

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

VOLİMRA 10 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablette:

Ambrisentan.....10 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı).....141,45 mg

Lesitin.....0,21 mg

Allura red.....0,35 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Koyu pembe renkli, oval, bikonveks film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

VOLİMRA 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:

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

Ambrisentanın tadalafil ile kombinasyonu:

VOLİMRA'nın 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 VOLİMRA tedavisinin aniden kesilmesinin PAH semptomlarının tekrar kötüleşmesi ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

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

Uygulama şekli:

VOLİMRA 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 VOLİMRA ile ilgili veriler sınırlıdır; bu hasta popülasyonunda tedavi dikkatli bir şekilde başlatılmalı ve doz 10 mg ambrisentana çıkarıldığında özel dikkat gösterilmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

VOLİMRA 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 ($>3 \times ULN$)) olan hastalarda VOLİMRA tedavisine başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki hastalarda güvenlik ve etkililiğine ilişkin veri bulunmadığından, bu hasta grubunda VOLİMRA 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 ettiğinden 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 $>3 \times \text{ULN}$ 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

VOLİMRA, 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 VOLİMRA'nın 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) VOLİMRA tedavisine başlamadan önce değerlendirilmelidir ve başlangıç ALT ve/veya AST değerleri normal üst limitin 3 katından yüksek olan hastalarda VOLİMRA tedavisine başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Hastalar klinik olarak hepatik hasar bulguları açısından gözlenmelidir ve ALT ile 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 VOLİMRA 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 başlangıça göre ortalama düşüş (0,9 g/dl ile 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 VOLİMRA tedavisine başlanması önerilmemektedir. VOLİMRA tedavisine başlanmadan önce, tedavi sırasında, (örneğin; 1. ayda, 3. ayda) ve klinik uygulamaya bağlı olarak daha sonra periyodik şekilde hemoglobin ve/veya hematokrit düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir. Hemoglobin veya hematokrit düzeylerinde klinik açıdan anlamlı düşüş gözlenir ve diğer nedenler elimine edilirse dozun azaltılması veya tedavinin kesilmesi düşünülmelidir. Anemi insidansı, ambrisentan ve tadalafilin monoterapi olarak verilmesinde görülen anemi insidansına kıyasla (sırasıyla %7 ve %11) ambrisentan tadalafil ile kombinasyon halinde uygulandığında artmıştır (%15 advers olay sıklığı).

Sıvı tutulması

Ambrisentan dahil ERA ile periferik ödem gözlenmiştir. Ambrisentan ile yapılan klinik çalışmalarda çoğu periferik ödem vakası hafif ila orta şiddette olmuştur. Buna karşın, 65 yaş ve üstü hastalarda, periferik ödem sıklığı ve şiddeti daha fazla görülebilir. Kısa dönem klinik çalışmalarda periferik ödem 10 mg ambrisentan dozuyla daha sık şekilde bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Ambrisentan tedavisine başlandıktan sonraki birkaç hafta içerisinde sıvı tutulumu vakalarına ilişkin pazarlama sonrası raporlar alınmış ve bazı vakalarda sıvı dengesinin düzenlenmesi veya dekompanse kalp yetmezliği için bir diüretik kullanımı veya hastane yatışı gerekmiştir. Hastalarda önceden mevcut aşırı sıvı yükü mevcutsa, ambrisentan tedavisine başlanmadan önce bu sorun klinik olarak uygun şekilde düzeltilmelidir.

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

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar

VOLİMRA çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda tedavi öncesi hamilelik testi negatif çıkmadıysa ve güvenli kontrasepsiyon uygulanmıyorsa kullanılmamalıdır. Hastaya uygun kontrasepsiyon ile ilgili herhangi bir şüphe olması durumunda kadın doğum uzmanına danışılması önerilmektedir. Ambrisentan ile tedavi süresince aylık gebelik testi yapılması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

Pulmoner venooklüzif hastalık

Pulmoner venooklüzif hastalığı olan hastalarda endotelin reseptör antagonistleri gibi vazodilatatör ilaçlar ile pulmoner ödem olguları bildirilmiştir. Ambrisentan ile tedavi sırasında PAH hastalarında akut pulmoner ödem gelişirse, pulmoner venooklüzif hastalık olasılığı düşünülmelidir.

Diğer tıbbi ürünlerle birlikte kullanımı

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

Yardımcı maddeler

VOLİMRA laktoz monohidrat içermektedir. Bu nedenle nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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

VOLİMRA içeriğinde soya ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastalarda VOLİMRA 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 indüklemeyebilir. 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 üridin-difosfo-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 yürütülen 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 yürütülmemiştir. 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 normleştirilmiş 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 indüklemediğini 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 VOLİMRA tedavisine başlanmamalıdır. Bireysel olarak hastalarda hangi kontraseptif yöntemin kullanılacağına karar verilemiyorsa bir jinekoloğa danışılmalıdır. VOLİMRA tedavisi sırasında ayda bir gebelik testi yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Gebelik dönemi

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

VOLİMRA 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 VOLİMRA 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:

Ambrisentanın 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 periferel 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 periferel 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 ambrisentan 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 hastalıklar

Çok yaygın: Palpitasyon

Yaygın: Kalp yetmezliği

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Sıcak basması, hipotansiyon, senkop

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Dispne, nazofarenjit, nazal konjesyon

Yaygın: Epistaksis, sinüzit, rinit

Gastrointestinal hastalıklar

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

Ambrisentanin 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 hastalıklar

Çok yaygın: Palpitasyon

Yaygın: Kalp yetmezliği

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Sıcak basması

Yaygın: Hipotansiyon, senkop

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Dispne, nazofarenjit, nazal konjesyon

Yaygın: Epistaksis, sinüzit, rinit

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, diyare, kusma

Yaygın: Karın ağrısı, konstipasyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Deride döküntü⁹

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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 hastalıklar

Yaygın: Kalp yetmezliği⁵, palpasyon

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Sıcak basması, hipotansiyon³

Yaygın olmayan⁵: Senkop

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

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

Gastrointestinal hastalıklar

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

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın³: Hepatik transaminaz yükselmesi

Yaygın olmayan^{3,8}: Hepatik hasar, otoimmün hepatit (bkz. Bölüm 4.4)

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.

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

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

⁴ Rutin farmakovijilans izleminden elde edilmiş yan etkilerdir.

⁵ Bildirilen 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.

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

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

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

⁹ Deri 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 ambrisentan dozu ile daha yüksek olduğu gözlenmiştir. 12 haftalık plasebo kontrollü Faz 3 klinik çalışmalarda ortalama hemoglobin konsantrasyonu ambrisentan alan hasta gruplarında

azalmış olup bu azalma 4. hafta gibi erken bir sürede saptanmıştır (azalma 0,83 g/dl); başlangıca göre ortalama değişim sonraki 8 haftalık sürede stabil kalmıştır. Ambrisentan tedavisi alan gruptaki toplam 17 hastada (%6,5) hemogloblin 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 (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0800 314 0008; faks: 0312 218 3599)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Günlük 10 mg'ın üstünde VOLİMRA 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 VOLİMRA 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 (K_i 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 güvenlik

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 ambrisentan 5 mg ve 10 mg ile plasebo karşılaştırılmıştır. ARIES-2 çalışmasında 192 hasta yer almış ve ambrisentan 2,5 mg ve 5 mg ile plasebo karşılaştırılmıştır. Her iki çalışmada ambrisentan hastaların digoksin, antikoagülanlar, diüretikler, oksijen ve vazodilatörler (kalsiyum kanal blokerleri, ACE

inhibitörleri) kombinasyonunu içerebilen destekleyici/temel ilaca 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) 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 çalışma da ambrisentan tedavisi tüm ambrisentan 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 (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 idi (% 95 GA: 28,8 ila 76,2; p<0,001).

ARIES-2 çalışmasında ambrisentan 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). Ambrisentan 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 çalışmaları 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 güvenlik bulguları, genellikle 12 haftalık plasebo kontrollü çalışmalarda gözlemlenenlerle uyumlu olmuştur.

Ambrisentan kullanan gönüllülerde gözlenen sağkalım oranları (kombine ambrisentan dozu grubu) bir yıllık sürede %93, iki yıllık sürede % 85 ve üç yıllık sürede %79 olmuştur. Açık etiketli bir çalışmada (AMB222) ambrisentan, aminotransferaz anomalileri nedeniyle daha önce diğer ERA tedavisinin kesildiği hastalarda, serum aminotransferaz konsantrasyonlarında artışın insidansının değerlendirilmesi için 36 hastada incelenmiştir. Ambrisentan 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 ambrisentan 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 ambrisentan 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. Ambrisentan 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) ambrisentan 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 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:

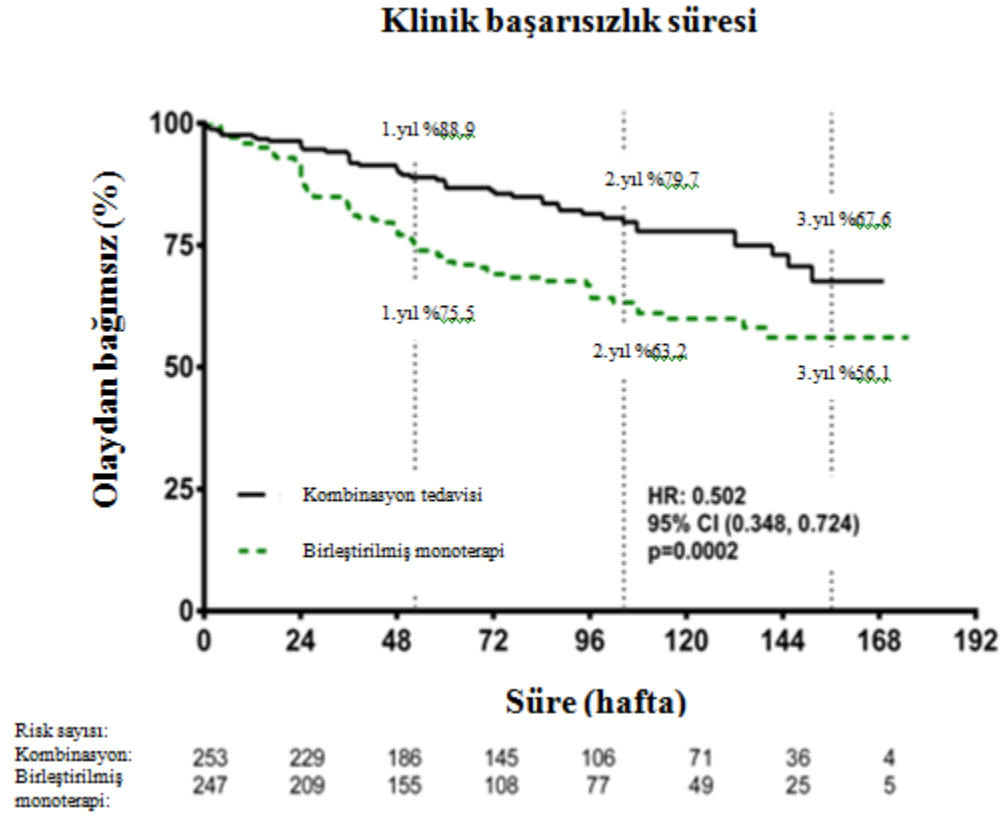
- Ölüm veya
- PAH'da kötüleşme nedeniyle hastaneye yatırılma
- Hastalık progresyonu
- Tatmin edici olmayan uzun vadeli klinik yanıt

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 PH 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 CI)		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 CI)		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
6MWD (metre, medyan değişim)	49	23,8	22,75 m,%95 GA: 12, 33,5	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 ulaşamayacağı 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 uygulananını 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 mcg/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 glukuronidine (% 5) dönüşmektedir. 4-hidroksimetil ambrisentanının insan endotelin reseptörü için bağlanma afinitesi ambrisentandan 65 kat daha düşüktür. Bu nedenle plazmada gözlenen konsantrasyonlarda (ana bileşik ambrisentana göre yaklaşık %4) 4-hidroksimetil ambrisentanının, ambrisentanının farmakolojik aktivitesine katkıda bulunması beklenmemektedir.

İn vitro veriler 300 mikromolar konsantrasyona kadar ambrisentanının 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 mikromolar konsantrasyona kadar ambrisentanının 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 mikromolar, 45 mikromolar ve yaklaşık olarak 100 mikromolar, 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. *İn vitro* verilere dayanarak, ambrisentanının 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 düşünülmemektedir (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 araştırılmıştır. 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. $EAA_{(0-\infty)}$ ve C_{maks} ile ölçülen ambrisentan maruziyeti sırasıyla % 35 ve % 20 artmıştır. Maruziyetteki bu değişikliğin klinik açıdan anlamlı olmadığı düşünüldüğünden VOLİMRA 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. Rifampisinin ilk dozlarını takiben, ambrisentan $EAA_{(0-T)}$ 'sında geçici artış

(rifampisin 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 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 VOLİMRA 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 güvenlik 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 uygulamasını 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 yanıttır.

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) 10 mg/gün klinik dozuyla erişilenin 6 katı olmuştur.

Erkek sıçanlar ve farelerde güvenlik 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, (300 mg/kg/gün'e kadar olan) test edilen hiçbir dozda ambrisentanın sperm motilitesine etkisi görülmemiştir. 300 mg/kg/gün dozunda morfolojik

olarak normal spermilerin yüzdesinde küçük bir azalma (%10'dan daha az) gözlemlenmiştir, ancak bu 100 mg/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 umblikal arterin mesanenin sağ tarafında değil sol tarafında yer alması insidansında artış görülmüştür. Teratojenisitenin ERA maddelerinin 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 jüvenil sıçanlarda; nefes alma sesleri, apne ve hipoksi görölmesinden sonra morfolojik veya nörodavranışsal değışiklik 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 popölasyon için klinik açıdan önemi henüz bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Mikrokristalin selölöz

Kroskarmelloz sodyum

Magnezyum stearat

Opadry Pembe 85G540055

Opadry Pembe 85G540055:

Polivinil alkol

Talk

Titanyum dioksit

Polietilen glikol/Makrogol

Lesitin

FD&C Red 40/ Allura red AC Alüminyum Lake

6.2 Geçimsizlikler

Bilinmemektedir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Primer ambalaj malzemesi opak PVC/PVDC folyo ve alüminyum folyodan oluşan blister. 10 ve 30 tabletlik ambalajlarda sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik ”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

34303 No:1 Küçükçekmece/İstanbul

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

E-mail: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2019/80

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:14.02.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ