

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

ANCATİS 5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Ambrisentan 5.0 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı) 95.0 mg

Lesitin 0.1 mg

FD&C #40/Allura red Aluminum Lake (E129) 0.0075 mg

Yardımcı maddeler için 6.1 'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Açık pembe renkte, oblong film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapotik endikasyonlar

ANCATİS, 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:

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

Ambrisentanın tadalafil ile kombinasyonu:

ANCATİS'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 ambrisentan tedavisinin aniden kesilmesinin PAH semptomlarının tekrar kötüleşmesi ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

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

Uygulama şekli:

ANCATİS 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 klerensi < 30 ml/dak) olan hastalarda ambrisentan ile ilgili veriler sınırlıdır; bu hasta popülasyonunda tedavi dikkatli bir şekilde başlatılmalı ve doz 10 mg ANCATİS'e çıkarıldığında özel dikkat gösterilmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Ambrisentan 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 (Cmaks 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 ANCATİS tedavisine başlanmamalıdır; bkz.Bölüm 4.3 ve 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

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

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 (bkz. Bölüm 6.1)
- Soya yağı ihtiva ettiğinden dolayı fıstık ya da soyaya alerjiniz varsa (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

Ambrisentan, 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 Ambrisentan'ın 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 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) ANCATİS tedavisine başlamadan önce değerlendirilmelidir. Başlangıç ALT ve/veya AST değerleri normal üst limitin 3 katından yüksek olan hastalarda ANCATİS tedavisine başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Hastalar klinik olarak hepatik hasar belirtileri açısından gözlenmelidir ve ALT ile AST'nin aylık takibi önerilmektedir. Hastada inatçı, açıklanamayan, klinik 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 ANCATİS tedavisine yeniden başlanması düşünülebilir. Böyle durumlarda bir hepatoloğa danışılması önerilmektedir.

Hemoglobin konsantrasyonu

Hemoglobin konsantrasyonları ve hematokrit değerlerindeki düşüşler ambrisentan dahil endotelin reseptör antagonisti (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. Hemoglobin konsantrasyonunda başlangıca göre ortalama düşüş (0,9 g/dl 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 ANCATİS tedavisine başlanması önerilmektedir. ANCATİS 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 verilmesine 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 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 diüretik kullanımı veya hastane 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 ya da kilo artışı olmaksızın klinik olarak anlamlı sıvı tutulumu meydana gelirse, bu durumun ambrisentana ya da 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 verilmesine 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

ANCATİS 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 testinin 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

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

ANCATİS azo sınıfı boyar madde olarak *FD&C #40/Allura red Aluminum Lake (E129)* içermektedir, bu nedenle alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

ANCATİS içeriğinde soya ihtiva eder. Eğer fıstık ya da soyaya alerjiniz varsa ANCATİS'i kullanmayınız.

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 değıştirme 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 eşzamanlı 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 klinik olarak ambrisentan maruziyeti üzerinde 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 değildir. Buna ek olarak, ambrisentanın haftada bir alınan varfarin tipi antikoagülan dozu, protrombin zamanı (PT) ve uluslararası normleştirilmiş oran (INR) üzerinde önemli 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 uygulamasını 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)

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

Gebelik dönemi

ANCATİS gebelikte kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Hayvanlarda yapılan çalışmalar ambrisentanın teratojenik olduğunu göstermiştir. İnsanlarda deneyim mevcut değildir.

ANCATİS 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 ANCATİS 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 kapasitesi üzerinde hafif veya orta şiddette bir etkiye sahiptir. Hastanın muhakeme, motor ve 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 bilgilendirmelidir.

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 ve sınıflarına ayrıca görülme sıklıklarına göre aşağıda yer almaktadır. Daha uzun süreli plasebo kontrolü olmayan çalışmalardan (ARIES-E ve AMBITION (tadalafil ile kombinasyon halinde)) elde edilen bilgiler de aşağıda sunulmaktadır. Uzun vadeli 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 periferal ödem, su 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 periferal ödem 65 yaş ve üzeri hastalarda daha şiddetli görülme eğilimindedir (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 $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Doz ile ilişkili advers reaksiyonlar için sıklık kategorisi, daha yüksek ambrisentan dozuna bağlıdır. 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 (örn, 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 bozuklukları

Çok yaygın: Deride döküntü⁹

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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 (örn, 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 bozuklukları

Çok 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 (örn, 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, palpitasyon

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Sıcak basması, hipotansiyon³

Yaygın olmayan³: Senkop

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

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

Gastrointestinal hastalıklar

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

Hepatobiliyer hastalıklar

Yaygın³: Hepatik transaminaz yükselmesi

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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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 artmaktadır.

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 bölümü sıvı tutulması ile ilişkili 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 etiyolojisi belirsiz 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 ANCATİS 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 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) 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 ambrisentan 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 ANCATİS 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: C02K X02

Etki mekanizması

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

- Ambrisentan güçlü (Ki 0,016 nM) ve yüksek oranda seçici bir ETA antagonistidir (ETB ile karşılaştırıldığında ETA 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 pilot 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, diüretik, 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 (% 55,0) 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 ambrisentan tedavisi tüm ambrisentan dozları için 6DYM'de anlamlı düzelme sağlamıştır.

Başlangıca göre 12. haftada ortalama (6DYM)'de plaseboya göre ayarlanmış düzelme sırasıyla ARIES 1 ve 2 çalışmalarında 5 mg grubu için 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 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 ($-0,20\pm 8,14$ 'e karşılık $3,41\pm 6,96$, $p=0,005$). 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 güvenlilik 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 ise %79 olmuştur.

Açık etiketli bir çalışmada (AMB222), ambrisentan aminotransferaz anomalileri nedeniyle daha önce diğer ERA tedavisinin kesildiği hastalarda serum aminotransferaz konsantrasyonlarında artışın 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 denektir. Bu ambrisentan için 100 hasta yılında 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 artış, ortalama pulmoner arter basıncında bir düşüş 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 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, 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 fazladır.

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

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

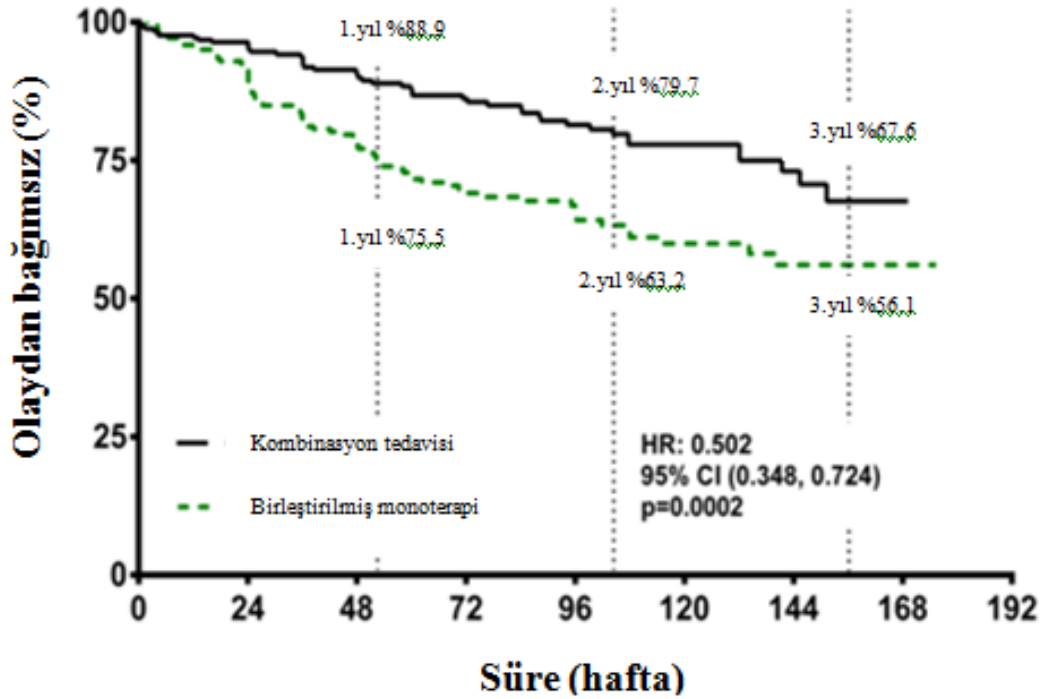
Tüm hastalar için ortalama yaş 54 olmuştur (SD 15; aralık 18-75 yaş). Başlangıçta hastaların WHO FC değeri II (%31) ve FC III (%69) olmuştur. İdiyopatik veya kalıtsal PAH çalışma popülasyonundaki en yaygın etiyoloji olmuş (%56), bunu bağ dokusu bozukluklarına bağlı PAH (%37), ilaçlar ve toksinler ile 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

Klinik başarısızlık süresi



Risk sayısı:	253	229	186	145	106	71	36	4
Kombinasyon:	253	229	186	145	106	71	36	4
Birleştirilmiş monoterapi:	247	209	155	108	77	49	25	5

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 (%95GA)		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 fibröz:

%11'inde sekonder pulmoner hipertansiyon (WHO grup 3) bulunan 492 idiyopatik pulmoner fibröz (IPF) hastası (ambrisentan N=329, plasebo N=163) ile yapılan çalışmada, primer etkililik sonlanım noktasına ulaşamayacağı belirlendiğinden çalışma 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 dozlamada 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 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 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 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, 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. Ayrıca, 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 dışa 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 etkilere sahip değildir. Benzer şekilde birlikte varfarin ile uygulanması ambrisentanın farmakokinetiğini etkilememektedir (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. Birlikte ambrisentan

uygulanmasını takiben sildenafil C_{maks} değerindeki % 13'lük artış dışında sildenafil, N-desmetil-sildenafil ve ambrisentanın farmakokinetik parametrelerinde başka bir değişiklik mevcut değildir. 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 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. $EAA_{(0-inf)}$ ve C_{maks} ile ölçülen ambrisentan maruziyeti sırasıyla % 35 ve % 20 artmıştır. Maruziyetteki bu değişikliğin klinik açıdan anlamlı olmadığı düşünüldüğünden ambrisentan 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 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 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 ila 16,5 saattir.

Özel popülasyonlar

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

Böbrek yetmezliği

Ambrisentan anlamlı renal metabolizma veya renal klerense (atılım) maruz kalmamaktadır. Bir popülasyon farmakokinetiği analizinde kreatinin klirensinin oral ambrisentan klerensini etkileyen istatistiksel açıdan anlamlı bir değişken olduğu belirlenmiştir. Oral klerensteki 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 klerensin artan bilirubin düzeylerinin bir fonksiyonu olarak azaldığı 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 ambrisentanın farmakokinetiği (siroz ile veya siroz olmadan) araştırılmamıştır. Bu nedenle ambrisentan 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 düşürebilme 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 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 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 güvenilirlik 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 spermlerin 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 umbilikal 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 kalımı 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 ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

- Laktoz monohidrat (Sığır kaynaklı)
- Mikrokristalin selüloz
- Kroskarmellos sodyum
- Magnezyum stearat
- Polivinil Alkol
- Titanyum dioksit (E171)
- Polietilen glikol 3350
- Talk
- Polietilen glikol 8000

Lesitin (Soya kaynaklı)
FD&C #40/Allura Red Aluminum 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

10 ve 30 film kaplı tablet içeren, opak beyaz PVDC / Al blister ve karton kutu ambalaj.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
Adresi : İstinye Mahallesi, Balabandere Caddesi, No:14
34460 Sarıyer/İstanbul
Tel No : 0 212 362 18 00
Faks No : 0 212 362 17 38

8. RUHSAT NUMARASI

2019/244

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 09.05.2019

Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ