

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VOLIBRIS 5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablette:

Ambrisentan 5 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 95 mg

Kroskarmelloz sodyum 4 mg

Lesitin (soya) 0.25 mg

Allura red (E129) 0.11 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Müstahzar bir yüzünde "GS" diğer yüzünde "K2C" baskısı bulunan, açık pembe renkli, kare şeklinde, konveks, film kaplı tabletler halindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

VOLIBRIS, egzersiz kapasitesini geliştirmek üzere WHO fonksiyonel sınıf II ve III pulmoner arteriyel hipertansiyonlu (PAH) hastaların tedavisinde endikedir (Bkz. bölüm 5.1). 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.

Önerilen günlük doz günde bir kez 5 mg'dır.

Sınıf III semptomların bulunduğu hastalarda 10 mg VOLIBRIS ile belirli düzeyde bir ek etkililik gözlenmesine karşın periferik ödemde bir artış görülmüştür. Bağ doku hastalığı ile ilişkili PAH hastalarında optimum etkililik için 10 mg VOLIBRIS dozuna ihtiyaç duyulabilir. Bu hastalarda 10 mg VOLIBRIS dozuna çıkılmadan önce 5 mg dozunun iyi tolere edildiği doğrulanmalıdır (Bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).

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

Uygulama şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanması gerekli değildir (Bkz. bölüm 5.2). Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 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 beklenmektedir. 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.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş ve üzerindeki hastalarda dozun ayarlanması gerekli değildir (Bkz. bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

VOLIBRIS, WHO fonksiyonel sınıf I olarak klasifiye edilen PAH hastalığında yarar/risk dengesinin belirlenmesine yeterli 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 (örn, epoprostenol) düşünülmelidir.

Karaciğer fonksiyonu

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

ALT ve AST değerlerinin ayda bir izlenmesi önerilmektedir. Hastada klinik açıdan anlamlı olan uzun süreli ve açıklanamayan ALT ve/veya AST artışı gelişirse veya ALT ve/veya AST artışına hepatik hasar bulgu ve belirtileri (sarılık) eşlik ederse, VOLIBRIS tedavisi kesilmelidir.

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

Hemoglobin konsantrasyonu

Hemoglobin konsantrasyonları ve hematokrit değerlerindeki düşüşler VOLIBRIS dahil ERA sınıfı ilaçlar ile ilişkilendirilmiştir ve bazen transfüzyon gerektiren anemi ile sonuçlanabilir (bkz bölüm 4.8). Bu düşüşün büyük bir bölümü tedavinin ilk birkaç haftasında saptanmış olup hemoglobin değerleri genelde daha sonra stabil hale gelmiştir. 12 haftalık plasebo kontrollü çalışmalarda ambrisentan kullanan hastalarda tedavi sonunda başlangıca göre ortalama hemoglobin düşüşü 0.8 g/dl olmuştur. Hemoglobin konsantrasyonunda başlangıca göre ortalama düşüş (0.9 - 1.2 g/dl) pilot Faz 3 klinik çalışmaların uzun süreli açık etiketli uzatma evrelerinde tedavinin 4 yılına dek sürmüştür.

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 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.

Sıvı tutulması

Ambrisentan dahil ERA ile periferik ödem gözlenmiştir. Ambrisentan ile yapılan klinik çalışmalarda çoğu periferik ödem vakası hafif ile orta şiddette olmakla birlikte, bu vakaların 65 yaş ve üstü hastalarda sıklığının ve şiddetinin daha fazla olduğu görülmüştür. Periferik ödem 10 mg ambrisentan dozuyla daha yaygın 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 hastaneye yatışı gerekmiştir. Hastada 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, özel bir tedavi ya da ambrisentan tedavisinin kesilmesi

gerekliliğinin belirlenmesi için ek değerlendirmeler yapılmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar

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 jinekologa danışılmalıdır. VOLIBRIS tedavisi sırasında ayda bir gebelik testi yapılmalıdır (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.

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

Bir tablet VOLIBRIS içeriğinde 23 mg'dan daha az sodyum bulunmaktadır. Yani esasında sodyum içermez.

VOLIBRIS azo sınıfı boyar madde olarak Allura red AC Alüminyum Lake (E129) içermektedir, bu nedenle alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Ambrisentan esas olarak glukuronidasyon ve daha az olarak oksidatif metabolizma ile öncelikle CYP3A ve daha az oranda CYP2C19 ile metabolize olur.

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 indüktif etkiye sahip olmadığını düşündüren bulgular elde edilmiştir.

Sağlıklı gönüllülerde kararlı durumda ambrisentan ve siklosporinin A (P-glikoprotein [P-gp] ve organik anyon taşıyıcı polipeptid [OATP] inhibitörü) eşzamanlı uygulanması ambrisentan maruziyetini 2 kat artırmıştır. Bu nedenle ambrisentan dozu siklosporin A ile birlikte kullanıldığında günde 5 mg ile sınırlandırılmalıdır. Ambrisentanın siklosporin A maruziyetini klinik olarak anlamlı düzeyde etkilediği gözlenmemiştir.

Ambrisentan ile sildenafilin (CYP3A4 substratı) sağlıklı gönüllülerde birlikte uygulanması ambrisentan veya sildenafilin farmakokinetiğini anlamlı şekilde etkilememiştir (Bkz. bölüm 5.2).

Kararlı durumda ketokonazol (güçlü bir CYP3A4 inhibitörü) ambrisentan maruziyetinde klinik açıdan anlamlı bir artışa neden olmamıştır (Bkz. bölüm 5.2).

VOLIBRIS ile birlikte CYP3A4 ve 2C19 indükleyicilerin birlikte uygulanmasının etkisi bilinmemektedir.

Sağlıklı gönüllülerde rifampin (OATP inhibitörü, güçlü CYP3A ve 2C19 indükleyicisi, P-gp ve üridindifosfo glukuronosiltransferaz [UGT] indükleyicisi) ile eşzamanlı uygulama ilk doz ardından ambrisentan maruziyetini geçici olarak artırmıştır (yaklaşık 2 kat). Bununla birlikte 7. günde kararlı durumda rifampin ambrisentan maruziyetini etkilememiştir. Rifampin ile eşzamanlı kullanımda ambrisentan dozunun ayarlanması gerekmez.

Sağlıklı gönüllülerde ambrisentan ile günde tek doz ritonavir 100 mg (CYP3A, P-gp ve OATP inhibitörü) eşzamanlı kullanımı ambrisentan ya da ritonavir farmakokinetiğinde anlamlı bir etkiye yol açmamıştır.

Sağlıklı gönüllülerde eşzamanlı takrolimus (CYP3A ve P-gp maddesi, muhtemel UGT inhibitörü) kullanımı ambrisentan farmakokinetiğini etkilememiştir.

Sağlıklı gönüllülerde ambrisentan ve esas olarak aynı UGT enzimleri ile glukuronidasyona uğrayan mikofenolat mofetil (MMF) eşzamanlı kullanımı ambrisentan ya da MMF farmakokinetiğini klinik olarak anlamlı düzeyde etkilememiştir.

PAH hastaları ile yürütülen klinik çalışmalarda ambrisentan ve omeprazol (CYP2C19 inhibitörü) eşzamanlı kullanımı ambrisentan farmakokinetiğini anlamlı düzeyde etkilememiştir.

Sağlıklı gönüllülerde yürütülen bir klinik çalışmada ambrisentan 10 mg ile sağlanan kararlı durumda kombine oral kontraseptiflerin etinil östradiol ve noretindron bileşenlerinin tek doz farmakokinetiği anlamlı derecede etkilenmemiştir. Bu farmakokinetik çalışma temelinde ambrisentanın östrojen ya da progestojen temelli kontraseptiflerin maruziyetini anlamlı derecede etkilemesi beklenmez.

Ambrisentan sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada varfarinin kararlı durum farmakokinetiği ve antikoagülan aktivitesini etkilememiştir (Bkz. bölüm 5.2). Varfarin ayrıca ambrisentan farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı etkiye sahip değildir. Buna ek olarak ambrisentan haftada bir alınan varfarin tipi antikoagülan dozu, protrombin zamanı (PT) ve uluslararası normleştirilmiş oran (INR) üzerinde önemli bir etkisi gözlenmemiştir.

PAH tedavisi için diğer ilaçlarla (örn, prostanoidler ve fosfodiesteraz tip V inhibitörleri) birlikte uygulandığında VOLIBRIS'in etkililiği ve güvenliliği kontrollü klinik çalışmalarda özel olarak incelenmemiştir (Bkz. bölüm 5.1). Bu nedenle bu ilaçların birlikte dikkatli şekilde kullanılması önerilmektedir.

Ambrisentanın ksenobiyotik taşıyıcılar üzerindeki etkisi

In vitro ortamda, ambrisentan P-glikoprotein (Pgp)-aracılı digoksin dış akımı üzerinde inhibitör etkiye sahip değildir ve Pgp-aracılı dışakım için zayıf bir substrattır. Sıçan ve insan hepatositlerinde yapılan ek *in vitro* çalışmalar ambrisentanın sodyum-taurokolat yardımcı taşıyıcısı (NTCP), organik anyon taşıma pompasını (OATP), safra tuz taşıma pompasını (BSEP) ve çoklu ilaca direnç protein izoform-2'yi (MRP2) inhibe etmediğini göstermiştir. *In vitro* çalışmalar da sıçan hepatositlerinde ayrıca ambrisentanın Pgp, BSEP veya MRP2 üzerinde indüktif etkiye sahip olmadığını göstermiştir.

Sağlıklı gönüllülerde kararlı durumda ambrisentan uygulanımı bir Pgp substratı olan

digoksinin tek doz farmakokinetiğinde klinik açıdan anlamlı etkiye sahip değildir (Bkz. bölüm 5.2).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

VOLIBRIS tedavisi tedavi öncesi gebelik testi negatif değilse ve güvenilir doğum kontrol yöntemleri kullanılmıyorsa doğurganlık çağındaki kadınlarda başlanmamalıdır. VOLIBRIS ile tedavi sırasında ayda bir gebelik testi yapılması önerilmektedir.

VOLIBRIS kullanan kadınlar fetal hasar riski konusunda uyarılmalı ve gebe kaldıkları takdirde alternatif tedavi başlanmalıdır (Bkz. bölüm 4.3, 4.4 ve 5.3).

Gebelik dönemi

VOLIBRIS gebelikte kontrendikedir (Bkz. bölüm 4.3). Hayvanlarda yapılan çalışmalar ambrisentanın teratojenik olduğunu göstermiştir. İnsanlarda deneyim mevcut değildir.

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalardaki deneyim

VOLIBRIS'in güvenliliği PAH'ı bulunan 483'den fazla hastanın dahil edildiği klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir (Bkz. Bölüm 5.1.). 12 hafta süreli plasebo kontrollü klinik çalışma verilerine dayanarak tanımlanmış olan advers ilaç reaksiyonları (ADR), ortaya çıktıkları sistem organ ve sınıflarına ayrıca görülme sıklıklarına göre aşağıda bildirilmiştir.

Daha uzun gözlem sürelerine sahip, kontrollü olmayan çalışmalarda belirlenen güvenlik profilinin (ortalama gözlem süresi 79 hafta) kısa süreli çalışmalarda gözlenene benzer olduğu bulunmuştur.

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 $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10,000$). Doz ile ilişkili advers reaksiyonlar için sıklık kategorisi, daha yüksek VOLIBRIS dozuna bağlıdır. Sıklık kategorileri; çalışma sürelerindeki farklılıklar, önceden var olan diğer durumlar ve çalışmanın başlangıcındaki hasta özellikleri gibi faktörlere açıklama getirmemektedir. Günlük klinik pratikte ortaya çıkan advers reaksiyon sıklığını klinik çalışmalara dayanarak belirlenen advers reaksiyon sıklık kategorileri yansıtmayabilir. Advers reaksiyonlar, tüm sıklık kategorilerinde reaksiyonun şiddetine göre sırayla listelenmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (örn, anjiyoödem, deride döküntü)

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı (sinüs baş ağrısı, migren dahil)¹

Yaygın⁵: Baş dönmesi

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Kalp yetmezliği⁶, palpasyon

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Sıcak basması

Yaygın⁵: Hipotansiyon

Yaygın olmayan⁵: Senkop

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Üst solunum yolu konjesyonu (örn, nazal², sinüs), sinüzit, nazofarenjit, rinit

Yaygın⁵: Epistaksis, dispne⁷

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karın ağrısı, konstipasyon

Yaygın⁵: Bulantı, kusma, diyare

Hepatobilyer hastalıklar

Yaygın⁵: Karaciğer transaminazlarında artış

Yaygın olmayan⁵: Karaciğer hasarı, otoimmün hepatit⁴

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Periferik ödem, sıvı tutulumu³

Yaygın: Göğüs ağrısı/rahatsızlık hissi

Yaygın⁵: Asteni, yorgunluk

¹ 10 mg VOLIBRIS dozu ile baş ağrısı frekansı artmaktadır.

² Nazal konjesyon insidansı VOLIBRIS tedavisi sırasında doz ile ilişkili bulunmuştur.

³ Periferik ödem 10 mg'lık VOLIBRIS dozuyla daha yaygın olarak bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda periferik ödem daha yaygın bildirilmiş olup 65 yaş ve üstü hastalarda daha şiddetli olma eğilimi göstermiştir (Bkz. bölüm 4.4).

⁴ Ambrisentan tedavisi boyunca otoimmün hepatit alevlenmesi ve etiyojisi belirsiz karaciğer hasarını içeren otoimmün hepatit vakaları rapor edilmiştir.

⁵ Pazarlama sonrası kullanımda gözlenerek elde edilmiş yan etkiler olup sıklıkları plasebo kontrollü klinik çalışmalara göre belirlenmiştir.

⁶ Bildirilen kalp yetmezliği vakalarının büyük bir bölümü sıvı tutulması ile ilişkili bulunmuştur.

⁷ Etiyojisi kesin olmayan kötüleşen dispne vakaları VOLIBRIS tedavisine başlandıktan kısa süre sonra bildirilmiştir.

Laboratuvar anormallikleri

Hemoglobin seviyesinde azalma (Bkz. bölüm 4.4).

10 mg'lık VOLIBRIS dozu ile hemoglobin seviyesinde azalma etkisinin görülme sıklığının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. 12 haftalık plasebo kontrollü Faz 3 klinik çalışmalarda ortalama hemoglobin konsantrasyonu VOLIBRIS alan hasta gruplarında düşmüş olup bu düşüş 4. hafta gibi erken sürede saptanmıştır (düşüş 0.83 g/dl); başlangıca göre ortalama değişim sonraki 8 haftalık sürede stabil kalmıştır. VOLIBRIS tedavisi alan grubunda toplam 17 hastada (% 6.5) hemoglobin değerinde başlangıca göre % 15 ve daha fazla düşüş gözlenmiş ve daha sonra bu değer normal sınırın altına inmiştir.

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 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: Diğer antihipertansifler

ATC kodu: C02K X02

Etki mekanizması

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

- Ambrisentan temelde vasküler düz kas hücreleri ve kardiyak myositlerinde 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.

Etkililik

İki randomize, çift kör, çok merkezli, plasebo kontrollü Faz 3 pilot 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, diüretik, oksijen ve vazodilatörler (kalsiyum kanal blokerleri, ACE inhibitörleri) kombinasyonunu içerebilen destekleyici/temel ilaca eklenmiştir. Dahil edilen hastalarda bağ doku bozuklukları ile ilişkili IPAH veya PAH mevcuttur. Hastaların çoğunda WHO fonksiyonel sınıf II (% 38.4) veya sınıf III (% 55.0) semptomlar mevcuttur. Önceden mevcut karaciğer hastalığı (siroz veya klinik açıdan anlamlı şekilde artan aminotransferaz) ve PAH için diğer tedavilerin (örneğin prostanoidler) kullanıldığı hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu çalışmalarda hemodinamik parametreler değerlendirilmemiştir.

Faz 3 çalışmaları için tanımlanan primer sonlanma noktası başlangıca göre 6 dakikalık yürüme mesafesinde (6MWD) 12. haftada görülen değişiklik ile değerlendirilen egzersiz kapasitesindeki düzelmeydi. Her iki çalışmada VOLIBRIS tedavisi her VOLIBRIS dozu için 6MWD'de anlamlı düzelmeye sağlamıştır.

Başlangıca göre 12. haftada ortalama 6MWD'de plaseboya ayarlanmış düzelmeye sırasıyla ARIES 1 ve 2 çalışmalarında 5 mg grubu için 30.6 m (% 95 CI: 2.9 ile 58.3; p=0.008) ve 59.4 m idi (% 95 CI: 29.6 ile 89.3; p<0.001). ARIES-1 çalışmasında 10 mg grubunda 12. haftada ortalama 6MWD değerinde plaseboya ayarlanmış düzelmeye 51.4 m idi (% 95 CI: 26.6 ile 76.2; p <0.001).

Faz 3 çalışmalarının önceden tanımlanmış bir birleşik analizi (ARIES-C) yapılmıştır. 6MWD'de plaseboya ayarlanmış ortalama düzelmeye 5 mg dozu için 44.6 m (% 95 CI: 24.3 ile 64.9; p<0.001) ve 10 mg dozu için 52.5 m idi (% 95 CI: 28.8 ile 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 CI; %47-92). Ölçüm kriterleri; ölüm, akciğer transplantasyonu, PAH nedeniyle hospitalizasyon, atriyal septostomi, PAH tedavisinde kullanılan diğer ajanların tedaviye eklenmesi ve erken kurtarma 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 CI: -1.8 – -0.4; p=0.019; kombine doz grubu])

Uzun süreli veriler

ARIES 1 ve 2 çalışmalarına dahil edilen hastalar uzun süreli, açık ek bir ARIES E çalışmasında dahil edilmek üzere uygun bulunmuştur (n=383).

VOLIBRIS'in hastalık sonuçlarına etkisi bilinmemektedir. VOLIBRIS kullanan deneklerde bir yıllık sürede gözlenen hayatta kalma olasılığı (kombine VOLIBRIS dozu grubu) % 95 ve ikinci yılda ise % 84'tür.

Açık bir çalışmada (AMB222) VOLIBRIS, aminotransferaz anomalileri nedeniyle daha önce diğer ERA tedavinin kesildiği hastalarda artan serum aminotransferaz konsantrasyonlarının değerlendirilmesi için 36 hastada incelenmiştir. VOLIBRIS ile ortalama 53 haftalık tedavi

sırasında dahil edilen hastaların hiçbirisinde tedavinin kesilmesini gerektirecek 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 ek çalışmalar dahil) >3xULN serum aminotransferaz anomalisinin kümülatif insidansı ortalama 79.5 haftalık maruziyet süresinde 17/483 denektir. Bu VOLIBRIS için 100 hasta yılında 2.3 olay oranına karşılık gelmektedir.

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 artış, ortalama pulmoner arter basıncında bir düşüş ve ortalama pulmoner vasküler dirençte bir düşüşe neden olmuştur.

Sağlıklı gönüllülerde gerçekleştirilmiş olan bir 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.

%11'inde sekonder pulmoner hipertansiyon (WHO grup 3) bulunan 492 idiyopatik pulmoner fibroz (IPF) hastası (ambrisentan N=329, plasebo N=163) ile yapılan çalışmada primer etkililik sonlanım noktasına ulaşamadığından çalışma erken sonlandırılmıştır.

Bu çalışmada hastalar ambrisentan veya plaseboya 2:1 oranında randomize edilmiştir. Ambrisentan grubunda 90 (%27), plasebo grubunda 28 (%17) IPF progresyonu (solunum sebebiyle hastaneye yatış dahil) ya da ölüm vakası gözlenmiştir.

Primer etkililik sonlanım noktası değerlendirilmesinde ambrisentan grubunda plaseboya oranla solunum sebebiyle hastaneye yatış, mortalite ve solunum fonksiyonunda azalma daha yüksek oranda görülmüştür.

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 dozlamdan 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 dozlam sonunda erişilmektedir.

Sağlıklı gönüllülere açlık koşullarında ve yüksek oranda yağ içeren bir öğünden sonra ambrisentan uygulamasını içeren bir gıda etkisi çalışması C_{maks} değerinin % 12 düştüğünü ancak 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 non-sülfonamid (proprionik asit) ERA sınıfı bir maddedir.

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 ambrisentan'ın 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 farmakolojik aktivitesine katkıda bulunması beklenmemektedir.

In vitro veriler terapötik konsantrasyonlarda ambrisentanın UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 veya sitokrom P450 enzimleri 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4'ü inhibe etmediğini göstermiştir. Ek *in vitro* çalışmalar ambrisentanın NTCP, OATP veya BSEP'yi inhibe etmediğini göstermiştir. Ayrıca ambrisentan MRP2, Pgp veya BSEP'yi indüklememektedir.

Kararlı durumda ambrisentanın (günde bir kez 10 mg) PT ve INR ile ölçülen tek doz varfarin (25 mg) farmakokinetiği ve farmakodinamiği üzerindeki etkileri 20 sağlıklı gönüllüde araştırılmıştır. Ambrisentan, varfarin farmakokinetiği veya farmakodinamiğinde klinik açıdan anlamlı etkilere sahip değildir. Benzer şekilde birlikte varfarin ile uygulanması ambrisentan farmakokinetiğini etkilememektedir (Bkz. bölüm 4.5).

Yedi günlük sildenafil dozajının (günde üç kez 20 mg) tek doz ambrisentan farmakokinetiği ve yedi günlük ambrisentan dozajının (günde bir kez 10 mg) tek doz sildenafil farmakokinetiği üzerindeki etkisi 19 sağlıklı gönüllüde araştırılmıştır. Birlikte ambrisentan uygulanmasını takiben sildenafil C_{maks} değerindeki % 13'lük artış dışında sildenafil, N-desmetil-sildenafil ve ambrisentan farmakokinetik parametrelerinde başka değişiklik mevcut değildir. Sildenafil C_{maks} değerindeki bu hafif artışın klinik açıdan anlamlı olduğu düşünülmemektedir (Bkz. bölüm 4.5).

Tekrarlı doz ketokonazol (günde bir kez 400 mg) uygulanmasının tek doz 10 mg ambrisentan 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 şeklinde uygulanan ambrisentan (10 mg) uygulanmasının tek doz şeklinde uygulanan digoksin 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).

Eliminasyon

Ambrisentan ve metabolitleri temelde safrada hepatik ve/veya ekstrahepatik metabolizma aracılığıyla elimine edilmektedir. Uygulanan dozun yaklaşık % 22'si oral uygulamadan sonra idrarda geri kazanılmakta olup bunun % 3.3'ü değişmemiş formda ambrisentandır. İnsanlarda plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 13.6 ile 16.5 saattir.

Özel popülasyonlar

Sağlıklı gönüllüler ve PAH hastalarında yapılan bir popülasyon farmakokinetik analizinde elde edilen bulgulara göre, ambrisentan farmakokinetiği cinsiyet veya yaştan etkilenmemiştir (Bkz. bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği

Ambrisentan anlamlı renal metabolizma veya renal klerense (atılım) maruz kalmamaktadır. Bir popülasyon farmakokinetik analizinde kreatinin klirensinin oral ambrisentan klerensini etkileyen istatistiksel açıdan anlamlı bir değişken olduğu belirlenmiştir. Oral klerensteki düşüş 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 beklenmektedir. Bir popülasyon farmakokinetiği analizinde oral klerensin artan bilirubin düzeylerinin bir fonksiyonu olarak düştüğü gösterilmiştir. Bununla birlikte bilirubinin etkisi orta düzeydedir (bilirubin düzeyi 0.6 mg/dl olan bir hastaya kıyasla bilirubin düzeyi artarak 4.5 mg/dl olan bir hastada oral ambrisentan klerensi yaklaşık % 30 daha düşük olacaktır). Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda ambrisentan farmakokinetiği (siroz ile veya onsuz) araştırılmamıştır. Bu nedenle VOLIBRIS şiddetli karaciğer yetmezliği veya klinik açıdan anlamlı şekilde yüksek hepatik aminotransferaz değerleri ($>3 \times ULN$) 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 düşürebilir ve hipotansiyona ve vazodilatasyon ile ilişkili semptomlara neden olma potansiyeline sahiptir.

Ambrisentanın safra asidi taşıyıcısının bir inhibitörü olduğu ve aşırı hepatotoksisite ürettiği gösterilmemiştir.

İnsanlardaki terapötik düzeylerin altındaki maruziyetlerde kronik dozlamadan sonra kemirgenlerde nazal kavite epitelyumunda enflamasyon ve değişiklikler görülmüştür. Köpeklerde, hastalarda gözlenenin 20 katı daha yüksek maruziyetlerde kronik yüksek doz ambrisentan uygulamasını takiben hafif enflamatuvar yanıt 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 konka 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 potansiyel kanıtı saptanmamıştır. Yalnızca en yüksek dozda erkek sıçanlarda selim meme fibroadenomunda hafif artış gözlenmiştir.

Erkek sıçanlar ve farelerde güvenlilik marjı olmaksızın yapılan oral tekrarlı doz toksisite ve fertilitte çalışmalarında bazen aspermi ile ilişkilendirilen testiküler tübüler atrofi gözlenmiştir. Testiküler değişiklikler doz uygulanmayan periyotta değerlendirildiğinde tam olarak düzeltilebilir değildir. Bununla birlikte 39 haftaya kadarki çalışmalarda EAA'ya göre köpeklerde, insanlarda görülenden 35 kat yüksek bir maruziyette testiküler değişiklik gözlenmemiştir. Ambrisentanın erkeklerde fertilitte üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Ambrisentanın tavşan ve sıçanlarda teratojenik olduğu gösterilmiştir. Test edilen tüm dozlarda alt çene, dil ve/veya palat anomalileri görülmüştür. Buna ek olarak sıçanlarda yapılan çalışmada intraventriküler septal defektler, gövde damarlarında damar defektleri, tiroid ve timus anomalileri, basifenoid kemikte osifikasyon ve sol umbilikal arter insidansında artış görülmüştür. Teratojenisite ERA maddeler için bir sınıf etkisidir.

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 kalımı azaltmış ve yavruların üreme yeteneğinde bozulmaya (nekropside küçük testis bulgusu ile) neden olmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Laktoz monohidrat
Mikrokristalize sellüloz
Kroskarmelloz sodyum
Magnezyum stearat

Film kaplama:

Opadry II: 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

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PVDC/alüminyum folyo blister. 10 veya 30 film tabletlik ambalaj boyutlarında satılmaktadır.

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

Adı: GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.

Adresi: Büyükdere Cad. No.173, 1. Levent Plaza
B Blok 34394 1. Levent / İstanbul

Tel. no: 212 – 339 44 00

Faks no: 212 – 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

133/58

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

12.07.2012

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ