedavisi alan gruptaki toplam 17 hastada (%6,5) hemoglobin değerinde başlangıca göre %15 ve daha fazla azalma gözlenmiş ve daha sonra bu değer normal sınırın altına inmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Günlük 10 mg'ın üstünde VOLIBRIS dozları ile tedavi edilen PAH hastaları ile ilgili deneyim mevcut değildir. Sağlıklı gönüllülerde tek dozluk 50 ve 100 mg'lık uygulamalar (önerilen maksimum dozun 5 ila 10 katı) baş ağrısı, sıcak basması, baş dönmesi, bulantı ve nazal konjesyon ile ilişkili olarak bulunmuştur.

Etki mekanizması nedeniyle, VOLIBRIS doz aşımı potansiyel olarak hipotansiyona yol açabilir (bkz. Bölüm 5.3). Belirgin hipotansiyon vakalarında aktif kardiyovasküler desteğe ihtiyaç duyulabilir. Bilinen spesifik bir antidotu yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Pulmoner arteriyel hipertansiyon için antihipertansifler
ATC kodu: C02KX02

Etki mekanizması:

Ambrisentan, oral uygulamaya yönelik, endotelin A (ET_A) reseptörü için selektif bir propanoik asit sınıfı ERA'dır. Endotelin, PAH patofizyolojisinde önemli bir role sahiptir.

- Ambrisentan güçlü (Ki 0,016 nM) ve yüksek oranda seçici bir ET_A antagonistidir (ET_B ile karşılaştırıldığında ET_A seçiciliği yaklaşık 4.000 kat daha fazladır).
- Ambrisentan, temelde vasküler düz kas hücreleri ve kalp kası hücrelerinde bulunan ET_A reseptör alt tipini bloke etmektedir. Bu blokaj, vazokonstriksiyon ve düz kas hücre proliferasyonuna neden olan ikinci haberci sistemlerin endotelin aracılı aktivasyonunu önler.
- Ambrisentanın ET_B'ye kıyasla ET_A reseptörü selektivitesinin ET_B reseptörü aracılı vazodilatör nitrik oksit ve prostasiklin üretimini koruması beklenmektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

İki randomize, çift kör, çok merkezli, plasebo kontrollü Faz 3 pivotal çalışma (ARIES-1 ve 2) yapılmıştır. ARIES-1 çalışmasında 201 hasta yer almış ve VOLIBRIS 5 mg ve 10 mg ile

plasebo karşılaştırılmıştır. ARIES-2 çalışmasında 192 hasta yer almış ve VOLIBRIS 2,5 mg ve 5 mg ile plasebo karşılaştırılmıştır. Her iki çalışmada VOLIBRIS hastaların digoksin, antikoagülanlar, diüretikler, oksijen ve vazodilatörler (kalsiyum kanal blokerleri, ACE inhibitörleri) kombinasyonunu içerebilen destekleyici/temel tedavisine eklenmiştir. Dahil edilen hastalarda bağ doku hastalıkları ile ilişkili PAH veya İPAH mevcuttur (PAH-CTD). Hastaların çoğunda WHO fonksiyonel sınıf II (%38,4) veya sınıf III (%55,0) semptomları mevcuttur. Önceden mevcut karaciğer hastalığı (siroz veya klinik açıdan anlamlı şekilde artan aminotransferaz) ve PAH için diğer hedefe yönelik tedavilerin (örneğin, prostanoidler) kullanıldığı hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu çalışmalarda hemodinamik parametreler değerlendirilmemiştir.

Faz 3 çalışmalar için tanımlanan primer sonlanma noktası başlangıca göre 6 dakikalık yürüme mesafesinde (6DYM) 12. haftada görülen değişiklik ile değerlendirilen egzersiz kapasitesindeki düzelme olmuştur. Her iki çalışmada da VOLIBRIS tedavisi tüm VOLIBRIS dozları için 6DYM’de anlamlı düzelme sağlamıştır.

Başlangıca göre 12. haftada ortalama 6DYM’de plaseboya göre ayarlanmış düzelme ARIES 1 ve 2 çalışmalarında 5 mg grubu için sırasıyla 30,6 m (%95 GA: 2,9 ila 58,3; p=0,008) ve 59,4 m olmuştur (%95 GA: 29,6 ila 89,3; p<0,001). ARIES-1 çalışmasında 10 mg grubundaki hastalarda 12. haftadaki ortalama 6DYM değerinde plaseboya göre ayarlanmış düzelme 51,4 m olmuştur (%95 GA: 26,6 ila 76,2; p <0,001).

Faz 3 çalışmaların önceden tanımlanmış bir birleşik analizi (ARIES-C) yapılmıştır. 6DYM’de plaseboya göre ayarlanmış ortalama düzelme 5 mg dozu için 44,6 m (%95 GA: 24,3 ila 64,9; p<0,001) ve 10 mg dozu için 52,5 m olmuştur (%95 GA: 28,8 ila 76,2; p<0,001).

ARIES-2 çalışmasında; VOLIBRIS tedavisi (kombine doz grubu), plasebo ile karşılaştırıldığında, PAH’ın klinik kötüleşmesini anlamlı şekilde geciktirmiştir (p<0,001) ve risk oranı (HR) %80’lik düşüş olduğunu göstermiştir (%95 GA; %47 ila %92). Ölçüm kriterleri; ölüm, akciğer transplantasyonu, PAH nedeniyle hospitalizasyon, atriyal septostomi, PAH tedavisinde kullanılan diğer ajanların tedaviye eklenmesi ve tedaviyi erken bırakma kriterlerini içermiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, kombine doz tedavi grubunda SF-36 Sağlık Anketinin fiziksel fonksiyon ölçeğinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselme ortaya çıktığı gözlenmiştir (-0,20±8,14’e karşılık 3,41±6,96, p=0,005). VOLIBRIS tedavisi ile 12. haftada Borg Dispne İndeksinde (BDI) istatistiksel olarak anlamlı şekilde iyileşme ortaya çıkmıştır (plaseboya göre düzeltilmiş BDI; -1,1 [%95 GA: -1,8 ila -0,4; p=0,019; kombine doz grubu]).

Uzun süreli veriler:

ARIES 1 ve 2 çalışmalarına dahil edilen hastalar, bu çalışmalarını takip eden uzun süreli, açık etiketli bir uzatma çalışmasına (ARIES-E) devam etmek üzere uygun bulunmuştur (n=383). Kombine ortalama maruziyet 145±80 hafta ve maksimum maruziyet yaklaşık 295 hafta olmuştur. Bu çalışmanın temel birincil sonlanma noktaları, serum LFT’leri de dahil olmak üzere uzun süreli ambrisentan maruziyeti ile ilişkili advers olayların insidansı ve şiddeti olmuştur. Uzun vadeli ambrisentan maruziyeti ile gözlemlenen güvenlilik bulguları, genellikle 12 haftalık plasebo kontrollü çalışmalarda gözlemlenenlerle uyumlu olmuştur.

VOLIBRIS kullanan gönüllülerde gözlenen sağkalım oranları (kombine VOLIBRIS dozu grubu) bir yıllık sürede %93, iki yıllık sürede %85 ve üç yıllık sürede ise %79 olmuştur.

Açık etiketli bir çalışmada (AMB222), VOLIBRIS aminotransferaz anomalileri nedeniyle daha önce diğer ERA tedavisinin kesildiği hastalarda serum aminotransferaz konsantrasyonlarında artışın insidansının değerlendirilmesi için 36 hastada incelenmiştir. VOLIBRIS ile ortalama 53 haftalık tedavi sırasında dahil edilen hastaların hiçbirisinde tedavinin kesilmesini gerektirecek derecede doğrulanmış serum ALT>3xULN bulgusu gözlenmemiştir. Bu süre zarfında hastaların %50'sinde 5 mg VOLIBRIS dozunun 10 mg dozuna artırılması gerekmiştir.

Tüm Faz 2 ve 3 çalışmalarda (ilgili açık etiketli ek çalışmalar dahil) >3xULN serum aminotransferaz anomalisinin kümülatif insidansı ortalama 79,5 haftalık maruziyet süresinde 17/483 gönüllü olmuştur. Bu, VOLIBRIS için 100 hasta yılı başına 2,3 olay oranına karşılık gelmektedir. Açık etiketli uzun süreli ARIES-E uzatma çalışmasında, ambrisentan ile tedavi edilen hastalarda >3xULN serum aminotransferaz yükselmesi oluşumunun 2 yıllık riski %3,9 olmuştur.

Diğer klinik bilgiler:

Bir Faz 2 çalışmada (n=29) (AMB220), PAH hastalarında 12 hafta sonra hemodinamik parametrelerde bir düzelme gözlenmiştir. VOLIBRIS tedavisi ortalama kardiyak endekste bir artışa, ortalama pulmoner arter basıncında bir düşüşe ve ortalama pulmoner vasküler dirençte bir düşüşe neden olmuştur.

Ambrisentan tedavisi ile sistolik ve diyastolik kan basınçlarında bir azalma bildirilmiştir. 12 hafta süreli plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, başlangıçtan tedavinin sonuna kadar sistolik ve diyastolik kan basınçlarındaki ortalama azalma sırasıyla 3 mm Hg ve 4,2 mm Hg olmuştur. Sistolik ve diyastolik kan basınçlarındaki ortalama azalmalar, uzun vadeli açık etiketli ARIES-E çalışmasında, ambrisentan ile tedavide 4 yıla kadar devam etmiştir.

Sağlıklı gönüllülerde gerçekleştirilmiş olan bir ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasında, ambrisentan ya da sildenafilin farmakokinetik özelliklerinde klinik olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı ve kombinasyon tedavisinin iyi tolere edildiği gözlenmiştir. ARIES-E çalışmasında 22 hasta (%5,7), AMB222 çalışmasında ise 17 hasta (%47) VOLIBRIS ile birlikte sildenafil kullanmıştır. Bu hasta popülasyonunda güvenliliğe dair ek kaygılar ortaya çıkmamıştır.

Tadalafil ile kombinasyon halinde klinik etkililik:

Ambrisentan ve tadalafil başlangıç kombinasyonunun tek başına ambrisentan veya tadalafil kıyasla monoterapisine karşı etkililiğini değerlendirmek üzere daha önce tedavi görmemiş, sırasıyla 2:1:1 oranında randomize edilmiş 500 PAH hastasında çok merkezli, çift kör, aktif komparatörlü, olay yönlendirmeli bir Faz 3 sonuç çalışması (AMB112565/AMBITION) yürütülmüştür. Hiçbir hasta tek başına plasebo kullanmamıştır. Birincil analiz birleştirilmiş monoterapi gruplarına karşı kombinasyon grubudur. Aynı ayrı monoterapi gruplarına karşı kombinasyon tedavisi grubuna ilişkin destekleyici karşılaştırmalar da yapılmıştır. Ciddi anemi, sıvı tutulumu veya seyrek retinal hastalıkları olan hastalar araştırıcı kriterlerine göre hariç tutulmuştur. Başlangıçta ALT ve AST değerleri >2xULN olan hastalar da hariç tutulmuştur.

Başlangıçta, hastaların %96'sı daha önce PAH'a özgü tedavi görmemiş olup, tanıdan çalışmaya girişe kadar geçen medyan süre 22 gündür. Hastalar ambrisentan 5 mg ve tadalafil 20 mg dozuna başlatılmış ve tolerabilite sorunları yaşamadıkları sürece 4. haftada 40 mg tadalafil ve 8. haftada 10 mg ambrisentana titre edilmiştir. Kombinasyon tedavisi için medyan çift kör tedavi süresi 1,5 yıldan fazla olmuştur.

Birincil sonlanım noktası aşağıdaki şekilde tanımlanan ilk klinik başarısızlık olayına kadar geçen süre olmuştur:

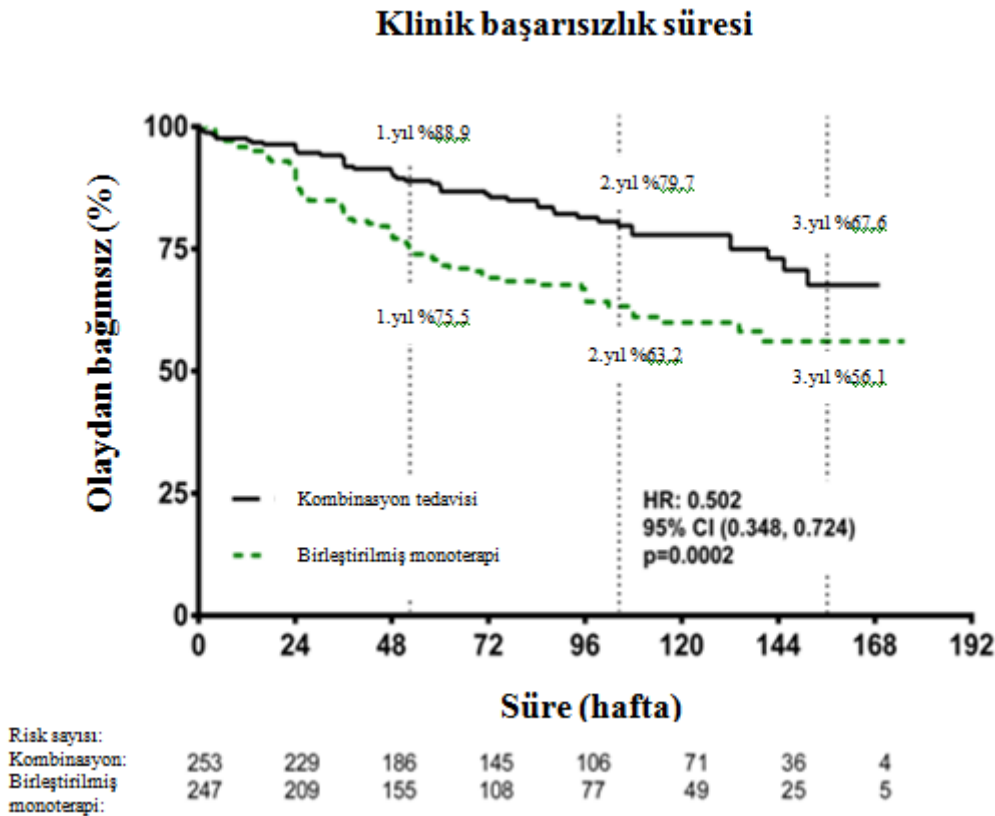
- Ölüm veya
- PAH'da kötüleşme nedeniyle hastaneye yatırılma,
- Hastalık progresyonu,
- Tatmin edici olmayan uzun vadeli klinik yanıt.

Tüm hastalar için ortalama yaş 54 olmuştur (SD 15; aralık 18-75 yaş). Başlangıçta hastaların WHO FC değeri II (%31) ve FC III (%69) olmuştur. İdiyopatik veya kalıtsal PAH çalışma popülasyonundaki en yaygın etiyoloji olmuş (%56), bunu bağ dokusu bozukluklarına bağlı PAH (%37), ilaçlar ve toksinler ile ilişkili PAH (%3), düzeltilmiş basit konjenital kalp hastalığı ile ilişkili PAH (%2) ve HIV ile ilişkili PAH (%2) izlemiştir. WHO FC II ve III durumuna sahip hastalar başlangıçta ortalama 353 metrelik 6DYM'ye sahip olmuştur.

Sonuç sonlanım noktaları

Kombinasyon tedavisi ile tedavi, birleştirilmiş monoterapi grubuna kıyasla, nihai değerlendirme vizitine kadar bileşik klinik başarısızlık sonlanım noktasında %50 risk azalması (tehlike oranı [HR] 0,502; %95 GA: 0,348 ila 0,724; p=0,0002) ile sonuçlanmıştır (Şekil 1 ve Tablo 1). Tedavi etkisi kombinasyon tedavisinde hastaneye yatırılmalarda %63 azalmadan kaynaklanmış, erken dönemde elde edilmiş ve korunmuştur. Kombinasyon tedavisinin birincil sonlanım noktası üzerindeki etkililiği her bir monoterapiye kıyasla ve yaş, etnik köken, coğrafik bölge, etiyoloji (iPAH/hPAH ve PAH-CTD) alt grupları arasında tutarlı olmuştur. Etki hem FC II hem de FC III hastaları için anlamlı olmuştur.

Şekil 1



Tablo 1

	Ambrisentan + Tadalafil (N=253)	Monoterapi Birleştirilmiş (N=247)	Ambrisentan monoterapi (N=126)	Tadalafil monoterapi (N=121)
İlk Klinik Başarısızlık Olayına Kadar Geçen Süre (Karara Bağlanmış)				
Klinik başarısızlık, sayı (%)	46 (%18)	77 (%31)	43 (34)	34 (28)
Tehlike oranı (%95 GA)		0,502 (0,348, 0,724)	0,477 (0,314, 0,723)	0,528 (0,338, 0,827)
P-değeri, Log-sıra testi		0,0002	0,0004	0,0045
İlk Klinik Başarısızlık Olayı Olarak Bileşen (Karara Bağlanmış)				
Ölüm (tüm nedenler)	9 (%4)	8 (%3)	2 (2)	6 (5)
Ağırlaşan PAH nedeniyle hastaneye yatış	10 (%4)	30 (%12)	18 (14)	12 (10)
Hastalık progresyonu	10 (%4)	16 (%6)	12 (10)	4 (3)
Tatmin edici olmayan uzun vadeli klinik yanıt	17 (%7)	23 (%9)	11 (9)	12 (10)
Ağırlaşan PAH için İlk Hastaneye Yatışa Kadar Geçen Süre (Karara Bağlanmış)				
İlk hastaneye yatış, sayı (%)	19 (%8)	44 (%18)	27 (%21)	17 (%14)
Tehlike oranı (%95 GA)		0,372	0,323	0,442
P-değeri, Log-sıra testi		0,0002	<0,0001	0,0124

İkincil sonlanım noktaları

İkincil sonlanım noktaları test edilmiştir:

Tablo 2

İkincil sonlanım noktaları (başlangıçtan 24. haftaya kadar değişim)	Ambrisentan + Tadalafil	Monoterapi Birleştirilmiş	Farklılık ve Güven Aralığı	p değeri
NT-proBNP (% azalma)	-67,2	-50,4	% farklılık -33,8: %95 GA: -44,8, -20,7	p<0,0001
24. haftada tatmin edici bir klinik yanıtı ulaşan gönüllülerin %'si	39	29	Olasılıklar oranı 1,56; %95 GA: 1,05, 2,32	p=0,026
6DYM (metre, medyan değişim)	49,0	23,8	22,75 m; %95 GA: 12,00, 33,50	p<0,0001

İdiyopatik pulmoner fibroz:

%11'inde sekonder pulmoner hipertansiyon (WHO grup 3) bulunan 492 idiyopatik pulmoner fibroz (IPF) hastası (ambrisentan N=329, plasebo N=163) ile yapılan çalışma, primer etkililik sonlanım noktasına ulaşamadığı belirlendiğinden, erken sonlandırılmıştır (ARTEMIS-IPF çalışması). Ambrisentan grubunda 90 (%27), plasebo grubunda 28 (%17) IPF progresyonu (solunum nedeni hastaneye yatış dahil) ya da ölüm vakası gözlenmiştir. Bu nedenle, ambrisentan sekonder pulmoner hipertansiyon olsun ya da olmasın IPF hastalarında kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Ambrisentan insanlarda hızlı bir şekilde emilmektedir. Oral uygulamadan sonra ambrisentanın maksimum plazma konsantrasyonları (C_{maks}) tipik şekilde açlık ve tokluk koşullarında dozlamadan yaklaşık 1,5 saat sonra meydana gelmektedir. C_{maks} ve plazma konsantrasyonu zaman eğrisi altındaki alan (EAA) terapötik doz aralığında doza orantısal olarak artmaktadır. Kararlı duruma genelde 4 günlük tekrarlı dozlama sonunda erişilmektedir.

Sağlıklı gönüllülere açlık koşullarında ve yüksek oranda yağ içeren bir öğünle ambrisentan uygulanımını içeren bir gıda etkisi çalışması C_{maks} değerinin %12 düşerken EAA'nın değişmediğini göstermiştir. Pik konsantrasyondaki bu düşüş klinik açıdan anlamlı olmadığından ambrisentan aç veya tok karnına alınabilir.

Dağılım:

Ambrisentan plazma proteinine yüksek oranda bağlanmaktadır. Ambrisentanın *in vitro* plazma proteinine bağlanma oranı ortalama %98,8 olup, 0,2-20 mikrogram/ml aralığında konsantrasyondan bağımsızdır. Ambrisentan temelde albümine (%96,5) ve daha düşük düzeyde alfa₁-asit glikoproteine bağlanmaktadır.

Ambrisentanın eritrositlere dağılımı düşük olup ortalama kan:plazma oranı erkekler ve kadınlarda sırasıyla 0,57 ve 0,61'dir.

Biyotransformasyon:

Ambrisentan, bir non-sülfonamid (propionik asit) ERA'dır.

Ambrisentan, birçok UGT izoenzim (UGT1A9S, UGT2B7S ve UGT1A3S) aracılığıyla ambrisentan glukuronidi (%13) oluşturmak üzere glukuronizasyona maruz kalmaktadır. Ambrisentan ayrıca başta CYP3A4 ve daha düşük düzeyde CYP3A5 ve CYP2C19 aracılığı ile 4-hidroksimetil ambrisentan (%21) oluşturmak üzere oksidatif metabolizmaya maruz kalmakta ve bu ürün ilave glukuronizasyon sonucu 4-hidroksimetil ambrisentan glukuronide (%5) dönüşmektedir. 4-hidroksimetil ambrisentanın insan endotelin reseptörü için bağlanma afinitesi ambrisentandan 65 kat daha düşüktür. Bu nedenle, plazmada gözlenen konsantrasyonlarda (ana bileşik ambrisentana göre yaklaşık %4) 4-hidroksimetil ambrisentanın ambrisentanın farmakolojik aktivitesine katkıda bulunması beklenmemektedir.

In vitro veriler, 300 µM konsantrasyona kadar ambrisentanın UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 veya sitokrom P450 enzimleri 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4'ü belirgin olarak inhibe etmediğini göstermiştir. Ek olarak, insan taşıyıcı genleri ile transfekte edilmiş hücre dizilerinin kullanıldığı *in vitro* çalışmalar 100 µM konsantrasyona kadar

ambrisentanın P-glikoproteini (Pgp), meme kanseri reseptör protein (BCRP), çoklu-ilaç direnç protein isoform-2 (MRP2) ya da safra tuzu dışı atım pompasını (BSEP) inhibe etmediğini göstermiştir. Ambrisentan *in vitro* olarak OATP1B1, OATP1B3 ve NTCP'yi sırasıyla 47 µM, 45 µM ve yaklaşık olarak 100 µM IC50 değerleri ile zayıf olarak inhibe etmiştir. Sıçan ve insan hepatositlerinde yapılan *in vitro* çalışmalarda NTCP, OATP, BSEP ve MRP2'nin ambrisentan inhibisyonuna yönelik bir kanıt görülmemiştir. Ayrıca ambrisentan, sıçan hepatositlerinde MRP2, Pgp veya BSEP protein ekspresyonunu indüklememiştir. *In vitro* verilere dayanarak, ambrisentanın klinik olarak uygun konsantrasyonlarda BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 veya NTCP yolu ile taşıma veya sitokrom P450 enzimleri 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4 veya UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 üzerinde bir etkisinin olması beklenmemektedir.

Kararlı durumda ambrisentanın (günde bir kez 10 mg) PT ve INR ile ölçülen tek doz varfarinin (25 mg) farmakokinetiği ve farmakodinamiği üzerindeki etkileri 20 sağlıklı gönüllüde araştırılmıştır. Ambrisentan, varfarinin farmakokinetiği veya farmakodinamiğinde klinik açıdan anlamlı etki göstermemiştir. Benzer şekilde varfarin ile birlikte uygulanması ambrisentanın farmakokinetiğini etkilememiştir (bkz.Bölüm 4.5).

Yedi günlük sildenafil dozajının (günde üç kez 20 mg) tek doz ambrisentanın farmakokinetiği ve yedi günlük ambrisentan dozajının (günde bir kez 10 mg) tek doz sildenafilin farmakokinetiği üzerindeki etkisi 19 sağlıklı gönüllüde araştırılmıştır. Ambrisentan ile birlikte uygulanmasını takiben sildenafil C_{maks} değerindeki %13'lük artış dışında sildenafil, N-desmetil-sildenafil ve ambrisentanın farmakokinetik parametrelerinde başka bir değişiklik olmamıştır. Sildenafil C_{maks} değerindeki bu hafif artışın klinik açıdan anlamlı olduğu düşünülmektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Kararlı durumda ambrisentanın (günde bir kez 10 mg) tek doz tadalafil farmakokinetiği üzerinde ve kararlı durumda tadalafilin (günde bir kez 40 mg) tek doz ambrisentan farmakokinetiği üzerindeki etkileri 23 sağlıklı gönüllüde çalışılmıştır. Tadalafil farmakokinetiği üzerinde ambrisentanın klinik açıdan anlamlı etkisi olmamıştır. Benzer olarak, tadalafilin birlikte uygulanması ambrisentan farmakokinetiğini etkilememiştir (bkz. Bölüm 4.5).

Tekrarlı doz ketokonazol (günde bir kez 400 mg) uygulanmasının tek doz 10 mg ambrisentanın farmakokinetiği üzerindeki etkileri 16 sağlıklı gönüllüde araştırılmıştır. $EAA_{(0-inf)}$ ve C_{maks} ile ölçülen ambrisentan maruziyeti sırasıyla %35 ve %20 artmıştır. Maruziyetteki bu değişikliğin klinik açıdan anlamlı olmadığı düşünüldüğünden VOLIBRIS ile birlikte ketokonazol uygulanabilir.

Tekrarlı doz siklosporin A (günde iki kez 100-150 mg) uygulamasının ambrisentanın (günde bir kez 5 mg) kararlı durum farmakokinetiği üzerine etkisi ve tekrarlı doz ambrisentan (günde bir kez 5 mg) uygulamasının siklosporin A'nın (günde iki kez 100-150 mg) kararlı durum farmakokinetiği üzerine etkisi sağlıklı gönüllülerde araştırılmıştır. Çoklu doz siklosporin A varlığında ambrisentanın C_{maks} ve $EAA_{(0-T)}$ 'sı artmıştır (sırasıyla %48 ve %121). Bu değişiklikler nedeniyle, siklosporin A ile birlikte uygulandığında ambrisentanın dozu günde bir kez 5 mg ile sınırlandırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Buna karşın, ambrisentanın çoklu doz uygulamasının siklosporin A maruziyeti üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi olmamıştır ve bu nedenle siklosporin A'nın dozunun ayarlanmasına gerek yoktur.

Akut ve tekrarlı doz rifampisin (günde bir kez 600 mg) uygulamasının ambrisentanın (günde

bir kez 10 mg) kararlı durum farmakokinetiği üzerine etkisi sağlıklı gönüllülerde araştırılmıştır. Rifampisin'in ilk dozlarını takiben, ambrisentan $EAA_{(0-T)}$ 'sında geçici artış (rifampisin'in birinci ve ikinci dozunu takiben sırasıyla %121 ve %116) gözlemlenmiştir; bunun nedeni muhtemelen rifampisinle ilgili OATP inhibisyonudur. Buna karşın, çoklu doz rifampisin uygulamasını takiben 8. günde ambrisentan maruziyetinde klinik olarak anlamlı bir etki olmamıştır. Ambrisentan tedavisi alan hastalarda rifampisin tedavisi başladığında yakından takip gereklidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Tekrarlı doz şeklinde uygulanan ambrisentan (10 mg) uygulanmasının tek doz şeklinde uygulanan digoksinin farmakokinetiği üzerindeki etkileri 15 sağlıklı gönüllüde araştırılmıştır. Çoklu doz ambrisentan digoksin EAA_{0-son} ve en düşük konsantrasyonlarda hafif bir artışa ve digoksin C_{maks} değerinde %29 artışa neden olmuştur. Digoksin maruziyetinde çoklu doz ambrisentan varlığında gözlenen artış klinik açıdan anlamlı olarak değerlendirilmemiş olup, digoksin dozunda ayarlama gerekli değildir (bkz. Bölüm 4.5).

12 gün boyunca ambrisentan (günde bir kez 10 mg) uygulamasının etinil estradiol (35 mikrogram) ve noretindron (1 mg) içeren oral kontraseptiflerin tek dozunun farmakokinetiği üzerine etkisi sağlıklı kadın gönüllülerde araştırılmıştır. C_{maks} ve $EAA_{0-∞}$, etinil estradiol için hafif azalmış (sırasıyla %8 ve %4), noretindron için hafif artmıştır (sırasıyla %13 ve %14). Etinil estradiol ve noretindron maruziyet değişiklikleri küçük olmuştur ve klinik olarak anlamlı olmaları beklenmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Eliminasyon:

Ambrisentan ve metabolitleri, hepatik ve/veya ekstrahepatik metabolizmayı takiben primer olarak safrada elimine edilmektedir. Uygulanan dozun yaklaşık %22'si oral uygulamadan sonra idrarda geri kazanılmakta olup, bunun %3,3'ü değişmemiş formda ambrisentandır. İnsanlarda plazma eliminasyon yarılanma ömrü 13,6 ila 16,5 saattir.

Özel popülasyonlar:

Sağlıklı gönüllüler ve PAH hastalarında yapılan bir popülasyon farmakokinetiği analizinden elde edilen bulgulara göre, ambrisentanın farmakokinetiği cinsiyet veya yaştan etkilenmemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği

Ambrisentan anlamlı renal metabolizma veya renal klirens (atılım) maruz kalmamaktadır. Bir popülasyon farmakokinetiği analizinde, kreatinin klirensinin oral ambrisentan klirensini etkileyen istatistiksel açıdan anlamlı bir değişken olduğu belirlenmiştir. Oral klirensteki azalmanın boyutu, orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda orta düzeyde (%20-40) olduğundan bu düşüşün klinik açıdan anlamlı olması beklenmemektedir. Bununla birlikte, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunması gereklidir (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği

Ambrisentanın temel metabolizma yolu glukuronidasyon ve oksidasyon ile daha sonra safrada meydana gelen eliminasyon olduğundan karaciğer yetmezliğinin ambrisentan maruziyetinde (C_{maks} ve EAA) bir artışa neden olması beklenebilir. Bir popülasyon farmakokinetiği analizinde, oral klirensin artan bilirubin düzeylerinin bir fonksiyonu olarak azaldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, bilirubinin etkisi orta düzeydedir (bilirubin düzeyi 0,6 mg/dl olan tipik bir hastaya kıyasla, bilirubin düzeyi artarak 4,5 mg/dl olan bir hastada oral ambrisentan klirensi yaklaşık %30 daha düşük olacaktır). Şiddetli karaciğer yetmezliği (siroz ile veya siroz olmadan) olan hastalarda ambrisentanın farmakokinetiği araştırılmamıştır. Bu

nedenle, VOLIBRIS şiddetli karaciğer yetmezliği veya klinik açıdan anlamlı şekilde yüksek hepatik aminotransferaz değerleri (>3xULN) olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sınıfa özgü primer farmakolojik etki nedeniyle, yüksek tek doz ambrisentan (doz aşımı) uygulanması arteriyel basıncı düşürebilmiştir ve hipotansiyona ve vazodilatasyon ile ilişkili semptomlara neden olma potansiyeline sahiptir.

Ambrisentanın safra asidi taşıyıcısının bir inhibitörü olduğu veya aşırı hepatotoksisiteye neden olduğu gösterilmemiştir.

İnsanlardaki terapötik düzeylerin altındaki maruziyetlerde kronik uygulamadan sonra kemirgenlerde nazal kavite epitelyumunda enflamasyon ve değişiklikler görülmüştür. Köpeklerde, hastalarda gözlenenin 20 katından daha yüksek maruziyetlerde kronik yüksek doz ambrisentan uygulanmasını takiben hafif enflamatuvar yanıtlar gözlenmiştir.

Klinik EAA'nın 3 katı maruziyet düzeylerinde ambrisentan uygulanan sıçanların nazal kavitesinde etmoid konkada nazal kemik hiperplazisi gözlenmiştir. Nazal kemik hiperplazisi fare veya köpeklerde ambrisentan ile gözlenmemiştir. Sıçanlarda, diğer bileşiklerle edinilen deneyime göre, nazal konkalarda kemikteki hiperplazi nazal enflamasyona karşı bilinen bir yanıtıdır.

Ambrisentan memeli hücrelerinde *in vitro* yüksek konsantrasyonlarda test edildiğinde klastojenik özellik göstermiştir. Bakterilerde veya iki *in vivo* kemirgen çalışmasında ambrisentan için mutajenik veya genotoksik etki kanıtı saptanmamıştır.

Sıçan ve farelerde 2 yıllık oral dozaj çalışmalarında karsinojenik potansiyele dair bir kanıt saptanmamıştır. Yalnızca en yüksek dozda erkek sıçanlarda selim meme fibroadenomunda (bir benign tümör) hafif artış gözlenmiştir. Bu dozda erkek sıçanların sistemik ambrisentan maruziyeti (kararlı durum EAA'ya göre) 10mg/gün klinik dozuyla erişilenin 6 katı olmuştur.

Erkek sıçanlar ve farelerde güvenlilik marjı olmaksızın yapılan oral tekrarlı doz toksisite ve fertilité çalışmalarında, bazen aspermi ile ilişkilendirilen testiküler tübüler atrofi gözlenmiştir. Testiküler değişiklikler, doz uygulanmayan periyotta değerlendirildiğinde tam olarak düzeltilebilir olmamıştır. Bununla birlikte, 39 haftaya kadarki çalışmalarda EAA'ya göre insanlarda görülenden 35 kat yüksek bir maruziyette köpeklerde testiküler değişiklik gözlenmemiştir. . Erkek sıçanlarda, (300mg/kg/gün'e kadar olan) test edilen hiçbir dozda ambrisentanın sperm motilitesine etkisi görülmemiştir. 300mg/kg/gün dozunda morfolojik olarak normal spermlerin yüzdesinde küçük bir azalma (%10'dan daha az) gözlemlenmiştir, ancak bu 100mg/kg/gün dozunda (10 mg/gün klinik dozunun 9 katından fazla olan klinik maruziyet) gözlemlenmemiştir. Ambrisentanın erkeklerde fertilité üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Ambrisentanın tavşan ve sıçanlarda teratojenik olduğu gösterilmiştir. Test edilen tüm dozlarda alt çene, dil ve/veya damak anomalileri görülmüştür. Buna ek olarak sıçanlarda yapılan çalışmada interventriküler septal defektler, gövde damarlarında damar defektleri, tiroid ve timus anomalileri, sfenoid kemik tabanında osifikasyon ve umbilikal arterin mesanenin sağ tarafında değil sol tarafında yer alması insidansında artış görülmüştür. Teratojenisitenin ERA

maddelerin bir sınıf etkisi olduğundan şüphelenilmektedir.

Geç gebelik ile laktasyon döneminde dişi sıçanlara insanlarda önerilen maksimum dozda EAA'nın 3 katı maruziyette ambrisentan uygulanması maternal davranışlarda yan etkilere neden olmuş, yavru hayatta kalımını azaltmış ve yavruların üreme yeteneğinde bozulmaya (nekropside küçük testis bulgusu ile) neden olmuştur.

Postnatal 7. günden 26., 36. veya 62. güne kadar günde bir defa oral olarak ambrisentan uygulanan juvenil sıçanlarda; nefes alma sesleri, apne ve hipoksi görülmesinden sonra morfolojik veya nörodavranışsal değişiklik olmaksızın beyin ağırlığında azalma (-%3 ila -%8) görülmüştür. Bunlar, EAA'ya göre 10 mg'daki insan pediatrik maruziyetlerinin (9 ila 15 yaş) yaklaşık 1,8 ila 7 katı maruziyetlerde gerçekleşmiştir. Bu bulgunun pediatrik popülasyon için klinik açıdan önemi henüz bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilir.)

Mikrokristalin selüloz

Kroskarmelloz sodyum

Magnezyum stearat

Film kaplama (Opadry II Kırmızı 85G94101):

Polivinil alkol (kısmen hidrolize)

Talk (E553b)

Titanyum dioksit (E171)

Makrogol/PEG 3350

Lesitin (soya) (E322)

FD&C Red # 40/Allura Red AC Alüminyum Lake (E129)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PVDC/alüminyum folyo blisterde, 10 veya 30 film tabletlik ambalaj boyutlarında piyasaya sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Büyükdere Cad. No.173, 1. Levent Plaza B Blok
34394 1. Levent / İstanbul
Telefon: 0 212 339 44 00
Faks: 0 212 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

133/59

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:12.07.2012
Ruhsat yenileme tarihi: 25.05.2018

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-