

До Реєстраційного посвідчення

№ UA/18133/01/01№ UA/18133/01/02від 08.07.2020

Інструкція про застосування лікарського засобу, затверджена згідно з нормативними вимогами країни Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ

PRODUCT MONOGRAPH

VOLIBRIS

ambrisentan tablets

5 mg and 10 mg

Endothelin Receptor Antagonist

Date of Revision:
September 7, 2018

©2018 GSK group of companies or its licensor.
Trademarks are owned by or licensed to the GSK group of companies.



Table of Contents

<u>PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION</u>	3
<u>SUMMARY PRODUCT INFORMATION</u>	3
<u>INDICATIONS AND CLINICAL USE</u>	3
<u>CONTRAINDICATIONS</u>	3
<u>WARNINGS AND PRECAUTIONS</u>	4
<u>ADVERSE REACTIONS</u>	7
<u>DRUG INTERACTIONS</u>	12
<u>DOSAGE AND ADMINISTRATION</u>	16
<u>OVERDOSAGE</u>	17
<u>ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY</u>	17
<u>STORAGE AND STABILITY</u>	20
<u>DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING</u>	20
<u>PART II: SCIENTIFIC INFORMATION</u>	21
<u>PHARMACEUTICAL INFORMATION</u>	21
<u>CLINICAL TRIALS</u>	22
<u>DETAILED PHARMACOLOGY</u>	31
<u>TOXICOLOGY</u>	33
<u>REFERENCES</u>	34
<u>PART III: CONSUMER INFORMATION</u>	Error! Bookmark not defined.



VOLIBRIS

052

ambrisentan tablets

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION

SUMMARY PRODUCT INFORMATION

Route of Administration	Dosage Form / Strength	Nonmedicinal Ingredients
Oral	Tablet, 5 mg and 10 mg	Croscarmellose sodium, lactose monohydrate, lecithin, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide, macrogol/polyethylene glycol 3350 and FD&C Red #40/Allura Red AC Aluminum Lake.

INDICATIONS AND CLINICAL USE

VOLIBRIS (ambrisentan tablets) is indicated for treatment of idiopathic ('primary') pulmonary arterial hypertension (IPAH) and pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with connective tissue disease in adult patients with WHO functional class II or III symptoms.

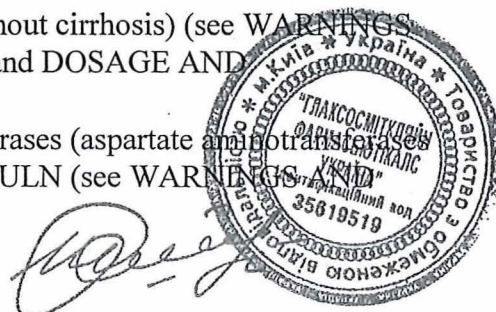
VOLIBRIS is also indicated for initiation therapy in combination with tadalafil in adult PAH patients with WHO Functional class II or III symptoms.

VOLIBRIS should only be used by clinicians experienced in the diagnosis and treatment of IPAH or PAH.

CONTRAINDICATIONS

VOLIBRIS is contraindicated in:

- Patients with a known or suspected hypersensitivity to VOLIBRIS or any of the ingredients in the formulation (see DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING).
- Pregnancy (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations, Pregnant Women).
- Breastfeeding (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations, Nursing Women).
- Patients with severe hepatic impairment (with or without cirrhosis) (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Hepatic/Biliary/Pancreatic, and DOSAGE AND ADMINISTRATION).
- Patients with baseline values of hepatic aminotransferases (aspartate aminotransferase (AST) and/or alanine aminotransferases (ALT)) >3x ULN (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Hepatic/Biliary/Pancreatic).



PRECAUTIONS, Hepatic/Biliary/Pancreatic, and DOSAGE AND ADMINISTRATION).

- Patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), with or without pulmonary hypertension.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

General

There have been no studies to investigate the effect of VOLIBRIS on driving performance or the ability to operate machinery. Further, a detrimental effect on such activities cannot be predicted from the pharmacology of the active substance.

Carcinogenesis and Mutagenesis

There are no human data available (see TOXICOLOGY, Carcinogenesis and Mutagenesis).

Hematologic

The development of drug-related decreases in hemoglobin concentration and hematocrit has been associated with administration of endothelin receptor antagonists and was observed in clinical studies with VOLIBRIS in monotherapy. There have been cases where this has resulted in anemia requiring transfusion. These decreases were generally observed within the first few weeks of treatment with VOLIBRIS, and stabilized thereafter. Anemia is more common during therapy with VOLIBRIS plus tadalafil than with either VOLIBRIS or tadalafil alone (see ADVERSE REACTIONS).

Initiation of VOLIBRIS is not recommended for patients with clinically significant anemia (see Monitoring and Laboratory Tests).

Hepatic/Biliary/Pancreatic

Liver function abnormalities have been associated with pulmonary arterial hypertension. Hepatic enzyme elevations potentially related to therapy have been observed with endothelin receptor antagonists (ERAs). Therefore, hepatic function should be evaluated prior to initiation of VOLIBRIS. Monitor liver function as clinically indicated for patients with normal liver function or mild hepatic impairment. Initiation of VOLIBRIS is contraindicated for patients with aminotransferase (alanine aminotransferase, ALT or aspartate aminotransferase, AST) concentrations greater than 3 times the upper limit of normal (>3x ULN) or patients with severe hepatic impairment. Patients with ALT/AST levels >2x ULN were not included in a clinical trial studying co-administration of VOLIBRIS with tadalafil. VOLIBRIS should be used with caution in patients with moderate hepatic impairment and monthly monitoring of ALT and AST is recommended (see DOSAGE AND ADMINISTRATION, and ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY).

Although the incidence of aminotransferase abnormalities was low, the possibility of serum aminotransferase elevations associated with VOLIBRIS administration cannot be excluded. Therefore monthly monitoring of ALT and AST is recommended in particularly vulnerable patients such as those with moderate hepatic impairment or those with clinically significant right heart failure, pre-existing liver disease, previous elevations of aminotransferases due to medications or taking concurrent medications known to elevate aminotransferases. Patients be at increased risk for developing elevated aminotransferases on VOLIBRIS. If patients develop clinically significant aminotransferase elevations or if aminotransferase elevations are



accompanied by signs or symptoms of hepatic injury (e.g. jaundice), VOLIBRIS therapy should be discontinued.

In patients without clinical symptoms of hepatic injury or of jaundice, re-initiation of VOLIBRIS may be considered following resolution of hepatic enzyme abnormalities. Hepatic injury and autoimmune hepatitis are known to occur in PAH patients and autoantibodies are frequently found in IPAH. Cases consistent with autoimmune hepatitis, including possible exacerbation of underlying autoimmune hepatitis, and hepatic injury have been reported with VOLIBRIS therapy, although the contribution of VOLIBRIS to these events is unclear.

Therefore, patients should be monitored for signs of hepatic injury and caution exercised when VOLIBRIS is used alone or concomitantly with other medicinal products known to be associated with hepatic injury as the additive effects of VOLIBRIS with these agents are not known. Management of autoimmune hepatitis in PAH patients should be optimized prior to initiation of VOLIBRIS and during VOLIBRIS therapy. If patients develop signs or symptoms of hepatitis, or suffer exacerbation of existing autoimmune hepatitis, VOLIBRIS should be discontinued.

Other ERAs have been associated with aminotransferase (AST, ALT) elevations, hepatotoxicity, and cases of liver failure. In patients who develop hepatic impairment after VOLIBRIS initiation, the cause of liver injury should be fully investigated. Discontinue VOLIBRIS if elevations of liver aminotransferases are $>3x$ ULN or if elevations are accompanied by bilirubin $>2x$ ULN, or by signs or symptoms of liver dysfunction and other causes are excluded.

Fluid Retention

Peripheral edema (fluid retention) has been observed with ERAs including VOLIBRIS. Peripheral edema may also be a clinical consequence of PAH. VOLIBRIS induced a dose-dependent increased incidence of mild to moderate peripheral edema (see ADVERSE REACTIONS).

Post-market reports confirm that fluid retention may occur within weeks after starting VOLIBRIS and, in some cases, has required intervention with a diuretic or hospitalization for fluid management or decompensated heart failure (see Clinical Trial Adverse Events, Table 1). If patients have pre-existing fluid overload, this should be managed as clinically appropriate prior to starting VOLIBRIS.

If clinically significant peripheral edema develops during therapy with VOLIBRIS, with or without associated weight gain, further evaluation should be undertaken to determine the cause, such as the use of VOLIBRIS or the existence of underlying heart failure. The possible need for specific treatment or discontinuation of VOLIBRIS therapy should also be evaluated.

Fluid retention/peripheral edema is more common during therapy with VOLIBRIS plus tadalafil than with either VOLIBRIS or tadalafil alone.

Pulmonary Veno-Occlusive Disease

If patients develop acute pulmonary edema during initiation of VOLIBRIS, the possibility of pulmonary veno-occlusive disease should be considered.



Renal

VOLIBRIS has not been studied in individuals with renal impairment. VOLIBRIS does not undergo significant renal metabolism or renal clearance (excretion), and therefore dose adjustment is unlikely to be required in patients with renal impairment (see ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics).

Sexual Function/Reproduction

The development of testicular tubular atrophy that was not reversible after 13 or 20 weeks has been observed in male rats at dose levels of 10 to 300 mg/kg/day, although reduced fertility and morphologic effects on sperm only occurred at 300 mg/kg/day and were reversible. The effect on male human fertility is not known (see CLINICAL TRIALS and TOXICOLOGY).

Special Populations

Pregnant Women: The use of VOLIBRIS is contraindicated in pregnant women. Animal studies in rats and rabbits have shown that VOLIBRIS is teratogenic with reports of increased incidences of fetal malformations and abnormalities following administration of ERAs including VOLIBRIS (see TOXICOLOGY, Pregnancy).

Women of child bearing potential should be advised of the risk of fetal harm if VOLIBRIS is taken during pregnancy. Pregnancy must be excluded before the start of treatment with VOLIBRIS and prevented thereafter by reliable contraception. Pregnancy tests during treatment with VOLIBRIS are recommended as clinically indicated.

Women of child bearing potential should be advised to contact their physician immediately if they become pregnant or suspect they may be pregnant. If pregnancy is to be continued, VOLIBRIS should be discontinued and alternative treatment should be initiated (see CONTRAINDICATIONS and TOXICOLOGY, Pregnancy).

Nursing Women: It is not known whether VOLIBRIS is excreted in human milk. Therefore breastfeeding is contraindicated in patients taking VOLIBRIS (see CONTRAINDICATIONS).

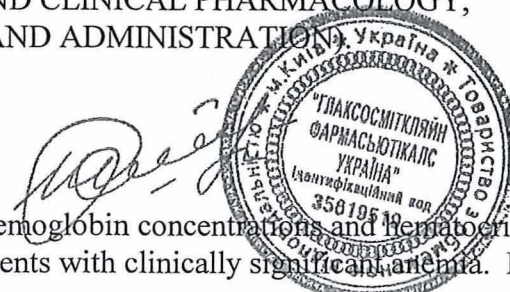
Pediatrics (< 18 years of age): Safety and efficacy of VOLIBRIS have not been established in patients under 18 years of age. VOLIBRIS should therefore not be used in this age group (see TOXICOLOGY).

Geriatrics (> 65 years of age): No dose adjustment is required in patients aged 65 years and over.

In clinical studies where VOLIBRIS was used in monotherapy, peripheral edema was reported as dose dependent, was more common and tended to be more severe in patients ≥ 65 years of age. In a subsequent clinical study (AMBITION), incidence of edema for patients on ambrisentan monotherapy was 19% in patients < 55 years, and 28% for those ≥ 55 years of age (see ADVERSE DRUG REACTIONS, ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Special Populations and Conditions and DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Monitoring and Laboratory Tests**Hemoglobin and Hematocrit**

VOLIBRIS has been associated with reductions in hemoglobin concentration and hematocrit. Initiation of VOLIBRIS is not recommended for patients with clinically significant anemia. It



is recommended that hemoglobin and/or hematocrit levels are measured prior to the initiation of VOLIBRIS, again at one month, and periodically thereafter as clinically indicated.

Decreases in hemoglobin and/or hematocrit were observed as very common clinical trial adverse drug reactions (see Table 1). In monotherapy studies, the mean decrease in hemoglobin from baseline to the end of treatment for patients receiving VOLIBRIS in 12-week placebo-controlled studies was 0.8 g/dL. Hemoglobin reductions were observed to persist for 4 years. In combination therapy studies, the incidence of anemia was increased when VOLIBRIS was dosed in combination with tadalafil (15%), compared to the incidence of anaemia when ambrisentan or tadalafil were given as monotherapy (7% and 11%, respectively).

If a clinically significant decrease in hemoglobin or hematocrit is observed, and other causes have been excluded, discontinuation of VOLIBRIS should be considered.

Liver Function Tests

Liver transaminase levels should be measured prior to initiation of treatment and subsequently at monthly intervals in vulnerable patients, or generally in any patient as clinically indicated (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Hepatic/Biliary/Pancreatic).

If patients develop clinically significant elevations of transaminases greater than 3x ULN), or if transaminase elevations are accompanied by signs or symptoms of hepatic injury (such as nausea, vomiting, fever, abdominal pain, jaundice or unusual lethargy or fatigue) or if elevations are accompanied by increases in bilirubin 2xULN, treatment with VOLIBRIS should be stopped.

In patients without clinical symptoms of hepatic injury or jaundice, re-initiation of VOLIBRIS may be considered following resolution of hepatic enzyme abnormalities (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Hepatic/Biliary/Pancreatic).

ADVERSE REACTIONS

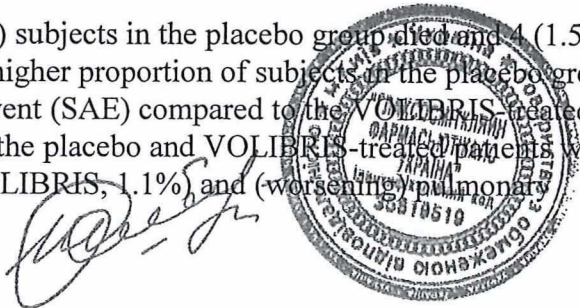
Adverse Drug Reaction Overview

The safety of VOLIBRIS has been evaluated in Phase II and Phase III clinical studies totalling 483 patients with PAH who were treated with doses of 1, 2.5, 5, or 10 mg once daily, ranging in exposure from 1 day to 3.5 years. Overall, VOLIBRIS was well tolerated.

In placebo-controlled 12-week studies, the most commonly ($\geq 10\%$) reported adverse drug reactions with VOLIBRIS were peripheral edema, headache, and nasal congestion (see Table 1).

In placebo-controlled phase III studies, the proportion of subjects who discontinued because of adverse events was similar across all treatment groups: 3.0% in the placebo group and 2.3% in the VOLIBRIS group.

In the placebo-controlled studies, six (4.5%) subjects in the placebo group died and 4 (1.5%) subjects in the VOLIBRIS groups died. A higher proportion of subjects in the placebo group had at least one non-fatal serious adverse event (SAE) compared to the VOLIBRIS-treated patients. The most frequent SAEs for both the placebo and VOLIBRIS-treated patients were right ventricular failure (placebo, 6.1%; VOLIBRIS, 1.1%) and (worsening pulmonary



hypertension (placebo, 3.8 %; VOLIBRIS, 1.1 %). Treatment-related SAEs occurred with a similar frequency across all VOLIBRIS treatment groups.

Clinical Trial Adverse Drug Reactions

Because clinical trials are conducted under very specific conditions the adverse drug reaction rates observed in the clinical trials may not reflect the rates observed in practice and should not be compared to the rates in the clinical trials of another drug. Adverse drug reaction information from clinical trials is useful for identifying drug-related adverse events and for approximating rates.

Experience from Short-term Clinical Studies

The following safety data for VOLIBRIS were obtained from two Phase III 12-week placebo-controlled studies in subjects with PAH (ARIES-1 and ARIES-2). A total of 197 patients received VOLIBRIS at doses of 5 or 10 mg once daily and 132 patients received placebo.

The adverse drug reactions observed in ARIES-1 and ARIES-2 are summarized in Table 1.

Table 1 Adverse Drug Reactions for PAH Patients Receiving VOLIBRIS in Short-Term Studies (ARIES-1 and ARIES-2, integrated analysis)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=132) n (%)	VOLIBRIS 5 mg (N=130) n (%)	VOLIBRIS 10 mg (N=67) n (%)
Blood and lymphatic system disorders			
Anemia	2 (1.5)	2 (1.5)	2 (3.0)
Cardiac disorders			
Palpitations	3 (2.3)	5 (3.8)	3 (4.5)
Gastrointestinal disorders			
Constipation	2 (1.5)	4 (3.1)	4 (6.0)
Abdominal pain ^a	1 (0.8)	6 (4.6)	4 (6.0)
General disorders and administration site conditions			
Peripheral edema	14 (10.6)	24 (18.5)	19 (28.4)
Fluid retention ^b	4 (3.0)	4 (3.1)	4 (6.0)
Immune System Disorders			
Hypersensitivity ^c	0	1 (0.8)	0
Nervous system disorders			
Headache	18 (13.6)	20 (15.4)	13 (19.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Nasal congestion	2 (1.5)	7 (5.4)	7 (10.4)
Nasopharyngitis	1 (0.8)	7 (5.4)	2 (3.0)
Sinusitis	0	4 (3.1)	3 (4.5)
Vascular disorders			
Flushing ^d	2 (1.5)	5 (3.8)	

a) Includes Abdominal Pain Upper b) Includes Fluid Retention, Fluid Overload, and Local Swelling c) Includes Drug Hypersensitivity d) Includes Hot Flush.

Adverse drug reactions in short-term monotherapy trials were generally mild to moderate. The higher dose (10 mg) was associated with a higher incidence of peripheral edema.



System Organ Class Preferred Term	ARIES-E Ambrisentan Monotherapy N=383 n (%)	AMBITION Combination Therapy (ITT) N=302 n (%)	AMBITION Ambrisentan Monotherapy (ITT) N=152 n (%)	AMBITION Tadalafil Monotherapy (ITT) N=151 n (%)
Headache	96 (25)	125 (41)	51 (34)	53 (35)
Dizziness	66 (17)	56 (19)	30 (20)	22 (15)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Nasal congestion	48 (13)	58 (19)	25 (16)	17 (11)
Nasopharyngitis	58 (15)	51 (17)	31 (20)	23 (15)
Sinusitis	39 (10)	22 (7)	10 (7)	11 (7)
Dyspnoea ^f	64 (17)	55 (18)	31 (20)	31 (21)
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash ^g	27 (7)	28 (9)	8 (5)	9 (6)
Vascular disorders				
Flushing ^h	23 (6)	46 (15)	22 (14)	16 (11)

a) Tinnitus occurred in the combination therapy and is not considered an ADR of ambrisentan b) Visual impairment includes Vision blurred and Visual disturbance. c) Abdominal pain includes Abdominal pain upper d) Fluid retention includes Fluid retention, Fluid overload, and Local swelling e) Hypersensitivity includes Drug hypersensitivity f) Dyspnea includes Dyspnea exertional. g) Rash includes Rash erythematous, Rash generalised, Rash macular, Rash papular, and Rash pruritic h) Flushing includes Hot flush.

Experience from a Clinical Study with VOLIBRIS Used in Combination with Tadalafil

As described above in Experience from Long Term Clinical Studies, the long-term safety of VOLIBRIS used in combination with tadalafil was evaluated in a double-blind, active-controlled clinical trial, AMBITION. The adverse drug reactions observed were generally consistent with the safety profile of VOLIBRIS used alone (see Table 2). Table 3 below presents the adverse reactions seen more frequently in the combination of VOLIBRIS with tadalafil than with either drug alone.

Table 3 Adverse Drug Reactions for PAH Patients Receiving VOLIBRIS in AMBITION Long-term Study (>3 months) with $\geq 2\%$ Higher Incidence in the Combination Therapy Arm versus either of the Monotherapy Arms by Decreasing Incidence in Combination Arm

Preferred Term	AMBITION Combination Therapy (ITT) N=302 n (%)	AMBITION Ambrisentan Monotherapy (ITT) N=152 n (%)	AMBITION Tadalafil Monotherapy (ITT) N=151 n (%)
Peripheral edema	135 (45)	58 (38)	43 (28)
Headache	125 (41)	51 (34)	53 (35)
Nasal congestion	58 (19)	25 (16)	17 (11)
Dizziness	56 (19)	30 (20)	22 (15)
Flushing ^a	46 (15)	22 (14)	16 (11)
Anaemia	44 (15)	11 (7)	13 (9)
Vomiting	35 (12)	13 (9)	8 (5)
Rash ^b	28 (9)	8 (5)	8 (5)
Visual impairment ^c	22 (7)	8 (5)	



	AMBITION Combination Therapy (ITT) N=302 n (%)	AMBITION Ambrisentan Monotherapy (ITT) N=152 n (%)	AMBITION Tadalafil Monotherapy (ITT) N=151 n (%)
Preferred Term			
Tinnitus	8 (3)	1 (<1)	0 (0)

a) Flushing includes Hot flush. b) Rash includes Rash erythematous, Rash generalised, Rash macular, Rash papular, and Rash pruritic. c) Visual impairment includes Vision blurred.

In the AMBITION study, the incidence of peripheral edema in elderly patients (≥ 65 years) was 44% (44/101), 37% (18/49) and 29% (16/56) in the VOLIBRIS + tadalafil, VOLIBRIS monotherapy and tadalafil monotherapy groups respectively, compared to 45% (91/201), 39% (40/103) and 28% (27/95) in younger patients (< 65 years).

Less Common Clinical Trial Adverse Drug Reactions

Adverse drug reactions including those which were less common in VOLIBRIS clinical trials are presented in Tables 1-3 (see Clinical Trial Adverse Drug Reactions).

Abnormal Hematologic and Clinical Chemistry Findings

Hematologic Changes

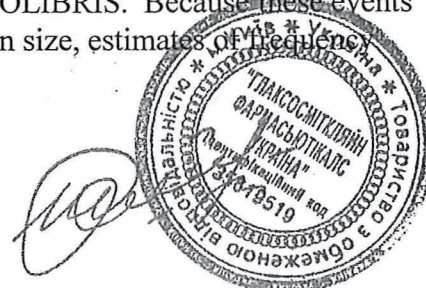
In the placebo-controlled Phase III studies in patients with PAH, the mean changes from baseline (in patients receiving placebo, VOLIBRIS 5 mg and 10 mg, respectively) were (+0.15, -0.77, -0.93) for hemoglobin and (+0.01%, -2%, -3%) for hematocrit. These changes were not dose-related in patients receiving VOLIBRIS 5 mg and 10 mg. Marked decreases in hemoglobin ($> 15\%$ decrease from baseline resulting in a value below the lower limit of normal) were observed in 7% of patients receiving VOLIBRIS and 4% of patients receiving placebo. Similar decreases in hemoglobin/hematocrit have been observed with other ERAs; the cause of the decrease is not fully understood, but it is not due to hemorrhage or hemolysis. The incidence of anemia was increased when VOLIBRIS was dosed in combination with tadalafil (15% adverse event frequency), compared to the incidence of anaemia when ambrisentan or tadalafil were given as monotherapy (7% and 11%, respectively). Adverse events related to anemia, low hemoglobin or low hematocrit appeared to be more frequent with 10 mg VOLIBRIS than lower doses or placebo. Mean decreases from baseline (ranging from 0.9 to 1.2 g/dL) in hemoglobin concentrations persisted for up to 4 years of treatment with VOLIBRIS in the long-term open-label extension of the pivotal Phase III clinical studies.

Clinical Chemistry Changes

A number of patients (19%) showed an increase of γ GT ($> 3x$ ULN). The clinical significance is not known.

Post-Marketing Adverse Drug Reactions

In addition to adverse drug reactions identified from clinical studies, the following adverse drug reactions were identified during post-approval use of VOLIBRIS. Because these events have been reported voluntarily from a population of unknown size, estimates of frequency cannot be made.



Cardiac Disorders

Fluid retention and heart failure associated with fluid retention occurring within weeks after starting VOLIBRIS therapy have been reported post-marketing. In some cases, these events have required intervention with a diuretic or hospitalization for fluid management or decompensated heart failure.

Blood and Lymphatic System Disorders

Anemia requiring transfusion.

Hepatobiliary Disorders

Cases of increased hepatic transaminases (AST and ALT >3x ULN), autoimmune hepatitis, including cases of exacerbation of autoimmune hepatitis, and hepatic injury of unclear aetiology (including increased blood bilirubin >2x ULN) have been reported during VOLIBRIS therapy. In the AMBITION study, in a subset of patients without left ventricular dysfunction, the incidence of liver adverse events (primarily increased levels of liver enzymes) occurred in 7% of patients of the VOLIBRIS plus tadalafil combination therapy group, versus in 2% and 5% of patients in the VOLIBRIS monotherapy and tadalafil monotherapy groups, respectively. The incidence of liver events was similar in patients with left ventricular dysfunction.

Vascular Disorders

Hypotension.

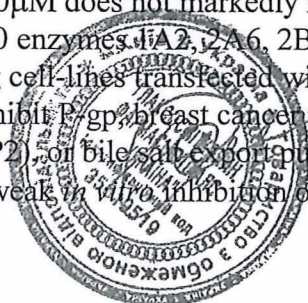
In the AMBITION study, in a subset of patients without left ventricular dysfunction, the rates of adverse events potentially indicative of hypotension (hypotension, dizziness, syncope, presyncope, vasodilatation, blood pressure decreased, orthostatic hypotension, dizziness exertional, dizziness postural, hypovolemic shock) and the rates of the adverse event of hypotension itself were: 32% and 8% in the VOLIBRIS+tadalafil arm, compared to 27% and 7% in the ambrisentan, and 27% and 7% in the tadalafil monotherapy arms. Including patients with left ventricular dysfunction, the rates of adverse events potentially indicative of hypotension and hypotension itself were: 30% and 8% in the VOLIBRIS+tadalafil arm, compared to 29% and 7% in the ambrisentan, and 30% and 8% in the tadalafil monotherapy arms.

DRUG INTERACTIONS

Overview

Studies with human liver tissue indicate that VOLIBRIS (ambrisentan) is metabolized by uridine 5'-diphosphate glucuronosyltransferases (UGTs) 1A9S, 2B7S, and 1A3S, CYP3A4 and CYP2C19. *In vitro* studies suggest that VOLIBRIS is a substrate of Organic Anion Transport Protein (OATP). *In vitro* studies also show VOLIBRIS is a substrate but not an inhibitor of P-glycoprotein (P-gp).

In vitro data show that VOLIBRIS at concentrations up to 300µM does not markedly inhibit UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 or cytochrome P450 enzymes 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 3A4. Further, *in vitro* studies using cell-lines transfected with the human transporter genes showed that VOLIBRIS does not inhibit P-gp, breast cancer receptor protein (BCRP), multi-drug resistance related protein 2 (MRP2), or bile salt export pump (BSEP) at concentrations up to 100µM. VOLIBRIS showed weak *in vitro* inhibition of



OATP1B1, OATP1B3 and sodium-taurocholate co-transporter (NTCP) with IC_{50} values of $47\mu M$, $45\mu M$, and approximately $100\mu M$, respectively. *In vitro* studies in rat and human hepatocytes showed no evidence for ambrisentan inhibition of NTCP, OATP, BSEP and MRP2. Furthermore, VOLIBRIS did not induce MRP2, P-gp or BSEP protein expression in rat hepatocytes. Taken together, the *in vitro* data suggest that VOLIBRIS, at clinically relevant concentrations, would not be expected to have an effect on UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 or cytochrome P450 enzymes 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 or transport via BSEP, BCRP, P-gp, MRP2, OATP1B1/3, or NTCP.

Drug-Drug Interactions

Table 4 Established or Potential Drug-Drug Interactions

Drug interaction	Level of evidence	Effect	Clinical comment
Cyclosporine A	CT	The effects of repeat dosing of cyclosporine A (100 – 150 mg twice daily) on the steady-state pharmacokinetics of VOLIBRIS (5 mg once daily), and the effects of repeat dosing of VOLIBRIS (5 mg once daily) on the steady-state pharmacokinetics of cyclosporine A (100 – 150 mg twice daily) were studied in healthy volunteers. The C_{max} and $AUC_{(0-\infty)}$ of VOLIBRIS increased (48% and 121%, respectively) in the presence of multiple doses of cyclosporine A. The apparent plasma $t_{1/2}$ of VOLIBRIS in the presence of cyclosporine increased by 38% as compared to VOLIBRIS alone (from 8.36h to 11.5h). No important differences in the median t_{max} were observed. However, multiple doses of VOLIBRIS had no clinically relevant effect on cyclosporine A exposure. It should be noted that the apparent mean $t_{1/2}$ value of cyclosporine A increased by 32% from 4.79h (cyclosporine A alone) to 6.33h in the presence of VOLIBRIS.	The dose of VOLIBRIS should be limited to 5 mg once daily when co-administered with cyclosporine A (see DOSAGE AND ADMINISTRATION, Recommended Dose and Dosage Adjustment). No dose adjustment of cyclosporine A is warranted.



Drug interaction	Level of evidence	Effect	Clinical comment
Phosphodiesterase inhibitors (Sildenafil; Tadalafil)	CT	<p>In healthy volunteers, co-administration of VOLIBRIS with a phosphodiesterase inhibitor, (either sildenafil or tadalafil) did not significantly affect the pharmacokinetics of the phosphodiesterase inhibitor or VOLIBRIS.</p> <p>The effects of steady-state VOLIBRIS (10 mg once daily) on the pharmacokinetics of a single dose of tadalafil, and the effects of steady-state tadalafil (40 mg once daily) on the pharmacokinetics of a single dose of VOLIBRIS were studied in 23 healthy volunteers. VOLIBRIS did not have any clinically relevant effects on the pharmacokinetics of tadalafil. Similarly, co-administration with tadalafil did not affect the pharmacokinetics of VOLIBRIS.</p> <p>In healthy volunteers receiving a single dose of sildenafil (20 mg), daily doses of VOLIBRIS (10 mg) did not have a clinically relevant effect on the pharmacokinetics of sildenafil or the active metabolite, n-desmethyl sildenafil. Similarly, daily doses of sildenafil (20 mg tid) did not have a clinically relevant effect on the pharmacokinetics of a single dose of VOLIBRIS (10 mg) (see ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics).</p>	<p>The co-administration of VOLIBRIS with tadalafil was studied in a multicenter, double-blind, active-controlled study. See WARNINGS AND PRECAUTIONS, ADVERSE REACTIONS, DOSAGE AND ADMINISTRATION, and CLINICAL TRIALS.</p>
Ketoconazole	CT	<p>Steady-state administration of ketoconazole increased the AUC_{∞} and C_{max} of VOLIBRIS by 35% and 20%, respectively. The clinical significance of these changes is not known.</p>	<p>Patients on 10 mg of VOLIBRIS while on ketoconazole should be monitored closely for any signs of adverse effects.</p>
Digoxin	CT	<p>The effects of repeat dosing of VOLIBRIS (10 mg) on the pharmacokinetics of single dose digoxin were studied in 15 healthy volunteers. Multiple doses of VOLIBRIS resulted in slight but significant increases in digoxin $AUC_{(0-last)}$ (16%) and trough concentrations, and a 29% increase in digoxin C_{max}. The increase in digoxin exposure (by 9% of $AUC_{(0-\infty)}$) observed in the presence of multiple doses of VOLIBRIS was not considered clinically relevant.</p>	<p>No dose adjustment of digoxin is warranted. However, given the narrow therapeutic index of digoxin, caution and monitoring are recommended.</p>
Oral contraceptives	CT	<p>In a clinical study in healthy volunteers, steady-state dosing with VOLIBRIS 10 mg once daily did not significantly affect the single-dose pharmacokinetics of the ethinyl estradiol and norethindrone components of a combined oral</p>	<p>No dose adjustment is warranted.</p>



Drug interaction	Level of evidence	Effect	Clinical comment
		<p>contraceptive. Based on this pharmacokinetic study, VOLIBRIS would not be expected to significantly affect exposure to oestrogen- or progestogen- based contraceptives.</p> <p>The effects of 12 days dosing with VOLIBRIS (10 mg once daily) on the pharmacokinetics of a single dose of oral contraceptive containing ethinyl estradiol (35 µg) and norethindrone (1 mg) were studied in healthy female volunteers. The C_{max} and $AUC_{(0-\infty)}$ were slightly decreased for ethinyl estradiol (8% and 4%, respectively), and slightly increased for norethindrone (13% and 14 %, respectively). These changes in exposure to ethinyl estradiol or norethindrone were small and are unlikely to be clinically significant.</p>	
Strong 2C19 inhibitor (omeprazole)	CT	In clinical studies of patients with PAH, co-administration of VOLIBRIS and omeprazole (an inhibitor of CYP2C19) did not significantly affect the pharmacokinetics of VOLIBRIS.	No dose adjustment is warranted.
Rifampin	CT	The effects of acute and repeat dosing of rifampin (600 mg once daily) on the steady-state pharmacokinetics of VOLIBRIS (10 mg once daily) were studied in healthy volunteers. Following initial doses of rifampin, a transient increase in VOLIBRIS $AUC_{(0-7)}$ (121% and 116% after first and second doses of rifampin, respectively) was observed. Apparent plasma $t_{1/2}$ of VOLIBRIS decreased by 50% from 8.28h to 4.59h when co-administered with rifampin. However, there was no clinically relevant effect on VOLIBRIS exposure by day 8, following administration of multiple doses of rifampin.	No dose adjustment of VOLIBRIS is warranted upon concomitant administration with rifampin.
Warfarin	CT	<p>In healthy volunteers receiving warfarin, daily doses of VOLIBRIS (10 mg) did not have a clinically relevant effect on prothrombin time (PT), International Normalized Ratio (INR), or the pharmacokinetics of S-warfarin (CYP2C9 substrate) or R-warfarin (CYP3A4 substrate).</p> <p>In patients with PAH receiving warfarin-type anticoagulants, concomitant administration of VOLIBRIS did not result in a clinically relevant change in PT, INR or anticoagulant dose (see ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics).</p>	No dose adjustment is warranted.



Drug interaction	Level of evidence	Effect	Clinical comment
------------------	-------------------	--------	------------------

CT, Clinical Trial

Drug-Food Interactions

VOLIBRIS can be taken with or without food (see ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics).

Drug-Herb Interactions

Interactions with herbal products have not been established.

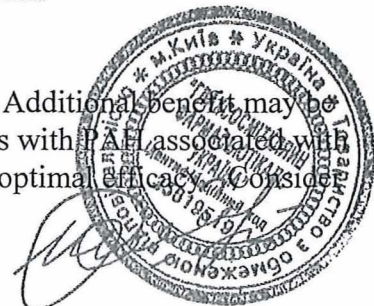
DOSAGE AND ADMINISTRATION

Dosing Considerations

- Treatment should only be initiated by a physician experienced in the treatment of PAH.
- Assess liver function before starting VOLIBRIS (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Hepatic/Biliary/Pancreatic, and Monitoring and Laboratory Tests).
- Safety and efficacy of VOLIBRIS have not been established in patients under 18 years of age. VOLIBRIS should therefore not be used in this age group (see TOXICOLOGY).
- No dose adjustment is required in patients aged 65 years and over. In clinical monotherapy studies, peripheral edema was reported as dose dependent and more common in patients ≥ 65 years of age.
- VOLIBRIS treatment should only be initiated in women of child-bearing potential following a negative pregnancy test and providing they are using a reliable method of contraception (see CONTRAINDICATIONS; WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations, Pregnant Women).
- VOLIBRIS is contraindicated in patients with severe hepatic impairment and those with baseline AST or ALT $>3x$ ULN. Patients with ALT/AST levels $>2x$ ULN were not included in a clinical trial studying co-administration of VOLIBRIS with tadalafil. VOLIBRIS should be used with caution in patients with moderate hepatic impairment (see WARNINGS AND PRECAUTIONS; ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics, and Special Populations and Conditions, Hepatic Insufficiency).
- In a clinical trial studying co-administration of VOLIBRIS with tadalafil, rates of adverse events potentially associated with hypotension in a subset of patients without left ventricular dysfunction were 32% in the combination therapy arm in comparison with 27% in monotherapy arms. No difference was apparent when including patients with left ventricular dysfunction, or when considering hypotension alone. See Adverse Drug Reactions.
- Renal metabolism and excretion of VOLIBRIS is minimal, so dose adjustment is unlikely to be required in patients with renal impairment.

Recommended Dose and Dosage Adjustment

VOLIBRIS should be initiated at a dose of 5 mg once daily. Additional benefit may be obtained by increasing the dose to 10 mg once daily. Patients with PAH associated with connective tissue disease may require 10 mg VOLIBRIS for optimal efficacy. Consider



increasing the dose to 10 mg VOLIBRIS providing the 5 mg dose is well tolerated (see ADVERSE REACTIONS).

When used in initial combination with tadalafil, the dose of tadalafil should be uptitrated from 20 mg to 40 mg o.d. 4 weeks after initiation and VOLIBRIS should be uptitrated from 5 mg to 10 mg after another 4 weeks, if well tolerated (see CLINICAL TRIALS).

The maximum recommended daily dose is 10 mg.

When co-administered with cyclosporine A, the dose of VOLIBRIS should be limited to 5 mg once daily (see DRUG INTERACTIONS, Drug-Drug Interactions, Cyclosporine A).

VOLIBRIS can be administered with or without food.

Missed Dose

If a dose of VOLIBRIS is missed, the patient should be advised to take it as soon as they remember, and then continue with the next dose at the regular interval. Two doses should not be taken at the same time to make up for a missed dose.

OVERDOSAGE

There is currently no experience with overdosage of VOLIBRIS. No specific antidote is available. In healthy volunteers, single doses of 50 and 100 mg (5 to 10 times the maximum recommended dose) were associated with headache, flushing, dizziness, nausea, and nasal congestion.

Due to the mechanism of action of VOLIBRIS, an overdosage of VOLIBRIS could potentially result in hypotension. In the case of pronounced hypotension, active cardiovascular support may be required.

For management of a suspected drug overdose contact your regional Poison Control Centre

ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY

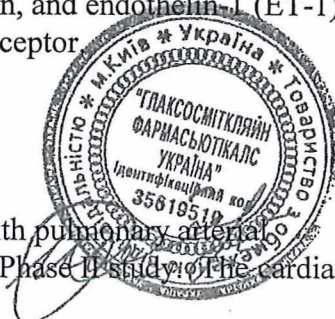
Mechanism of Action

VOLIBRIS (ambrisentan) is an orally active, propanoic acid-class, endothelin receptor antagonist (ERA) that is selective for the endothelin type A (ET_A) receptor. Selective inhibition of the ET_A receptor inhibits phospholipase C-mediated vasoconstriction and protein kinase C-mediated cell proliferation, while preserving nitric oxide and prostacyclin production, cyclic GMP- and cyclic AMP-mediated vasodilation, and endothelin-1 (ET-1) clearance that is associated with the endothelin type B (ET_B) receptor.

Pharmacodynamics

Cardiopulmonary Hemodynamics

Invasive hemodynamic parameters were assessed in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) at baseline and after 12 weeks (n=29) in a Phase II study of the cardiac



index for treatment with VOLIBRIS 5 mg and 10 mg was increased by 0.5 L/min/m² (95% CI: -0.01 to 0.95; p=0.0518) and 0.4 L/min/m² (95% CI: -0.02 to 0.76; p=0.0560), respectively. The mean pulmonary artery pressure for treatment with VOLIBRIS 5 mg and 10 mg were -4.3 mmHg (95% CI: -8.0 to -0.6; p=0.0272) and -13.3 mmHg (95% CI: -26.1 to -0.6; p=0.0460), respectively. The mean pulmonary vascular resistance for treatment with VOLIBRIS 5 mg and 10 mg were -3.5 mmHg/L/min (95% CI: -6.0 to -0.94; p=0.0131) and -4.3 mmHg/L/min (95% CI: -11.3 to 2.7; p=0.1179), respectively. There was no significant reduction in mean right atrial pressure.

B-type Natriuretic Peptide

Two Phase III placebo-controlled studies demonstrated that plasma concentrations of BNP in patients who received VOLIBRIS for 12 weeks decreased by 29% in the 2.5 mg, 30% in the 5 mg, and 45% in the 10 mg group (p < 0.001 for each dose group) and increased by 11% in the placebo group.

In patients with PAH who received combination therapy with VOLIBRIS and tadalafil in the AMBITION study, greater decreases from baseline in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) were observed relative to VOLIBRIS monotherapy (geometric least-squares mean percent decreases of 67% versus 56%, respectively; p = 0.0111) or versus tadalafil monotherapy (44% decrease; p < 0.0001).

The decrease in NT-pro-BNP was observed early (Week 4) and was sustained through Week 24.

Cardiac Electrophysiology

In a randomized, positive- and placebo-controlled, parallel-group study, healthy subjects received either VOLIBRIS 10 mg daily followed by a single dose of 40 mg, placebo followed by a single dose of moxifloxacin 400 mg, or placebo alone. VOLIBRIS 10 mg daily had no significant effect on the QTc interval. The 40 mg dose of VOLIBRIS increased mean QTc at t_{max} by 5 ms with an upper 95% confidence limit of 9 ms. The effect of concomitant therapy of VOLIBRIS with metabolic inhibitors of ambrisentan (i.e. ketoconazole, cyclosporine A) on QT prolongation is unknown (see DRUG INTERACTIONS).

Pharmacokinetics

Absorption: VOLIBRIS (ambrisentan) is absorbed rapidly in humans. The absolute bioavailability of VOLIBRIS is not known. After oral administration, maximum plasma concentrations (C_{max}) of VOLIBRIS typically occurs between 1 and 2 hours post dose under both fasted and fed conditions. C_{max} and area under the plasma concentration-time curve (AUC) increase dose proportionally over the therapeutic dose range. Steady-state is generally achieved following 4 days of repeat dosing.

A food-effect study involving administration of VOLIBRIS to healthy volunteers under fasting conditions and with a high-fat meal indicated that the C_{max} was decreased 12% while the AUC remained unchanged. This decrease in peak concentration is not clinically significant, and therefore VOLIBRIS can be taken with or without food.

Distribution: VOLIBRIS (ambrisentan) is highly plasma protein bound. The plasma protein binding of VOLIBRIS was, on average, 99% and independent of concentration over the range of 0.2 - 20 µg/mL. VOLIBRIS is primarily bound to albumin (90.5%) and to a lesser extent to alpha₁-acid glycoprotein.



The distribution of VOLIBRIS into red blood cells is low, with a mean blood:plasma ratio of 0.57 and 0.61 in males and females, respectively.

Metabolism: VOLIBRIS (ambrisentan) is primarily glucuronidated via several UGT isoenzymes (UGT1A9S, UGT2B7S, and UGT1A3S) to form ambrisentan glucuronide (13%). To a lesser extent, ambrisentan also undergoes oxidative metabolism mainly by CYP3A4 and to an even lesser extent by CYP3A5 and CYP2C19 to form 4-hydroxymethyl ambrisentan (21%) which is further glucuronidated to 4-hydroxymethyl ambrisentan glucuronide (5%). The binding affinity of 4-hydroxymethyl ambrisentan for the human endothelin receptor is 65-fold less than ambrisentan. Therefore at concentrations observed in the plasma (approximately 20% relative to parent ambrisentan), 4-hydroxymethyl ambrisentan is not expected to contribute to pharmacological activity of ambrisentan.

Interaction of VOLIBRIS with UGTs, cytochromes and drug transporters have been studied *in vitro* (see DRUG INTERACTIONS, Drug-Drug Interactions).

Excretion: VOLIBRIS (ambrisentan) and its metabolites are primarily found in the feces following hepatic and/or extra-hepatic metabolism. Approximately 22% of the administered dose is recovered in the urine following oral administration with 3.3% being unchanged ambrisentan. The half-life after multiple dosing is approximately 15 hours (range 13.6 to 16.5 hours) in healthy volunteers and 9 to 15 hours in PAH patients. The mean oral clearance of ambrisentan is 38 mL/min and 19 mL/min in healthy subjects and in PAH patients, respectively.

Special Populations and Conditions

Pediatrics: Safety and efficacy of VOLIBRIS have not been established in patients under 18 years of age.

Geriatrics: Based on the results of a population pharmacokinetic analysis in healthy volunteers and patients with PAH, the pharmacokinetics of VOLIBRIS were not significantly influenced by age (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Gender: Based on the results of a population pharmacokinetic analysis in healthy volunteers and patients with PAH, the pharmacokinetics of VOLIBRIS were not significantly influenced by gender.

Hepatic Insufficiency: The pharmacokinetics of VOLIBRIS in patients with severe hepatic impairment or with clinically significant elevated hepatic transaminases has not been studied. However, since the main routes of metabolism of VOLIBRIS are glucuronidation and oxidation with subsequent elimination in the bile, hepatic impairment might be expected to increase exposure (C_{max} and AUC) of VOLIBRIS, however the magnitude of this and any effect on safety and efficacy has not been evaluated. Therefore, VOLIBRIS is contraindicated in patients with severe hepatic impairment or levels of ALT/AST $>3x$ ULN. Patients with ALT/AST levels $>2x$ ULN were not included in a clinical trial studying co-administration of VOLIBRIS with tadalafil. VOLIBRIS should be used with caution in patients with moderate hepatic impairment (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Hepatic/Biliary/Pancreatic, and DOSAGE AND ADMINISTRATION).



Renal Insufficiency: No pharmacokinetic studies have been conducted in renally impaired patients. However, the renal excretion of VOLIBRIS is minimal, therefore renal impairment should not significantly increase exposure to VOLIBRIS.

STORAGE AND STABILITY

Store between 15-30°C.

DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING

VOLIBRIS 5 mg film-coated tablets are square, pale pink tablets engraved with 'GS' on one side and 'K2C' on the other.

VOLIBRIS 10 mg film-coated tablets are oval, deep pink tablets engraved with 'GS' on none side and 'KE3' on the other.

Each film-coated tablet contains the following non-medicinal ingredients: croscarmellose sodium, FD&C Red #40/Allura Red AC Aluminum Lake, lactose monohydrate, lecithin, macrogol/polyethylene glycol 3350, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polyvinyl alcohol, talc, and titanium dioxide.

VOLIBRIS tablets are available in blister packs of 30 tablets.



PART II: SCIENTIFIC INFORMATION

PHARMACEUTICAL INFORMATION

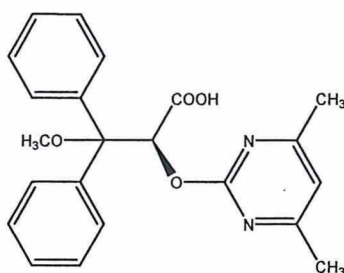
Drug Substance

Proper name: ambrisentan

Chemical name: (+)-(2*S*)-2-[(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)oxy]-3-methoxy-3,3-diphenylpropanoic acid

Molecular formula and molecular mass: C₂₂H₂₂N₂O₄, 378.42

Structural formula:



Physicochemical properties: Ambrisentan is a white to off-white, crystalline solid. It is a carboxylic acid with a pKa of 4.0. Ambrisentan is practically insoluble in water and in aqueous solutions at low pH. Solubility increases in aqueous solutions at higher pH. In the solid state ambrisentan is very stable, is not hygroscopic, and is not light sensitive.



CLINICAL TRIALS

Pivotal Trials for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension

Study demographics and trial design

Table 5 Summary of the Design and Patient Demographics in Clinical Trials of VOLIBRIS Tablets in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)

Study	Trial design	Dosage, route of administration and duration	Study subjects (n=number randomized)	Mean age (range)	Sex	PAH Etiology n (%)
ARIES-1	Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre, multinational	5 mg and 10 mg tablets taken orally q.d. for 12 weeks	Placebo: n=67 5 mg: n=67 10 mg: n=67	50.1 (17-82)	Male: 33 (16.4%) Female: 168 (83.6%)	IPAH*: 126 (62.7%) Non-IPAH: 75 (37.3%)
ARIES-2	Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre, multinational	2.5 mg and 5 mg tablets taken orally q.d. for 12 weeks	Placebo: n=65 2.5 mg: n=64 5 mg: n=63	50.9 (20-81)	Male: 49 (25.5%) Female: 143 (74.5%)	IPAH*: 125 (65.1%) Non-IPAH: 67 (34.9%)
AMBITION	Phase III/IV, randomized, double blind, active-controlled, multicentre, multinational	ambrisentan 10 mg + tadalafil 40 mg, ambrisentan 10 mg, or tadalafil 40 mg taken orally q.d.. Ambrisentan was initiated at 5 mg for 8 weeks and tadalafil at 20 mg for 4 weeks, up-titrated if tolerated	Combination ambrisentan + tadalafil: n=302 Ambrisentan monotherapy: n=152 Tadalafil monotherapy: n=151	55.7 (18-75)	Male: 144 (24%) Female: 461 (76%)	IPAH*: 330 (54.6%) Non-IPAH: 274 (45.4%)

*IPAH = idiopathic PAH

VOLIBRIS Monotherapy for the Treatment of PAH

Two randomised, double-blind, multi-centre, placebo controlled, Phase III pivotal studies were conducted (ARIES-1 and ARIES-2). The design and patient demographics are shown in Table 5. In both studies, VOLIBRIS was added to patients' supportive/background medication, which may have included a combination of digoxin, anticoagulants, diuretics, oxygen and vasodilators (calcium channel blockers, ACE inhibitors). The primary study endpoint was 6-minute walk distance (6MWD). In addition, clinical worsening, functional class, Borg Dyspnea Index and SF-36 Health Survey were assessed.



Non-IPAH was predominately associated with connective tissue disease, and a few percent associated with anorexigen use or HIV infection. The majority of patients had WHO functional Class II (38%) or Class III (55%) symptoms.

Study results

The primary endpoint defined for these studies was improvement in exercise capacity assessed by change from baseline in 6MWD at 12 weeks. In both studies, treatment with VOLIBRIS resulted in a statistically significant improvement in 6MWD for each dose of VOLIBRIS as shown in Table 6. The improvement in exercise capacity was evident after 4 weeks of treatment and was maintained at week 12 of the double-blind treatments as illustrated in Figure 1.

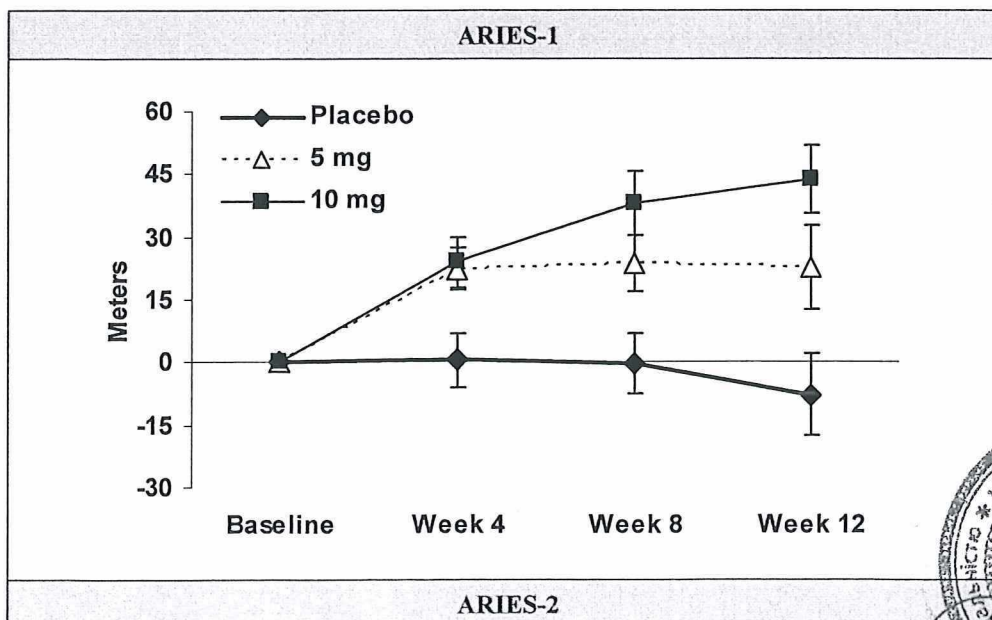
Table 6 Changes from Baseline in 6-minute Walk Distance (metres) at Week 12 in Phase III studies (Idiopathic and Non-Idiopathic PAH Patients: see also Table 10)

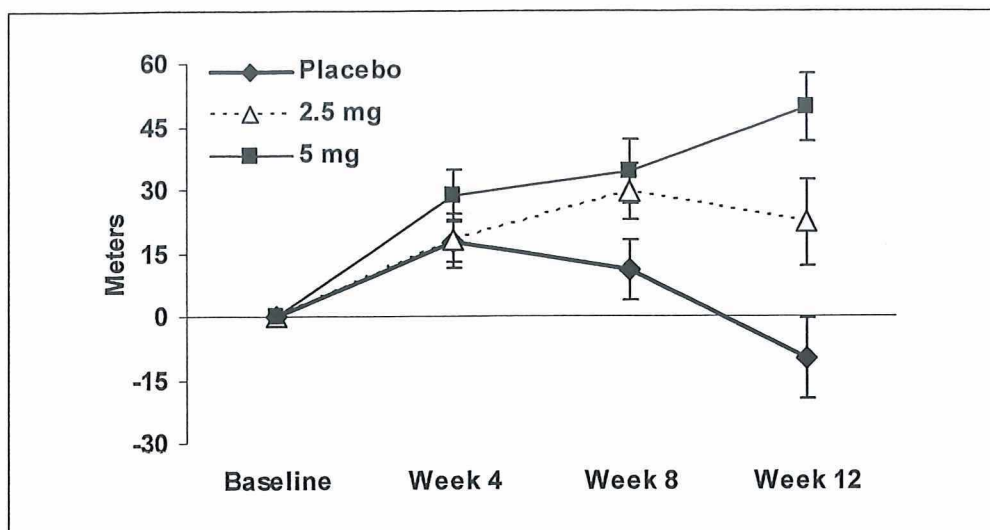
	ARIES-1			ARIES-2		
	Placebo (N=67)	5 mg (N=67)	10 mg (N=67)	Placebo (N=65)	2.5 mg (N=64)	5 mg (N=63)
Baseline	341.9 ± 73.47	339.6 ± 76.68	341.5 ± 78.28	342.7 ± 85.93	347.3 ± 83.81	355.3 ± 84.45
Mean change from baseline	-7.8 ± 78.88	22.8 ± 82.98	43.6 ± 65.91	-10.1 ± 93.79	22.2 ± 82.67	49.4 ± 75.36
Median change from baseline	0.5	21.1	32.5	-3.5	27.5	40.0
Placebo adjusted mean change from baseline		30.6	51.4		32.3	59.4
95% CI		2.9, 58.3	26.6, 76.2		1.5, 63.1	29.6, 89.3
p-value†		0.008	<0.001		0.022	<0.001

Mean ± standard deviation

† p-values are Wilcoxon rank sum test comparisons of VOLIBRIS to placebo at Week 12 stratified by idiopathic PAH and non-idiopathic PAH patients

Figure 1 Mean Change in 6-minute Walk Distance (Phase III Studies) in Idiopathic and Non-Idiopathic PAH Patients





Mean change from baseline in 6-minute walk distance in the placebo and VOLIBRIS groups
Values are expressed as mean \pm standard error of mean.

Symptoms of PAH were assessed using Borg Dyspnea Index (BDI), WHO functional class and SF-36 Health Survey physical functioning scale. Treatment with VOLIBRIS led to statistically significant improvements in BDI at week 12 (Table 7). Improvements in the physical functioning scale (SF-36) were also observed, however, were not statistically significant.

Table 7 Summary of Secondary Endpoints from Study ARIES-1 and ARIES-2 at 12 Weeks (Population ITT)

		ARIES-1			ARIES-2		
		Placebo	Ambrisentan 5 mg	Ambrisentan 10 mg	Placebo	Ambrisentan 2.5 mg	Ambrisentan 5 mg
Change in Borg Dyspnea Index (BDI)	Change from baseline to Week 12	0.0 (-0.55, 0.54)	-0.3 (-0.79, 0.16)	-0.9 (-1.3, -0.41)	0.8 (0.17, 0.54)	-0.2 (-0.74, 0.34)	-0.4 (-0.87, 0.14)
	Comparison vs placebo, point estimate (95% CI)		-0.3 (-1.0, 0.4) p=0.316	-0.9 (-1.6, -0.2) p=0.002		-1.0 (-1.9, -0.2) p=0.046	-1.2 (-2.0, -0.4) p=0.040
Change in WHO Class, N (%)	Improved	16 (23.9%)	19 (28.4%)	20 (29.9%)	11 (16.9%)	10 (15.6%)	9 (14.3%)
	Deteriorated	11 (16.4%)	1 (1.5%)	3 (4.5%)	12 (18.5%)	3 (4.7%)	2 (3.2%)
	Comparison with placebo ¹		p=0.0726	p=0.0957		p=0.2058	p=0.1872
Change in SF-36 Physical component summary	Change from baseline, Mean (SD)	1.82 (9.25)	1.88 (8.68)	4.79 (7.90)	-0.15 (7.29)	3.78 (7.63)	2.97 (7.79)
	Comparison with placebo		p=0.992	p=0.056		0.005 +	0.052 -

¹ Based on analysis of 7-point change from baseline scale
+ statistically significant result, - not statistically significant

VOLIBRIS delayed clinical worsening (the measure included a benefit for both death and hospitalization for PAH), although this did not reach a level of statistical significance. Time to clinical worsening of PAH was defined as the time from randomization to the first occurrence of death, lung transplantation, hospitalization for PAH, atrial septostomy, study discontinuation due to the addition of other PAH therapeutic agents, or study discontinuation due to two or more early escape criteria (see Table 8).



Table 8 Summary of Clinical Worsening of PAH Events from Study ARIES-1 and ARIES-2 at 12 Weeks (Population ITT)

Treatment Group Event n (%)	ARIES-1			ARIES-2		
	Placebo (N=67)	Ambrisentan 5 mg (N=67)	Ambrisentan 10 mg (N=67)	Placebo (N=65)	Ambrisentan 2.5 mg (N=64)	Ambrisentan 5 mg (N=63)
Death	2 (3.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	3 (4.6)	2 (3.1)	0 (0.0)
Lung transplantation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hospitalization for PAH	2 (3.0)	2 (3.0)	2 (3.0)	9 (13.8)	3 (4.7)	2 (3.2)
Atrial septostomy	0 (0.00)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study discontinuation due to addition PAH treatment	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Escape criteria	3 (4.5)	0 (0.0)	2 (3.0)	7 (10.8)	2 (3.1)	1 (1.6)
Total subjects with ≥ 1 events	6 (9.0)	3 (4.5)	3 (4.5)	14 (21.5)	3 (4.7)	3 (4.8)
p-value (ambrisentan vs placebo)*		0.4925	0.4925		0.008	0.008

*Fisher exact test comparison to placebo

In the ARIES studies, those patients with WHO functional class II symptoms at baseline had a mean BDI of 2.98, a mean 6MWD of 375 m; 47% had a 6MWD of more than 400 m. Those with WHO functional class III symptoms had a mean BDI of 4.38 and a mean 6MWD of 330 m at baseline.

In patients with class II and class III symptoms, increases in mean 6MWD were observed with 5 mg and 10 mg VOLIBRIS compared to placebo after 12 weeks treatment (Table 9). Improvement in secondary endpoints also supported efficacy in both WHO functional class II and class III patients.

Table 9 Improvement in 6MWD at Week 12 in Phase III Studies in patients with WHO Functional Class II symptoms or WHO Functional Class III symptoms (Population ITT)

		ARIES-1			ARIES-2		
		Placebo	VOLIBRIS 5 mg	VOLIBRIS 10 mg	Placebo	VOLIBRIS 2.5 mg	VOLIBRIS 5 mg
WHO Class II	Change in 6MWD from baseline to Week 12, mean (95% CI)	-0.3 (-19.3, 18.7)	+26.6 (-1.0, 54.2)	+43.4 (17.6, 69.2)	-7.3 (-45.9, 31.4)	+37.0 (9.1, 64.9)	+61.4 (31.3, 91.5)
	Placebo-Adjusted improvement in 6MWD, mean (95% CI)		27.0 (-4.8, 58.7) p=0.0460	43.7 (12.8, 74.7) p=0.0072		+44.2 (-1.1, 89.6) p=0.0624	+68.6 (21.5, 115.8) p=0.0104
WHO Class III	Change in 6MWD from baseline to Week 12, mean (95% CI)	-15.2 (-45.0, 14.5)	+18.7 (-5.8, 43.3)	+42.2 (21.0, 63.4)	-15.2 (-48.3, 17.8)	+6.2 (-26.2, 38.7)	+38.3 (11.7, 64.9)
	Placebo-Adjusted improvement in 6MWD, mean (95% CI)		+34.0 (-4.1, 72.1) p=0.0624	+57.4 (20.5, 94.3) p=0.0187		21.4 (-24.8, 67.7) p=0.4500	53.5 (11.2, 95.8) p=0.0217

A summary of the 6-Minute Walk Distance (6MWD) change from baseline to Week 12 is provided in Table 10.



Table 10 Summary of 6-Minute Walk Distance Change from Baseline to Week 12 by PAH Stratification using LOCF (Population: ITT)

Treatment Group		ARIES-1			ARIES-2		
		Placebo	VOLIBRIS 5 mg	VOLIBRIS 10 mg	Placebo	VOLIBRIS 2.5 mg	VOLIBRIS 5 mg
IPAH							
Change from baseline to Week 12	N	43	42	41	42	42	41
	Mean (SD)	-6.3 (82.14)	36.6 (85.42)	50.6 (58.22)	-20.6 (101.23)	35.7 (67.97)	55.1 (86.58)
Comparison versus placebo	Point estimate		42.9	56.9		56.3	75.7
	p-value ¹		0.0053	0.0011		0.005	<0.001
Non-IPAH							
Change from baseline to Week 12	N	24	25	26	23	22	22
	Mean (SD)	-10.6 (74.32)	-0.4 (74.69)	32.4 (76.38)	9.1 (76.77)	-3.5 (102.10)	38.6 (47.96)
Comparison versus placebo	Point estimate		10.2	43.0		-12.6	29.5
	p-value ¹		0.4965	0.0487		1.000	0.170

¹Wilcoxon rank sum test stratified by IPAH and non-IPAH subjects

VOLIBRIS in Combination with Tadalafil for the Treatment of PAH

The effect of initial combination therapy with VOLIBRIS and tadalafil was investigated in a multicenter, double-blind, active-controlled study that compared the combination of VOLIBRIS and tadalafil to VOLIBRIS or tadalafil monotherapy in patients with WHO functional class II–III PAH. The study enrolled 610 patients; 605 patients received at least one dose of study drug and 500 met the criteria for the primary efficacy analysis. Patients were randomized 2:1:1 to once daily VOLIBRIS 10 mg + tadalafil 40 mg, VOLIBRIS 10 mg, or tadalafil 40 mg. VOLIBRIS was initiated at 5 mg for 8 weeks and tadalafil at 20 mg for 4 weeks, then each was up-titrated if tolerated. In the primary efficacy analysis, 226 patients (89%) treated with VOLIBRIS + tadalafil had an up-titration of the tadalafil dose from 20 to 40 mg, and 220 (87%) patients had an up-titration of the VOLIBRIS dose from 5 mg to 10 mg.

The primary study endpoint was time to first clinical failure event. Secondary endpoints were change in NT-pro-BNP, percentage of patients with satisfactory clinical response, and change from baseline 6MWD, all assessed at Week 24 (see ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY).

Patients enrolled in the study had idiopathic PAH (53%), heritable PAH (3%), or PAH associated with connective tissue diseases, congenital heart disease, HIV infection, or drugs or toxins (APAH, 44%). Median time from diagnosis to first study drug administration was 22 days. Approximately 31% and 69% of patients were in WHO functional class II and III, respectively. The mean patient age was 54.4 years (32% were ≥65 years old). Most patients were white (90%) and female (78%); 46% were North American. For the primary efficacy analysis, median exposure to combination treatment was 534 days.

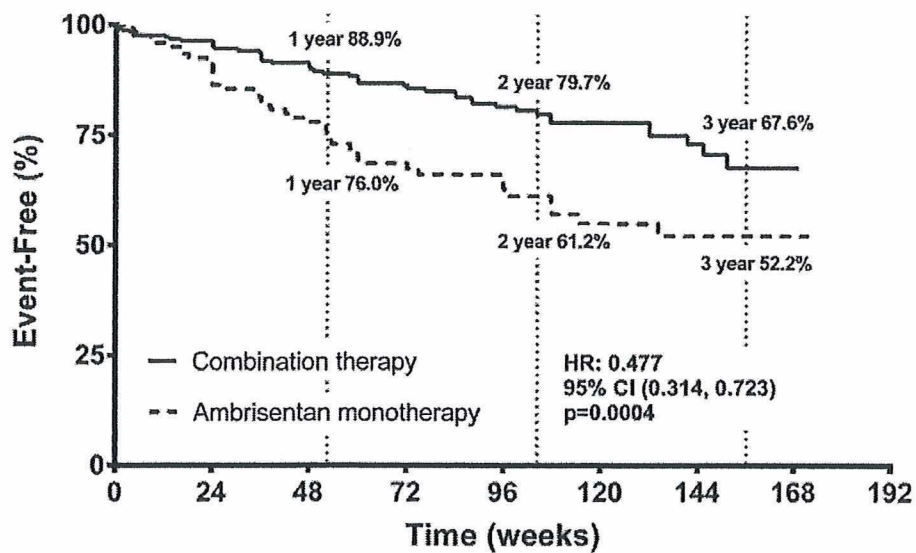
Time to Clinical Failure



Time to clinical failure of PAH was a composite endpoint defined as time to the first occurrence of death (all-cause), hospitalization for worsening PAH, disease progression, or unsatisfactory long-term clinical response. Hospitalization for worsening PAH was defined as any hospitalization for worsening PAH, lung or heart/lung transplant, atrial septostomy, or initiation of parenteral prostanoid therapy. Disease progression was defined as >15% decrease from baseline in 6MWD combined with WHO functional class III or IV symptoms (at 2 consecutive post-baseline visits separated by ≥14 days). Unsatisfactory long term clinical response was defined as any reduction in 6MWD below baseline combined with an assessment of functional class III status measured at visits 6 months apart.

Patients treated with VOLIBRIS + tadalafil experienced a significant reduction in risk of clinical failure versus patients treated with VOLIBRIS monotherapy (p=0.0004) or tadalafil monotherapy (p=0.0045). The reduction in risk of a clinical failure event was 52% (HR= 0.48, 95% CI: 0.31, 0.72) on combination therapy versus VOLIBRIS monotherapy, and 47% (HR=0.53, 95% CI: 0.34, 0.83) versus tadalafil monotherapy. The Kaplan-Meier plots of time to clinical failure for combination therapy versus each monotherapy are shown in Figure 2; the summary of primary endpoint events is shown in Table 11.

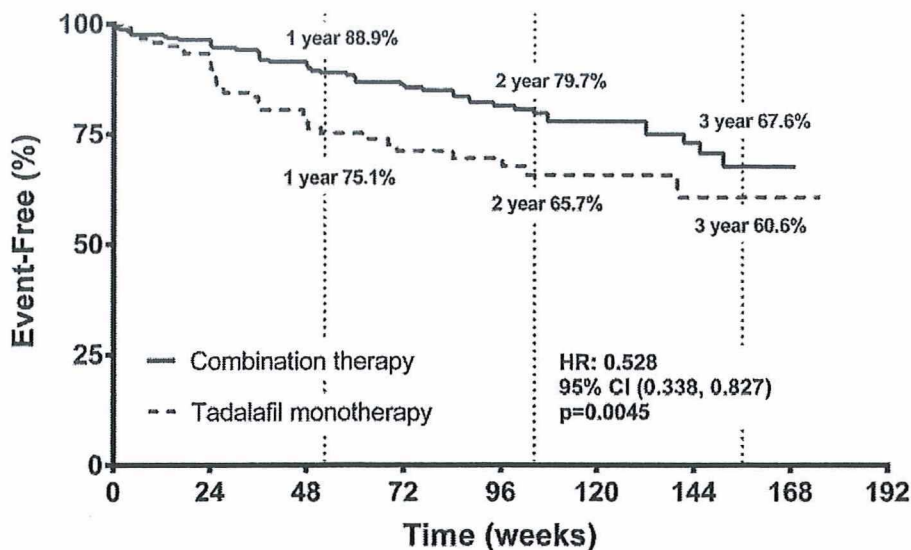
Figure 2 Time to Clinical Failure, VOLIBRIS + Tadalafil Combination Therapy versus VOLIBRIS or Tadalafil Monotherapy (Adjudicated) in the AMBITION Study



Number at risk:

Combination:	253	229	186	145	106	71	36	4
Ambrisentan mono:	126	104	81	57	39	23	14	3





Number at risk:	0	24	48	72	96	120	144	168	192
Combination:	253	229	186	145	106	71	36	4	
Tadalafil mono:	121	105	74	51	38	26	11	2	

Time from randomization to first clinical failure with Kaplan-Meier estimates of the proportions of failures; p-values shown are the log-rank comparisons of VOLIBRIS + tadalafil combination therapy to the individual monotherapy.

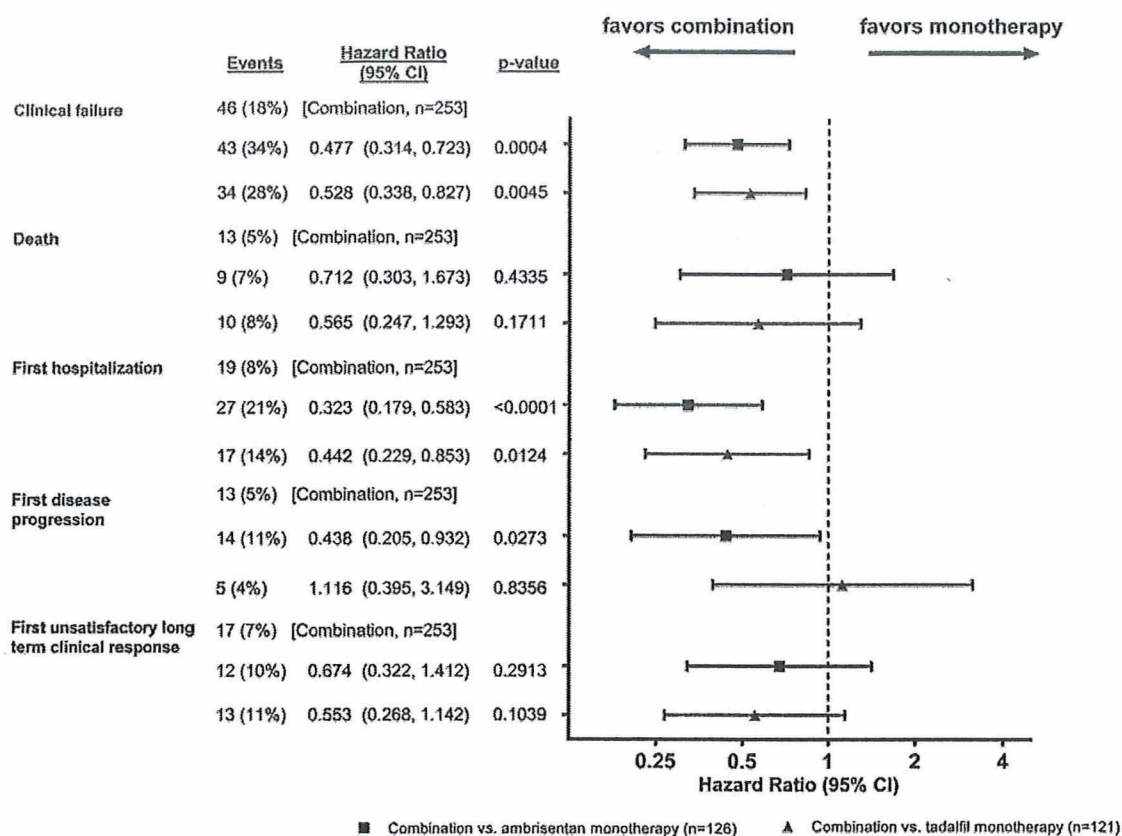
Table 11 Summary of Primary Endpoint Events (Adjudicated) in the AMBITION Study

	VOLIBRIS + Tadalafil (N=253) n (%)	VOLIBRIS Monotherapy (N=126) n (%)	Tadalafil Monotherapy (N=121) n (%)
Component as First Clinical Failure Event			
Death (All-Cause)	9 (4%)	2 (2%)	6 (5%)
Hospitalization for Worsening PAH	10 (4%)	18 (14%)	12 (10%)
Disease Progression	10 (4%)	12 (10%)	4 (3%)
Unsatisfactory Long-term Clinical Response	17 (7%)	11 (9%)	12 (10%)

The results for analyses of time to adjudicated clinical failure and to the first of each component of clinical failure are shown in Figure 3.

Figure 3 Analysis of Adjudicated Events in the AMBITION Study



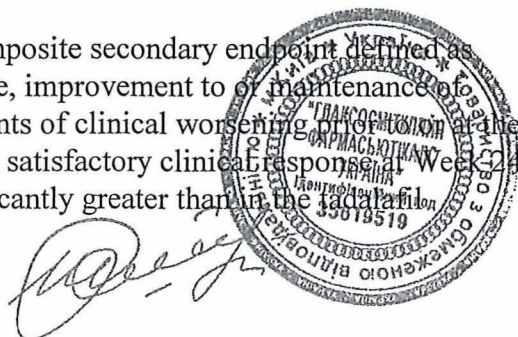


Efficacy of initial combination treatment with VOLIBRIS + tadalafil on time to clinical failure was seen across the following subgroups of interest: etiology of PAH (IPAH/HPAH and non-IPAH, Baseline WHO FC (II, III), region (North America, rest of world (predominantly European subjects)), Baseline age group (< 65, ≥ 65 years), Baseline age group above or below study median age, sex, and Baseline 6MWD above or below study median 6MWD. Each subgroup analysis showed a reduction in risk with combination therapy relative to the individual monotherapies in all subgroups, with the exception of the male subgroup, in which reduction in risk was not observed with combination therapy relative to tadalafil monotherapy. This may be a statistical artifact due to the relatively low number of male participants (n=122) in the study.

Supportive analyses of time to first adjudicated clinical worsening event (death, hospitalization for worsening PAH, and disease progression) were performed. Patients treated with VOLIBRIS + tadalafil had a lower risk of having a first adjudicated clinical worsening event at any time from baseline to final assessment visit compared with patients treated with VOLIBRIS or tadalafil monotherapy. These risk reductions amounted to a statistically significant 56% in comparison with ambrisentan monotherapy (HR=0.443, 95% CI: 0.279, 0.704, p=0.0004), and a statistically non-significant 39% in comparison with tadalafil monotherapy (HR=0.611, 95% CI: 0.364, 1.028, p=0.0607).

Clinical Response

Satisfactory clinical response at Week 24 was a composite secondary endpoint defined as ≥10% improvement in 6MWD compared to baseline, improvement to or maintenance of WHO functional class I or II symptoms, and no events of clinical worsening prior to the Week 24 visit. The percentage of patients achieving satisfactory clinical response at Week 24 in the combination therapy group (39%) was significantly greater than in the tadalafil

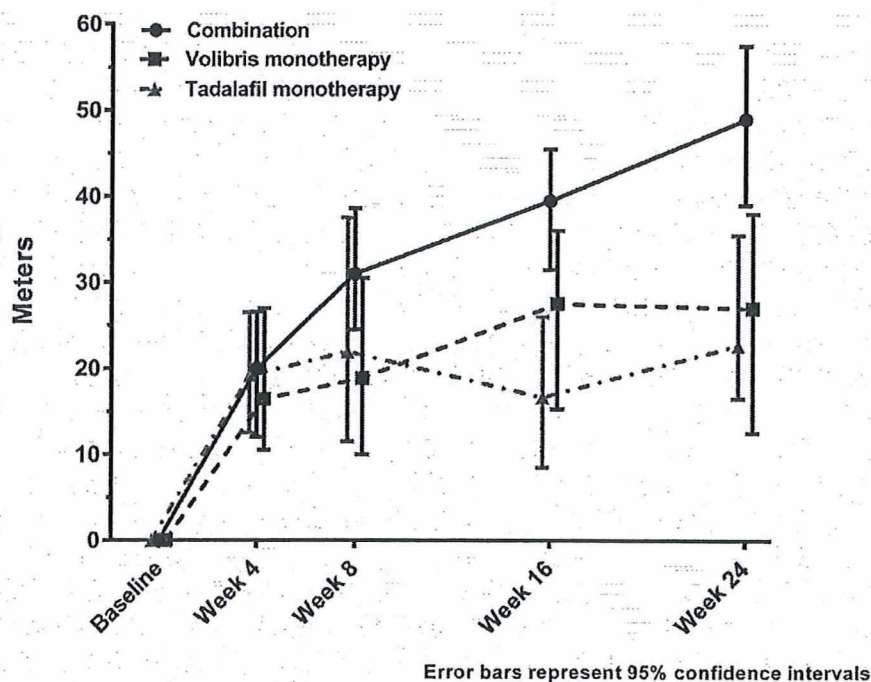


monotherapy group (27%, $p=0.0321$, odds ratio 1.723, 95% CI: 1.047, 2.833). The difference in satisfactory clinical response between combination therapy and VOLIBRIS monotherapy (31%, $p=0.1518$, odds ratio 1.424, 95% CI: 0.878, 2.308) was not statistically significant.

Exercise Ability

The observed improvement from baseline in median 6MWD at Week 24 was higher with combination therapy (from 357.0 m to 414.0 m) than with VOLIBRIS monotherapy (from 368.5 m to 407.0 m) or with tadalafil monotherapy (from 363.3 m to 392.0 m). Statistical analysis using imputed data showed that the difference between median change in the combination therapy group (49.0m, 95% CI: 39.0, 57.5) and the VOLIBRIS monotherapy group (27.0 m, 95% CI: 12.5, 38.0) was statistically significant ($p=0.0005$), and so was the difference with the tadalafil monotherapy group (22.7 m, 95% CI: 16.5, 35.5; $p=0.003$).

Figure 4 Median Change from Baseline in 6-Minute Walk Distance (meters) in the AMBITION Study



Hepatic Safety

Hepatic function was assessed in clinical studies. In ARIES 1 and 2, there were no cases of aminotransferase abnormalities $>3x$ the upper limit of normal (ULN) in 262 patients receiving VOLIBRIS compared with three cases (out of 132) in patients receiving placebo (2.3%). The cumulative incidence of serum aminotransferase abnormalities $>3x$ ULN in all Phase II and III (including extension) studies was 3.5% (17 of 483 subjects over a mean exposure duration of 79.5 weeks). In the ARIES-E open label long term extension study of ARIES-1 and ARIES-2 (N=383), the 2 year risk of developing serum aminotransferase elevations $>3x$ ULN in patients treated with VOLIBRIS was 3.9%. In the AMBITION study, in a subset of patients without left ventricular dysfunction, the incidence of serum aminotransferase



AST) abnormalities >3x ULN when VOLIBRIS was used in combination with tadalafil was 4% (10 of 253 patients), versus 2% (2 of 126 patients) when VOLIBRIS was used in monotherapy, versus 3% (3 of 121 patients) when tadalafil was used in monotherapy. Incidence rates were similar when considering populations with left ventricular dysfunction.

DETAILED PHARMACOLOGY

Ambrisentan is a specific, competitive endothelin receptor antagonist, with ET_A receptor selectivity. This pharmacologic property is the primary mode of action of ambrisentan.

Pharmacological activity of ambrisentan has been evaluated in a series of assays and animal models.

Primary Pharmacodynamics: *In vitro* studies using membrane preparations from human ventricular myocytes, showed that ambrisentan is an endothelin antagonist with a K_i of 16 pM against ET_A receptors. The selectivity of ambrisentan for ET_A receptors over ET_B receptors is about 4000-fold. The relative affinity of the R-enantiomer was markedly weaker as compared to the value for the S-enantiomer.

In vivo studies have been performed in a rat model of endothelin-induced hypertension. Ambrisentan dose-dependently (1, 3, or 10 mg/kg p.o.) reduced the increases in arterial pressure resulting from endothelin (Big ET-1) infusion.

No studies were performed on the pharmacodynamic effects of ambrisentan in animal models of pulmonary hypertension.

Secondary Pharmacodynamics: When tested for specificity using a battery (100) of receptors and ion channels, ambrisentan at 10 μM was not active (< 50% inhibition). The R-enantiomer and 4-hydroxymethyl metabolite of ambrisentan were also inactive in a similar specificity panel.

In normotensive rats, oral administration of 300 mg/kg of ambrisentan or intravenous administration of 100 mg/kg ambrisentan caused initial increases in arterial pressure and heart rate that were followed by sustained reductions in these cardiovascular parameters.

In normotensive dogs, oral administration of 1, 10, and 100 mg/kg of ambrisentan caused dose-dependent reductions in arterial pressure that were not compensated for by increased heart rate.

Safety Pharmacology: Safety pharmacology studies were conducted to examine the effect of ambrisentan on the central and peripheral nervous system, cardiovascular and respiratory, gastrointestinal and renal systems, as well as cardiac conductivity (hERG cell current and guinea pig papillary muscle), uterine smooth muscle contractility, blood coagulation and spleen cell mitogenicity.

There was no evidence of overt central or peripheral effects in mice and rats after intravenous and oral administration of doses up to 100 mg/kg and 300 mg/kg, respectively.

The results from these safety pharmacology tests indicate that high concentrations of ambrisentan produced little to no effects in *in vitro*, *ex vivo* and in whole animal models and



suggests minimal risk for off-target biological effects; however, large single doses of ambrisentan could lower arterial pressure and have the potential for causing hypotension and symptoms related to vasodilation. In addition, in rats, ambrisentan (single i.v. or oral doses) reduced renal sodium, chloride and calcium excretion rates in a dose-dependent manner.

No pharmacodynamic drug interaction studies were performed.

Long-term Treatment

Eligible Patients from the two pivotal studies, ARIES-1 and ARIES-2, were enrolled into an open-label extension study: ARIES-E. The main purpose of ARIES-E was to evaluate the incidence and severity of adverse events associated with long-term exposure to VOLIBRIS, including the effects on serum amino transferases. Patients who received VOLIBRIS in ARIES-1 and ARIES-2 remained on their current dose at enrolment into ARIES-E, whereas patients who received placebo were randomized to VOLIBRIS 2.5 mg, 5 mg or 10 mg once daily (N=383). Patients could be up-titrated or down-titrated and could receive prostanoid drugs approved for PAH therapy as needed in the course of ARIES-E (13% of patients required prostanoid therapy). Of the 96 patients on 2.5 mg, 190 on 5 mg and 97 on 10 mg at randomization, 82%, 68% and 49% remained in the study at 1, 2 and 3 years, respectively and 91%, 83%, 79% of these patients were on VOLIBRIS monotherapy during these time periods.

Survival

In ARIES-E, patients who were treated with VOLIBRIS (2.5 mg, 5 mg, or 10 mg once daily), Kaplan-Meier estimates of survival at 1, 2, and 3 years were 93%, 85%, and 79%, respectively. Of the patients who remained on VOLIBRIS for up to 3 years, the majority received no other treatment for PAH as mentioned above. A dose-response relationship was not observed. These uncontrolled observations do not allow comparison with a group not given VOLIBRIS and cannot be used to determine the long-term effect of VOLIBRIS on mortality.

Safety

In general, no new or unexpected adverse events were observed during the long-term extension of ARIES-1 and ARIES-2 which had lasted 12 weeks. Of the 67 (18%) deaths during the extension study, six serious adverse reactions observed in four patients (N=32; 13%) were considered by the investigators to be causally related to VOLIBRIS.

An adverse event led to permanent discontinuation of 85 (22%) patients due mainly to worsening of pulmonary hypertension (5.2%) and right ventricular failure. Sixteen (4%) subjects had ALT and/or AST elevation >3 times the upper limit of normal which led to discontinuation of only one patient. Decrease in hemoglobin persisted for the full duration of treatment. Patients on warfarin or other anticoagulants had no clinically relevant changes in mean PT or INR.

Efficacy

In general, benefits observed during the placebo-controlled trials, ARIES-1 and ARIES-2 were maintained in the majority of the patients remaining in ARIES-E during the full period of observation.



[Handwritten signature]

TOXICOLOGY

Repeat Dose Toxicity: The principal findings in repeat dose toxicity studies in mice and rats with VOLIBRIS (ambrisentan) are in part attributed to exaggerated pharmacology and include effects in the nasal cavity and testes. Repeat dose studies in the dog reveal VOLIBRIS to be well tolerated with findings limited to fundic glandular atrophy and clinical signs of audible breathing and gastrointestinal disturbance. Deaths or findings resulting in early sacrifice of animals attributed to oral administration of VOLIBRIS occurred in repeat-dose toxicity studies in rats at ≥ 100 mg/kg/day and in dogs at 1500 mg/kg/day. An increased mortality rate also occurred in 2-year carcinogenicity studies in rats at 30/20 and 60/40 mg/kg/day (initial daily dose of 30 mg/kg/day subsequently lowered to 20 mg/kg/day, and 60 mg/kg/day subsequently lowered to 40 mg/kg/day) and mice at 250/150 mg/kg/day (initial daily dose of 250 mg/kg/day subsequently lowered to 150 mg/kg/day).

Inflammation and changes in the nasal cavity epithelium and/or turbinates has been seen with chronic administration of VOLIBRIS and other endothelin receptor antagonists (ERAs) to rodents and, to a lesser extent, dogs.

Carcinogenesis and Mutagenesis: The genotoxicity of VOLIBRIS was assessed in a comprehensive battery of *in vitro* and *in vivo* studies. VOLIBRIS was clastogenic in human lymphocytes *in vitro* both in the presence and absence of metabolic activation. VOLIBRIS was not mutagenic to *Salmonella typhimurium*, did not elicit unscheduled DNA synthesis in rat liver, and was not clastogenic in an *in vivo* micronucleus study conducted in male rats.

There was no evidence of carcinogenic potential in 2 year oral daily dosing studies in rats and mice. There was a small increase in mammary fibroadenomas, a benign tumor, in male rats at the highest dose only.

Fertility: The development of testicular tubular atrophy and sterility in male animals has been linked to the chronic administration of ERAs, including VOLIBRIS, to rodents. Testicular tubular atrophy was observed at all dose levels (10 to 300 mg/kg/day) in oral fertility studies with male rats that was not reversible after 13 or 20 weeks following cessation of dosing. Reduced fertility and morphologic effects on sperm only occurred at 300 mg/kg/day and were reversible. No effects on sperm count or sperm motility were observed. Testicular tubular atrophy (focal/multifocal or diffuse) was also observed in repeat dose studies in rats and mice. There were no significant effects on fertility or embryofetal development in female rats dosed up to the time of implantation.

Pregnancy: Teratogenicity is a class effect of ERAs. The effect of VOLIBRIS on embryofetal development has been assessed in rats and rabbits after oral dose administration on gestation days 6-17 and 6-18, respectively. In both species, abnormalities of the lower jaw, tongue, and/or palate were consistently observed at all dose levels. Additionally, interventricular septal defects, trunk vessel defects, thyroid and thymus abnormalities, ossification of the basisphenoid bone, and the occurrence of the umbilical artery located on the left side of the urinary bladder instead of the right side and heart and associated blood vessel abnormalities were seen in the rabbit study.

Developmental Toxicity: In a juvenile rat study, oral administration of ambrisentan once daily during postnatal day (PND) 7 to 62 decreased brain weight -4% in males and females with no brain morphologic effects at 20 mg/kg/day, after a period of breathing sounds which



[Handwritten signature]

occurred at doses of 4 mg/kg/day and above (1.5 to 6.4 times higher than the maximum recommended human adult dose of 10 mg, based on AUC). In two separate respiratory function juvenile rat studies, 20 mg/kg/day of ambrisentan administered on PND 7 to 26 or PND 7 to 36 evoked decreases in brain weight (-3% to -8%), and also caused breathing sounds (a singular audible click), irregular respiratory function, apnea and hypoxia starting 10 days after dosing, and continuing two days after treatment stopped, with no detection of these effects at one month after dose interruption. There were no neurobehavioral changes observed at the end of treatment and one month after dose interruption, and a morphometric assessment of changes to the pharynx and larynx was inconclusive. Although the mechanisms by which ambrisentan reduces brain weight of juvenile rats have not been fully elucidated, it is plausible that this effect is mediated by chronic hypoxia that may be associated with mechanically induced apnea originating from pharyngeal dysmorphogenesis occurring during postnatal pharyngeal development. The clinical relevance of this finding in humans is unknown; however, this postnatal time frame would likely correlate to human pharyngeal development from 0 to 3 years of age. Safety and efficacy of VOLIBRIS have not been established in patients under 18 years of age. VOLIBRIS should therefore not be used in this age group.

REFERENCES

- Galie N, Badesch D, Oudiz R, Simonneau G, McGoon MD, Keogh AM et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(3):529-535.
- Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani H-A, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015;373(9):834-844
- Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation.* 2008;117(23):3010-3019.
- Harrison B, Magee MH, Mandagere A, Walker G, Dufton C, Henderson LS, et al. Effects of rifampicin (rifampin) on the pharmacokinetics and safety of ambrisentan in healthy subjects: a single-sequence, open-label study. *Clin Drug Investig.* 2010;30(12):875-885.
- Oudiz RJ, Galie N, Olschewski H, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(21):1971-1981.
- Richards DB, Spence R, Mandagere A, Henderson LS, Magee MH. Effects of multiple doses of ambrisentan on the pharmacokinetics of a single dose of digoxin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2011;51(1):102-106.
- Richards DB, Walker GA, Mandagere A, Magee MH, Henderson LS. Effect of ketoconazole on the pharmacokinetic profile of ambrisentan. *J Clin Pharmacol.* 2009;49(6):719-724.
- Spence R, Mandagere A, Dufton C, Venitz J. Pharmacokinetics and safety of ambrisentan in combination with sildenafil in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2008;48(12):1451-1459.



9. Spence R, Mandagere A, Harrison B, Dufton C, Boinpally R. No clinically relevant pharmacokinetic and safety interactions of ambrisentan in combination with tadalafil in healthy volunteers. *J Pharm Sci.* 2009;98(12):4962-4974.
10. Spence R, Mandagere A, Richards DB, Magee MH, Dufton C, Boinpally R. Potential for pharmacokinetic interactions between ambrisentan and cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88(4):513-520.
11. Spence R, Mandagere A, Walker G, Dufton C, Boinpally R. Effect of steady-state ambrisentan on the pharmacokinetics of a single dose of the oral contraceptive norethindrone (norethisterone) 1 mg/ethinylestradiol 35 microg in healthy subjects: an open-label, single-sequence, single-centre study. *Clin Drug Investig.* 2010;30(5):313-324.
12. Walker G, Mandagere A, Dufton C, Venitz J. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in combination with ambrisentan in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67(5):527-534.



До Реєстраційного посвідчення

№ UA/18133/02/01№ UA/18133/02/02Від 08.07.2020

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена уповноваженою особою Заявника (Швець О.М.), інструкції про застосування лікарського засобу, затвердженої згідно з нормативними вимогами країни Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ

МОНОГРАФІЯ ПРОДУКТУ

ВОЛБРІС

амбрізентан, таблетки

5 мг та 10 мг

Антагоніст рецепторів ендотеліну

Дата перегляду:
7 вересня 2018 року

©2018 Група компаній GSK або її ліцензіат.
Торгові марки належать або ліцензовані групою компаній GSK.



Зміст

ЧАСТИНА I: ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ЛІКАРІВ.....	3
КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ	3
ПОКАЗАННЯ ТА КЛІНІЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ	3
ПРОТИПОКАЗАННЯ.....	3
ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ.....	4
ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ.....	9
ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ.....	16
СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ.....	20
ПЕРЕДОЗУВАННЯ	21
МЕХАНІЗМ ДІЇ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ.....	22
ЗБЕРІГАННЯ ТА СТАБІЛЬНІСТЬ	25
ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ, СКЛАД ТА УПАКОВКА.....	25
ЧАСТИНА II: НАУКОВА ІНФОРМАЦІЯ	26
ФАРМАЦЕВТИЧНА ІНФОРМАЦІЯ	26
КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ	27
ДЕТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ	39
ТОКСИКОЛОГІЯ	41
ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ	44
ЧАСТИНА III: ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПОЖИВАЧІВ.....	46



ВОЛІБРІС

амбрізентан, таблетки

ЧАСТИНА І: ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ЛІКАРІВ**КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ**

Спосіб введення	Лікарська форма / дозування	Допоміжні речовини
Для перорального застосування	Таблетки, 5 мг та 10 мг	Кроскармелоза натрію, моногідрат лактози, лецитин, стеарат магнію, целюлоза мікрокристалічна, полівініловий спирт, тальк, діоксид титану, макрогол/поліетиленгліколь 3350 та FD&C Red #40/Allura Red AC Aluminum Lake

ПОКАЗАННЯ ТА КЛІНІЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ

ВОЛІБРІС (амбрізентан у таблетках) показаний для лікування ідіопатичної («первинної») легеневої артеріальної гіпертензії (ІЛАГ) та легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ), пов'язаної із захворюванням сполучної тканини, у дорослих пацієнтів із симптомами функціонального класу II або III ВООЗ.

ВОЛІБРІС також показаний для початку терапії у поєднанні з тадалафілом у дорослих пацієнтів з ЛАГ із симптомами функціонального класу II або III ВООЗ.

ВОЛІБРІС повинен застосовуватися тільки лікарями, які мають досвід діагностики та лікування ІЛАГ або ЛАГ.

ПРОТИПОКАЗАННЯ

ВОЛІБРІС протипоказаний:

- Пацієнтам з відомою або підозрюваною гіперчутливістю до ВОЛІБРІС або будь-якого з інгредієнтів, що входять до складу препарату (див. «ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ», «СКЛАД ТА УПАКОВКА»).
- У період вагітності (див. «ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ», «Особливі групи пацієнтів», «Вагітні жінки»).
- У період грудного вигодовування (див. «ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ», «Особливі групи пацієнтів», «Жінки, що годують груддю»).



- Пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки (із або без цирозу) (див. «ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ», «Порушення з боку печінки/жовчного міхура/панкреатичні порушення», та «СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ»).
- Пацієнтам з базовими значеннями печінкових амінотрансфераз (аспартатамінотрансфераза (АСТ) та/або аланінамінотрансфераза (АЛТ)) $>3x$ ВМН (див. «ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ», «Порушення з боку печінки/жовчного міхура/панкреатичні порушення», та «СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ»).
- Пацієнтам з ідіопатичним легенеvim фіброзом (ІЛФ), з або без легеневої гіпертензії.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

Загальна інформація

Дослідження впливу ВОЛБРИС на здатність керувати автомобілем або управляти обладнанням не проводилися. Крім того, не можна передбачити негативного впливу на таку діяльність на підставі фармакології активної речовини.

Канцерогенез і мутагенез

Дані про вплив на людину відсутні (див. «ТОКСИКОЛОГІЯ», «Канцерогенез і мутагенез»).

Гематологічні патології

Розвиток зниження концентрації гемоглобіну та гематокриту внаслідок приймання препарату був пов'язаний з прийомом антагоністів рецепторів ендотеліну та спостерігався протягом клінічних досліджень лікування монотерапією ВОЛБРИС. Повідомлялось про випадки анемії, які потребували трансфузії еритроцитарної маси. Ці зниження, як правило, спостерігалися протягом перших кількох тижнів лікування ВОЛБРИС, а потім стабілізувалися. Анемія частіше зустрічається під час терапії ВОЛБРИС з тадалафілом, ніж при окремому застосуванні ВОЛБРИС або тадалафілу (див. «ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ»).

Не рекомендується починати лікування ВОЛБРИС пацієнтів з клінічно значущою анемією (див. «Моніторинг і лабораторні дослідження»).

Порушення з боку печінки/жовчного міхура/панкреатичні порушення

Порушення функції печінки пов'язані з легеневою артеріальною гіпертензією. Спостерігалось підвищення рівня печінкового ферменту, потенційно пов'язаного з терапією, при лікуванні антагоністами рецепторів ендотеліну (ARE). З початку лікування ВОЛБРИС слід оцінити функції печінки. У пацієнтів з нормальними функціями печінки або незначними порушеннями функції печінки клінічно показаний моніторинг функцій печінки. Лікування ВОЛБРИС протипоказано пацієнтам з концентрацією амінотрансферази



[Handwritten signature]

(аланінамінотрансферази, АЛТ або аспартатамінотрансферази, АСТ), що перевищує верхню межу норми ($> 3x$ ВМН), або пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки. Пацієнти з АЛТ/АСТ $> 2x$ ВМН не були включені в клінічне дослідження одночасного застосування ВОЛБРИС з тадалафілом. ВОЛБРИС слід застосовувати з обережністю пацієнтам з помірним порушенням функцій печінки, та рекомендується щомісячний моніторинг АЛТ та АСТ (див. «СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ», та «МЕХАНІЗМ ДІЇ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ»).

Хоча частота змін рівня амінотрансферази була низькою, неможливо виключити можливість підвищення рівня амінотрансферази в сироватці крові, пов'язане з прийомом ВОЛБРИС. Таким чином, рекомендується щомісячний моніторинг АЛТ та АСТ в особливо вразливих пацієнтів: з помірним порушенням функцій печінки або з клінічно значущою недостатністю правого передсердя, наявними захворюваннями печінки, попереднім підвищенням рівня амінотрансферази внаслідок прийому ліків або одночасного прийому препаратів, які, як відомо, спричиняють підвищення амінотрансферази, тобто пацієнтів, у яких може існувати більш високий ризик підвищення рівня амінотрансферази внаслідок прийому ВОЛБРИС. Якщо в пацієнтів розвивається клінічно значуще підвищення рівня амінотрансферази або якщо підвищення амінотрансферази супроводжується ознаками або симптомами пошкодження печінки (наприклад, жовтяниця), лікування ВОЛБРИС слід припинити.

У пацієнтів без клінічних симптомів пошкодження печінки або жовтяниці рішення про повторне призначення ВОЛБРИС слід приймати після нормалізації рівня печінкових ферментів. Відомо, що пошкодження печінки та аутоімунний гепатит виникають у пацієнтів з ЛАГ, а у пацієнтів з ІЛАГ часто знаходять аутоімунні антитіла. При терапії ВОЛБРИС повідомлялося про випадки, що відповідають аутоімунному гепатиту, включаючи можливе загострення існуючого аутоімунного гепатиту та пошкодження печінки, хоча вплив ВОЛБРИС на ці випадки залишається нез'ясованим.

Таким чином, пацієнтів слід контролювати на предмет ознак пошкодження печінки та діяти з обережністю у разі застосування ВОЛБРИС в межах монотерапії або у поєднанні з іншими лікарськими засобами, про які відомо, що їх прийом пов'язаний з пошкодженням печінки, але підсилюючий вплив ВОЛБРИС на ці засоби залишається нез'ясованим. Лікування аутоімунного гепатиту у пацієнтів з ЛАГ повинно оптимізуватися до початку лікування ВОЛБРИС та під час терапії ВОЛБРИС. Якщо у пацієнтів розвиваються ознаки або симптоми гепатиту або виникає загострення існуючого аутоімунного гепатиту, то лікування ВОЛБРИС слід припинити.

Інші АРЕ пов'язані з підвищенням амінотрансферази (АСТ, АЛТ), гепатотоксичністю та випадками печінкової недостатності. У пацієнтів виникає порушення функцій печінки після початку лікування ВОЛБРИС, слід повністю вивчити причину ураження печінки. Прийом ВОЛБРИС слід припинити,



[Handwritten signature]

якщо підвищення печінкової амінотрансферази $>3x$ ВМН або якщо підвищення печінкової амінотрансферази супроводжується підвищенням рівня білірубину $>2x$ ВМН, або якщо існують ознаки або симптоми порушення функцій печінки за умови виключення інших причин.

Затримка рідини

Під час лікування АРЕ (включаючи ВОЛБРІС) спостерігався периферичний набряк (затримка рідини). Периферичний набряк також може бути клінічним наслідком ЛАГ. ВОЛБРІС викликав дозозалежну підвищену частоту виникнення периферичного набряку (від легкої до помірної форми) (див. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ).

Звіти постмаркетингових досліджень підтверджують, що затримка рідини виникала протягом декількох тижнів лікування ВОЛБРІС та в деяких випадках потребувала втручання із допомогою діуретиків або госпіталізації для лікування затримки рідини або декомпенсованої серцевої недостатності (див. «Події небажаних лікарських реакцій, виявлені протягом клінічних досліджень», Таблиця 1). Якщо у пацієнтів вже існує гіперволемія, цей стан слід скоригувати так, як клінічно доцільно, перш ніж починати лікування ВОЛБРІС.

Якщо під час терапії ВОЛБРІС розвивається клінічно значущий периферичний набряк з або без супутнього збільшення ваги, то для визначення причини (наприклад, виникнення внаслідок використання ВОЛБРІС або серцевої недостатності, що служить причиною набряку) слід проводити подальшу оцінку. Також слід розглянути необхідність спеціального лікування або припинення терапії ВОЛБРІС.

Затримка рідини/периферичний набряк частіше зустрічається під час терапії комбінацією ВОЛБРІС плюс тадалафіл, ніж при окремому застосуванні ВОЛБРІС або тадалафілу.

Венооклюзійна хвороба легень

Якщо в пацієнтів розвивається гострий набряк легень при початку лікування ВОЛБРІС, слід враховувати можливість венооклюзійної хвороби легень.

Порушення роботи нирок

Вплив ВОЛБРІС у пацієнтів з порушенням функції нирок не досліджувався. ВОЛБРІС не не зазнає значного ниркового обміну або ниркового кліренсу (екскрецію), тому необхідність коригування дози у випадку пацієнтів з порушенням функції нирок мало ймовірна (див. «МЕХАНІЗМ ДІЇ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ», «Фармакокінетика»).



[Handwritten signature]

Розлади статевої/репродуктивної функції

При дозі від 10 до 300 мг/кг/день у самців щурів спостерігався розвиток атрофії каналців яєчок, що ставала безповоротною після 13 або 20 тижнів терапії, причому зниження фертильності та морфологічні зміни сперми мали місце лише при дозі 300 мг/кг/день та були зворотними. Вплив на фертильність людини невідомий (див. «КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ» та «ТОКСИКОЛОГІЯ»).

Особливі групи пацієнтів

Вагітні жінки: Використання ВОЛБРІС протипоказано вагітним жінкам. Дослідження на тваринах (щурах і кроликах) показали, що ВОЛБРІС має тератогенний ефект. Це підтверджується підвищеною кількістю повідомлень про вроджені пороки та патології ембріонального розвитку після лікування АРЕ, включаючи ВОЛБРІС (див. «ТОКСИКОЛОГІЯ», «Вагітність»).

Якщо жінки фертильного віку приймають ВОЛБРІС під час вагітності, то їх слід повідомити про ризики, що впливають на виношування плоду. До початку лікування ВОЛБРІС слід виключити наявність вагітності та запобігати їй за допомогою надійних засобів контрацепції. Під час лікування ВОЛБРІС рекомендується проходити клінічно показані тести на вагітність.

Жінкам фертильного віку слід рекомендувати негайно звертатися до лікаря, якщо вони завагітніли або підозрюють, що можуть бути вагітними. Якщо не передбачається можливість перервати вагітність, слід припинити лікування ВОЛБРІС та почати лікування альтернативним засобом (див. «ПРОТИПОКАЗАННЯ» та «ТОКСИКОЛОГІЯ», «Вагітність»).

Жінки, що годують груддю: Невідомо, чи проникає ВОЛБРІС у грудне молоко. Тому пацієнткам, що приймають ВОЛБРІС, протипоказане годування груддю (див. «ПРОТИПОКАЗАННЯ»).

Діти (до 18 років): Безпека та ефективність препарату ВОЛБРІС у пацієнтів до 18 років не встановлені. Тому пацієнтам цієї вікової групи не слід застосовувати ВОЛБРІС (див. «ТОКСИКОЛОГІЯ»).

Люди похилого віку (після 65 років): Пацієнтам віком від 65 років дозу коригувати не потрібно.

У клінічних дослідженнях монотерапії ВОЛБРІС повідомлялося, що периферичний набряк мав дозозалежний характер, виникав більш часто та протікав у більш тяжкій формі у пацієнтів віком понад 65 років. У наступному клінічному дослідженні (AMBITION) частота набряків у пацієнтів, що проходили монотерапію амбрізентаном, становила 19% у пацієнтів <55 років та 28% у пацієнтів віком >55 років (див. «НЕБАЖАНІ ЛІКАРСЬКІ РЕАКЦІЇ», «МЕХАНІЗМ ДІЯЛЬНОСТІ», «ФАРМАКОЛОГІЯ», «Особливі групи пацієнтів», «Умови» та «СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ»).



[Handwritten signature]

Моніторинг і лабораторні дослідження

Гемоглобін і гематокрит

Приймання ВОЛБРІС пов'язане зі зниженням концентрації гемоглобіну та гематокриту. Не рекомендується починати лікування ВОЛБРІС пацієнтів з клінічно значущою анемією. Рекомендується вимірювати рівень гемоглобіну та/або гематокриту до початку лікування ВОЛБРІС, потім ще один раз через місяць та продовжувати вимірювати періодично відповідно до клінічних показань.

Протягом клінічних випробувань дуже розповсюдженими були небажані явища у формі зниження рівня гемоглобіну та/або гематокриту (див. Таблиця 1). У межах дослідження монотерапії середнє зниження рівня гемоглобіну відносно вихідного рівня до кінця лікування у пацієнтів, які отримували ВОЛБРІС у 12-тижневих плацебо-контрольованих дослідженнях, становило 0,8 г/дл. Спостерігалось збереження зниженого рівня гемоглобіну протягом 4 років. Під час дослідження впливу комбінованої терапії, частота анемії збільшувалась при використанні ВОЛБРІС в комбінації з тадалафілом (15 %) у порівнянні з частотою анемії при використанні амбрізентану або тадалафілу як монотерапії (7 % та 11 %, відповідно).

Якщо спостерігається клінічно значуще зниження рівня гемоглобіну або гематокриту та виключаються інші причини, лікування ВОЛБРІС слід припинити.

Печінкові проби

Рівень печінкових трансаміназ слід вимірювати до початку лікування та щомісяця у вразливих пацієнтів, а у всіх пацієнтів - відповідно до клінічних показань (див. «ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ», «Порушення з боку печінки/жовчного міхура/панкреатичні порушення»).

Лікування ВОЛБРІС слід припинити, якщо у пацієнтів розвиваються клінічно значущі підвищення рівня трансаміназ, що перевищують 3x ВМН, або якщо підвищення рівня трансаміназ супроводжується ознаками або симптомами ураження печінки (наприклад, нудота, блювання, лихоманка, біль у животі, жовтяниця або незвична м'якість або втома), або якщо підвищення супроводжується підвищенням білірубину на 2x ВМН.

У пацієнтів без клінічних симптомів пошкодження печінки або жовтяниці рішення про повторне призначення ВОЛБРІС слід приймати після нормалізації рівня печінкових ферментів (див. «ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ», «Порушення з боку печінки/жовчного міхура/панкреатичні порушення»).



[Handwritten signature]

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Огляд побічних реакцій на засіб

Безпеку ВОЛІБРІС оцінювали у клінічних дослідженнях II та III фази. Всього в дослідженні взяли участь 483 пацієнти з ЛАГ, які отримували дози 1, 2,5, 5 або 10 мг один раз на день. Тривалість експозиції охоплювала діапазон від 1 дня до 3,5 років. Загалом ВОЛІБРІС характеризується доброю переносимістю.

У межах плацебо-контрольованих 12-тижневих досліджень встановлено, що найбільш частими ($\geq 10\%$) побічними реакціями на ВОЛІБРІС були периферичний набряк, головний біль та закладеність носу (див. Таблиця 1).

У межах плацебо-контрольованих досліджень фази III частка пацієнтів, що припинили лікування з приводу побічних реакцій, була однаковою для всіх груп лікування: 3,0% у групі, що приймала плацебо, та 2,3% у групі, що приймала ВОЛІБРІС.

У межах плацебо-контрольованих досліджень померли шість (4,5%) суб'єктів групи, що приймала плацебо, і померли 4 (1,5%) суб'єкти групи, що приймала ВОЛІБРІС. Більша частка суб'єктів у плацебо-групі мала принаймні одне несмертельне серйозне побічне явище (СПЯ) порівняно з пацієнтами, яких лікували ВОЛІБРІС. Найбільш частими СПЯ як у пацієнтів, що отримували плацебо, так і пацієнтів, що проходили лікування ВОЛІБРІС, були правошлуночкова недостатність (у пацієнтів, що отримували плацебо - 6,1%; у пацієнтів, що проходили лікування ВОЛІБРІС - 1,1%) та (як погіршення) легенева гіпертензія (у пацієнтів, що отримували плацебо - 3,8%; у пацієнтів, що проходили лікування ВОЛІБРІС - 1,1%). Частота СПЯ, пов'язаних з лікуванням, була однаковою у всіх групах лікування ВОЛІБРІС.

Небажані лікарські реакції, виявлені протягом клінічних випробувань

З огляду на те, що клінічні випробування проводяться в дуже специфічних умовах, частота небажаних явищ, що спостерігається в клінічних дослідженнях, може не відобразити показники, що спостерігаються на практиці, і не повинна порівнюватись із показниками клінічних випробувань іншого препарату. Дані про небажані явища, отримані протягом клінічних випробувань, використовуються для виявлення побічних реакцій, пов'язаних з прийомом препарату, та для встановлення приблизних показників.

Досвід короткотермінових клінічних випробувань

Протягом двох плацебо-контрольованих досліджень пацієнтів з ЛАГ фази III з тривалістю 12 тижнів (ARIES-1 та ARIES-2). Загалом 197 пацієнтів отримували ВОЛІБРІС у дозах 5 або 10 мг один раз на добу, а 132 пацієнти отримували плацебо.



[Handwritten signature]

Небажані явища, що спостерігаються у дослідженнях ARIES-1 та ARIES-2, узагальнені в Таблиця 1.

Таблиця 1 Побічні реакції у пацієнтів з ЛАГ, що отримували ВОЛІБРІС протягом короткотермінових досліджень (ARIES-1 та ARIES-2, інтегрований аналіз)

Клас систем органів Бажаний термін	Плацебо (n=132) n (%)	ВОЛІБРІС 5 мг (n=130) n (%)	ВОЛІБРІС 10 мг (n=67) n (%)
Порушення з боку крові та лімфатичної системи			
Анемія	2 (1,5)	2 (1,5)	2 (3,0)
Порушення з боку серця			
Відчуття серцебиття	3 (2,3)	5 (3,8)	3 (4,5)
Шлунково-кишкові розлади			
Закреп	2 (1,5)	4 (3,1)	4 (6,0)
Біль у животі ^a	1 (0,8)	6 (4,6)	4 (6,0)
Загальні розлади та реакції в місці введення			
Периферичний набряк	14 (10,6)	24 (18,5)	19 (28,4)
Затримка рідини ^b	4 (3,0)	4 (3,1)	4 (6,0)
Порушення з боку імунної системи			
Гіперчутливість ^c	0	1 (0,8)	0
Порушення з боку нервової системи			
Головний біль	18 (13,6)	20 (15,4)	13 (19,4)
Респіраторні, торакальні та медіастинальні (середостінні) порушення			
Закладеність носа	2 (1,5)	7 (5,4)	7 (10,4)
Назофарингіт	1 (0,8)	7 (5,4)	2 (3,0)
Синусит	0	4 (3,1)	3 (4,5)
Судинні розлади			
Приливи крові до обличчя ^d	2 (1,5)	5 (3,8)	1 (1,5)

a) Включає біль у верхній частині живота b) Включає затримку рідини, гіперволемію та локальні набряки c) Включає гіперчутливість до препарату d) Включає «прилив».

Небажані явища межах короткотермінової терапії варіювалися від незначної до помірної. Більш висока доза (10 мг) викликала більш високу частоту випадків периферичних набряків, головного болю, закладеності носа, серцебиття, закрепів, синуситу, анемії, болю в животі та затримки рідини. Найбільш поширеною побічною реакцією на терапію ВОЛІБРІС був периферичний набряк, частота якого була різною для різних вікових груп. У молодших пацієнтів (<65 років) частота становила 18% (28/155) у пацієнтів, що приймали ВОЛІБРІС, порівняно з 13% (13/104) у пацієнтів, що приймали плацебо. Серед пацієнтів літнього віку (≥65 років) частота периферичних набряків була більшою: 36% (15/42) у пацієнтів, що приймали ВОЛІБРІС, порівняно з 4% (1/28) у пацієнтів, що приймали плацебо. Результати аналізів таких підгруп слід трактувати з обережністю.

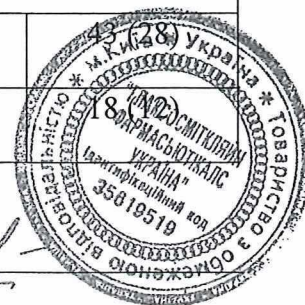


Досвід довготривалих клінічних випробувань

Довгострокова безпека (> 3 місяці) ВОЛІБРИС при монотерапії оцінювалася у 383 пацієнтів з ЛАГ у дослідженні ARIES-E, що не є плацебо-контрольованим дослідженням, яке проводилося як додаткове до клінічних випробувань ARIES-1 та ARIES-2. Довгострокову безпечність ВОЛІБРИС, що використовувався в поєднанні з тадалафілом, оцінювали у 302 пацієнтів з ЛАГ в рамках активно-контрольованого (>3 місяці, медіана експозиції складала 534 дні) клінічного дослідження за методикою AMBITION з подвійною анонімністю. Спостережувані побічні реакції, як правило, відповідали профілю безпеки ВОЛІБРИС, що застосовувався в рамках монотерапії. Небажані явища, що спостерігаються у довготривалих дослідженнях ARIES-E та AMBITION, узагальнені в Таблиця 2.

Таблиця 2 Побічні реакції у пацієнтів з ЛАГ, що отримували ВОЛІБРИС протягом довготривалих досліджень (>3 місяців), дані з досліджень AMBITION та ARIES-E

Клас систем органів Бажаний термін	ARIES-E Амбрізентан Об'єднана N=383 n (%)	Дослідження комбіновано ї AMBITION (ITT) N=302 n (%)	Дослідження монотерапії амбрізентано м AMBITION (ITT) N=152 n (%)	Дослідження монотерапії тадалафіло м AMBITION (ITT) N=151 n (%)
Порушення з боку крові та лімфатичної системи				
Анемія	52 (14)	44 (15)	11 (7)	17 (11)
Порушення з боку серця				
Відчуття серцебиття	50 (13)	33 (11)	23 (15)	20 (13)
Порушення з боку органів слуху та рівноваги				
Шум у вухах ^a	3 (<1)	8 (3)	1 (<1)	0 (0)
Порушення з боку органу зору				
Порушення зору ^b	13 (3)	22 (7)	8 (5)	7 (5)
Шлунково-кишкові розлади				
Нудота	53 (14)	45 (15)	23 (15)	23 (15)
Блювання	30 (8)	35 (12)	13 (9)	13 (9)
Закреп	33 (9)	16 (5)	10 (7)	6 (4)
Біль у животі ^c	55 (14)	17 (6)	14 (9)	15 (10)
Загальні розлади та реакції в місці введення				
Периферичний набряк	168 (44)	135 (45)	58 (38)	
Затримка рідини ^d	24 (6)	34 (11)	16 (11)	



Handwritten signature

Клас систем органів Бажаний термін	ARIES-E Амбрізентан Об'єднана N=383 n (%)	Дослідження комбінованої AMBITION (ITT) N=302 n (%)	Дослідження монотерапії амбрізентаном AMBITION (ITT) N=152 n (%)	Дослідження монотерапії тадалафілом AMBITION (ITT) N=151 n (%)
Втома	47 (12)	34 (11)	22 (14)	20 (13)
Астенія	20 (5)	8 (3)	4 (3)	9 (6)
Порушення з боку імунної системи				
Гіперчутливість ^e	13 (3)	5 (2)	1 (<1)	2 (1)
Порушення з боку нервової системи				
Головний біль	96 (25)	125 (41)	51 (34)	53 (35)
Головокружіння	66 (17)	56 (19)	30 (20)	22 (15)
Респіраторні, торакальні та медіастинальні (середостінні) порушення				
Закладеність носа	48 (13)	58 (19)	25 (16)	17 (11)
Назофарингіт	58 (15)	51 (17)	31 (20)	23 (15)
Синусит	39 (10)	22 (7)	10 (7)	11 (7)
Ускладнення дихання ^f	64 (17)	55 (18)	31 (20)	31 (21)
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини				
Висип ^g	27 (7)	28 (9)	8 (5)	9 (6)
Судинні розлади				
Приливи крові до обличчя ^h	23 (6)	46 (15)	22 (14)	16 (11)

а) Шум у вухах виникав при комбінованій терапії і не вважається ПР амбрізентану б) Порушення зору включає розмиття зору та розлади зору. с) Біль у животі включає біль у верхній частині живота d) Затримка рідини включає затримку рідини, гіперволемію та локальні набряки e) Гіперчутливість включає підвищену чутливість до препарату f) Задишка включає задишку при фізичному навантаженні g) Висип включає еритематозний висип, генералізований висип, макульозний висип, папульозний висип та висип, що супроводжується свербінням h) Почервоніння включає «прилив».

Досвід клінічного дослідження комбінованої терапії поєднанням ВОЛБРИС з тадалафілом

Як описано вище у результатах довготривалих клінічних досліджень, довгострокову безпечність ВОЛБРИС, що використовувався в поєднанні з тадалафілом, оцінювали в рамках активно-контрольованого клінічного дослідження за методикою AMBITION з подвійною анонімністю. Спостережувані побічні реакції, як правило, відповідали профілю безпеки ВОЛБРИС, що застосовувався в рамках монотерапії (див. Таблиця 2). В Таблиця 3 нижче представлені побічні реакції, які спостерігаються частіше в поєднанні тадалафілом, ніж у випадку з будь-яким препаратом.



Таблиця 3 Побічні реакції на лікарські засоби для пацієнтів з ЛАГ, які отримували ВОЛІБРІС у довгостроковому дослідженні АМВІТІОН (> 3 місяці) з $\geq 2\%$ вищим показником захворюваності у групі дослідження, яку лікували комбінованою терапією, порівняно з будь-якою групою дослідження, яку лікували монотерапією, за рахунок зменшення частоти у групі дослідження, яку лікували комбінованою терапією

Бажаний термін	Дослідження комбінованої АМВІТІОН (ІТТ) N=302 n (%)	Дослідження монотерапії амбрізентаном АМВІТІОН (ІТТ) N=152 n (%)	Дослідження монотерапії тадалафілом АМВІТІОН (ІТТ) N=151 n (%)
Периферичний набряк	135 (45)	58 (38)	43 (28)
Головний біль	125 (41)	51 (34)	53 (35)
Закладеність носа	58 (19)	25 (16)	17 (11)
Головокружіння	56 (19)	30 (20)	22 (15)
Приливи крові до обличчя ^a	46 (15)	22 (14)	16 (11)
Анемія	44 (15)	11 (7)	17 (11)
Блювання	35 (12)	13 (9)	13 (9)
Висип ^b	28 (9)	8 (5)	9 (6)
Порушення зору ^c	22 (7)	8 (5)	7 (5)
Шум у вухах	8 (3)	1 (<1)	0 (0)

а) Почервоніння включає «прилив». б) Висип включає еритематозний висип, генералізований висип, макульозний висип, папульозний висип та висип, що супроводжується свербінням. с) Порушення зору включає розмиття зору.

У дослідженні АМВІТІОН частота периферичних набряків у пацієнтів літнього віку (≥ 65 років) становила 44% (44/101) при терапії поєднанням ВОЛІБРІС + тадалафіл, 37% (18/49) при монотерапії ВОЛІБРІС та 29% (16/56) при терапії тадалафілом. У молодших пацієнтів (<65 років) частота периферичних набряків становила 45% (91/201) при терапії поєднанням ВОЛІБРІС + тадалафіл, 39% (40/103) при монотерапії ВОЛІБРІС та 28% (27/95) при терапії тадалафілом.

Менш поширені небажані явища, виявлені протягом клінічних випробувань

Побічні реакції, включаючи менш поширені небажані лікарські реакції, що спостерігалися протягом клінічних випробувань ВОЛІБРІС, наведено в Таблицях 1-3 (див. «Небажані явища, виявлені протягом клінічних випробувань»).

Патологічні зміни гематології та клінічної біохімії

Гематологічні зміни



У межах плацебо-контрольованих досліджень фази III пацієнтів з ЛАГ, середня зміна значень відносно вихідного рівня (у пацієнтів, що отримували плацебо, та пацієнтів, що отримували 5 мг та 10 мг ВОЛІБРІС, відповідно) становила (+0,15, -0,77, -0,93) для гемоглобіну та (+ 0,01%, -2%, -3%) для гематокриту. Ці зміни у пацієнтів, що отримували 5 мг та 10 мг ВОЛІБРІС, не були пов'язані з дозуванням. У 7% пацієнтів, які отримували ВОЛІБРІС, та у 4% пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігалось помітне зниження гемоглобіну (зменшення на > 15% відносно вихідного рівня, що дало значення нижче нижньої межі норми). Подібне зниження рівня гемоглобіну / гематокриту спостерігалось у випадку інших ЕРА. Причина зниження не до кінця вивчена, однак вона не пов'язана з крововиливом або гемолізом. Частота анемії збільшувалась при дозуванні ВОЛІБРІС в комбінації з тадалафілом (15 % частота побічних явищ) у порівнянні з частотою анемії при використанні амбрізентану та/або тадалафілу як монотерапії (7 % та 11 % відповідно). У випадку приймання ВОЛІБРІС у дозі 10 мг побічні реакції, пов'язані з анемією, низьким рівнем гемоглобіну або гематокриту, були більш частими, ніж у випадку прийому менших доз ВОЛІБРІС або плацебо. Середнє зниження від вихідного значення (від 0,9 до 1,2 г/дл) у концентраціях гемоглобіну зберігалось протягом 4-х років лікування ВОЛІБРІС при тривалому відкритому продовженні базових клінічних досліджень фази III.

Зміни клінічної біохімії

У ряду пацієнтів (19%) спостерігалось збільшення γ GT (> 3x ВМН). Клінічне значення невідоме.

Небажані явища, виявлені протягом післяреєстраційного застосування

Крім небажаних лікарських реакцій, виявлених в результаті клінічних досліджень, наступні небажані явища були виявлені під час прийому ВОЛІБРІС протягом післяреєстраційного періоду. Оскільки дані про ці події повідомлялися добровільно представниками популяції невідомого розміру, неможливо оцінити частоту.

Порушення з боку серця

Повідомлялося про наступні побічні реакції на ВОЛІБРІС, виявлені протягом післяреєстраційного застосування: затримку рідини та серцеву недостатність, пов'язану із затримкою рідини, що проявлялися протягом декількох тижнів з початку терапії ВОЛІБРІС. У деяких випадках ці події потребували втручання за допомогою діуретиків або госпіталізації для лікування затримки рідини або декомпенсованої серцевої недостатності.

Порушення з боку крові та лімфатичної системи

Анемія, які потребувала трансфузії еритроцитарної маси.

Порушення з боку гепатобіліарної системи

Під час терапії ВОЛІБРІС повідомлялося про випадки підвищення рівня печінкових трансаміназ (АСТ та АЛТ > 3x ВМН), аутоімунного гепатиту, включаючи випадки загострення аутоімунного гепатиту та ураження жовчаних шляхів.



неясної етіології (включаючи підвищення білірубину в крові $> 2x$ ВМН). У дослідженні AMBITION у підгрупі пацієнтів без дисфункції лівого шлуночка частота виникнення печінкових побічних реакцій (насамперед підвищення рівня печінкових ферментів) спостерігалася у 7% пацієнтів групи, що отримувала комбіновану терапію ВОЛБРІС + тадалафіл. У пацієнтів, що отримували монотерапію ВОЛБРІС, ця величина складала 2%, тоді як у пацієнтів, що отримували монотерапію тадалафілом, ця величина складала 5%. Частота розладів печінки була схожа у пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка.

Судинні розлади

Гіпотензія.

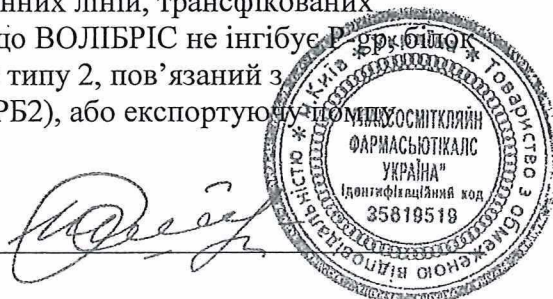
У дослідженні AMBITION у підгрупі пацієнтів без дисфункції лівого шлуночка частота побічних явищ, що потенційно вказує на гіпотонію (гіпотонія, запаморочення, синкопальний стан, пресинкопальний стан, вазодилатація, зниження артеріального тиску, ортостатична гіпотензія, запаморочення при фізичному навантаженні, постуральне запаморочення, гіповолемічний шок) та частоти побічних випадків самої гіпотонії складала: 32% та 8% у групі дослідження з режимом лікування поєднанням ВОЛБРІС + тадалафіл, порівняно з 27% та 7% у групі дослідження з режимом лікування амбрізентаном та 27% та 7% у групах дослідження з режимом лікування у вигляді монотерапії тадалафілом. З урахуванням пацієнтів з дисфункцією лівого передсердя, частота випадків побічних реакцій, що ймовірно або безпосередньо були спричинені гіпотензією, становила: 30% та 8% у групі дослідження з режимом лікування поєднанням ВОЛБРІС + тадалафіл, порівняно з 29% та 7% у групі дослідження з режимом лікування амбрізентаном та 30% та 8% у групах дослідження з режимом лікування у вигляді монотерапії тадалафілом.

ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Огляд

Дослідження з тканинами печінки людини показують, що ВОЛБРІС (амбрізентан) метаболізується уридином 5-дифосфатом глюконозилтрансфераз (UGT) 1A9S, 2B7S, та 1A3S, CYP3A4 та CYP2C19. Дослідження *in vitro* припускають, що ВОЛБРІС є субстратом органічного аніонотранспортного білка (ОАТБ). Дослідження *in vitro* також показують, що ВОЛБРІС є субстратом, а не інгібітором Р-глікопротеїну (Р-gp).

Дані *in vitro* свідчать про те, що ВОЛБРІС при концентраціях 300μM не має помітного пригнічуючого впливу на UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 або ферменти цитохрому P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4. Крім того, дослідження *in vitro* з використанням клітинних ліній, трансфікованих транспортувальними генами людини показали, що ВОЛБРІС не інгібує рецепторів раку молочної залози (БРРМ3), білок типу 2, пов'язаний з мультирезистентністю до лікарських засобів (МРБ2), або експортуючу



жовчних кислот (ЕПЖК) при концентраціях до 100µМ. ВОЛБРІС виявляв слабе інгібування *in vitro* ОАТР1В1, ОАТР1В3 та ко-транспортера натрію-таурохолату (КТНТ). Значення IC₅₀ становили 47µМ, 45µМ, та приблизно 100µМ, відповідно. Дослідження *in vitro* на гепатоцитах щурів та людей не показали доказів інгібування амбрізентану КТНТ, ОАТЬ, ЕПЖК та МРБ2. Крім того, ВОЛБРІС не викликав експресію білка МРБ2, Р-гр або ЕПЖК у гепатоцитах щурів. Взагалі, дані *in vitro* свідчать про те, що ВОЛБРІС при клінічно значущих концентраціях не впливатиме на UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 або ферменти цитохрому Р450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 або транспортування через ЕПЖК, БРРМ3, Р-гр, МРБ2, ОАТР1В1/3 або КТНТ.

Взаємодія з іншими лікарськими препаратами

Таблиця 4 Встановлена або можлива взаємодія з іншими лікарськими препаратами

Взаємодія з іншими лікарськими препаратами	Рівень доказів	Ефект	Клінічне зауваження
Циклоспорин А	КВ	Ефекти повторного прийому циклоспорину А (100 - 150 мг два рази на добу) на фармакокінетику в стабільному стані ВОЛБРІС (5 мг один раз на добу), а також ефекти повторного прийому ВОЛБРІС (5 мг один раз на добу) на фармакокінетику в стабільному стані циклоспорину А (100-150 мг двічі на добу) вивчались у здорових добровольців. Величини C _{max} та AUC _(0-τ) ВОЛБРІС збільшувалися (на 48% і 121% відповідно) за наявності декількох доз циклоспорину А. Величина t _{1/2} ВОЛБРІС у присутності циклоспорину збільшилася на 38% порівняно з монотерапією ВОЛБРІС (з 8,36 h до 11,5 h). Не виявлено важливих змін медіани t _{max} . Однак багаторазові дози ВОЛБРІС не мали клінічно значущого впливу на експозицію циклоспорину А. Слід зазначити, що очевидна середня величина t _{1/2} циклоспорину А у присутності ВОЛБРІС збільшилася на 32% з 4,79h (тільки циклоспорин А) до 6,33h.	При одночасному застосуванні з циклоспорином А доза ВОЛБРІС повинна бути обмежена до 5 мг один раз на день (див. «СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ», Рекомендовані дози та коригування доз). Коригування дози циклоспорину А не вимагається.





Взаємодія з іншими лікарськими препаратами	Рівень доказів	Ефект	Клінічне заваження
Інтібітори фосфодіестерази (Силденафіл, Тадалафіл)	КВ	У здорових добровольців, спільне введення ВОЛБРС з інтібітором тадалафілом або силденафілом не впливало на фармакокінетику інтібітора фосфодіестерази або ВОЛБРС. Ефект постійного застосування ВОЛБРС (по 10 мг один раз на добу) на фармакокінетику однієї дози тадалафілу та ефекти постійного застосування тадалафілу (40 мг один раз на добу) на фармакокінетику однієї дози амбрізентану досліджували у 23 здорових добровольців. ВОЛБРС не мав жодного клінічно значущого впливу на фармакокінетику тадалафілу. Лодібним чином, одночасне застосування з тадалафілом не впливало на фармакокінетику ВОЛБРС.	Одночасне застосування ВОЛБРС з тадалафілом досліджувалося в межах багаторівневого активно-контрольованого дослідження з подвійною сліпою. Див. «ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ», «ПОВІЧНІ РЕАКЦІЇ», «СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ», та «КЛІНІЧНІ ВИПРОВАБВАННЯ».
Кетоконазол	КВ	У здорових добровольців, які отримували разову дозу силденафілу (20 мг), дозові дози ВОЛБРС (10 мг) не мали клінічно значущого впливу на фармакокінетику силденафілу або активності метаболіту, н-десметилсилденафілу. Лодібним чином, дозові дози силденафілу (20 мг тричі на добу) не мали клінічно значущого впливу на фармакокінетику одноразової дози ВОЛБРС (10 мг) (див. «МЕХАНІЗМ ДІЇ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ», «Фармакокінетика»).	Пацієнти які приймають 10 мг ВОЛБРС під час лікування кетоконазолом, підлягають ретельному моніторингу на предмет ознак побічних реакцій.
	КВ	Стационарне введення кетоконазолу збільшувало AUC_{∞} та C_{max} ВОЛБРС на 35% та 20% відповідно. Клінічне значення цих змін невідоме.	

Взаємодія з іншими лікарськими препаратами	Рівень доказів	Ефект	Клінічне зауваження
Сильний інгібітор 2C19 (омепразол)	KB	У клінічних дослідженнях пацієнтів з ЛАГ одночасне застосування ВОЛБРІС та омепразолу (інгібітора СYP2C19) не впливало суттєво на фармакокінетику ВОЛБРІС.	Коригування дози не вимагається.
Рифампін	KB	Ефекти термінового і повторного прийому рифампіну (600 мг один раз на добу) на стаціонарну фармакокінетику ВОЛБРІС (10 мг один раз на добу) вивчали у здорових добровольців. Після перших доз рифампіну спостерігалось тимчасове збільшення AUC _(0-τ) ВОЛБРІС (121% та 116% після першої та другої дози рифампіну, відповідно). Величина t _{1/2} ВОЛБРІС зменшилася на 50% з 8,28 год до 4,59 год при одночасному застосуванні з рифампіном. Проте, клінічно значущого впливу на експозицію ВОЛБРІС до 8-го дня після введення кількох доз рифампіну не було.	Немає підстав для коригування дози ВОЛБРІС при одночасному введенні з рифампіном.
Варфарин	KB	У здорових добровольців, які отримували варфарин, добові дози ВОЛБРІС (10 мг) не мали клінічно значимого впливу на протромбіновий час (ПТ), Міжнародне нормоване співвідношення (МНС) або фармакокінетику S-варфарину (субстрат СYP2C9) або R-варфарину (субстрат СYP3A4). У пацієнтів з ЛАГ, які отримували варфариноподібні антикоагулянти, одночасне введення ВОЛБРІС не призвело до клінічно значущої зміни ПТ, МНС або дози антикоагулянта (див. «МЕХАНІЗМ ДІЇ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ», «Фармакокінетика»).	Коригування дози не вимагається.

KB, клінічні випробування

Взаємодія препарату з продуктами харчування

ВОЛБРІС можна приймати незалежно від вживання їжі. (див. «МЕХАНІЗМ ДІЇ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ», «Фармакокінетика»).



Взаємодія препарату з фітопрепаратами

Взаємодію з лікарськими засобами з рослинної сировини не встановлено.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Особливості дозування

- Терапія має проводитися тільки лікарем-спеціалістом з ЛАГ.
- Перед початком прийому ВОЛБРІС слід оцінити роботу печінки (див. «ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ», «Порушення з боку печінки/жовчного міхура/панкреатичні порушення», та «Моніторинг і лабораторні дослідження»).
- Безпека та ефективність препарату ВОЛБРІС у пацієнтів до 18 років не встановлені. Тому пацієнтам цієї вікової групи не слід застосовувати ВОЛБРІС (див. «ТОКСИКОЛОГІЯ»).
- Пацієнтам віком від 65 років дозу коригувати не потрібно. У клінічних дослідженнях монотерапії повідомлялося, що периферичні набряки залежать від дози і частіше зустрічаються у пацієнтів віком ≥ 65 років.
- Лікування жінок фертильного віку за допомогою ВОЛБРІС слід розпочинати тільки після отримання негативного результату тесту на вагітність за умови використання надійного засобу контрацепції (див. ПРОТИПОКАЗАННЯ, «ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ», «Особливі групи пацієнтів», «Вагітні жінки»).
- ВОЛБРІС протипоказано пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки або вихідним рівнем АСТ або АЛТ $>3x$ ВМН. Пацієнти з АЛТ/АСТ $>2x$ ВМН не були включені в клінічне дослідження одночасного застосування ВОЛБРІС з тадалафілом. ВОЛБРІС слід застосовувати з обережністю пацієнтам з помірним порушенням функцій печінки, (див. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ, «МЕХАНІЗМ ДІЇ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ», «Фармакокінетика», та «Особливі групи пацієнтів та умови», «Печінкова недостатність»).
- У клінічному випробуванні, яке вивчало одночасне застосування ВОЛБРІС з тадалафілом, частота побічних явищ, потенційно пов'язаних з гіпотонією у підгрупи пацієнтів без дисфункції лівого передсердя, склала 32% у пацієнтів групи дослідження, що отримували комбіновану терапію, у порівнянні з 27% у груп дослідження, режим лікування яких передбачав монотерапію. При включенні пацієнтів з дисфункцією лівого передсердя або окремого розгляду гіпотензії не виявлено жодних помітних різниць. Див. «Побічні реакції».
- Нирковий обмін та екскреція ВОЛБРІС мінімальні, тому необхідність корегування дози у випадку пацієнтів з порушенням функції нирок малоімовірна

Рекомендовані дози та коригування доз

ВОЛБРІС слід застосовувати у дозі 5 мг один раз на день. Додатково можна отримати при збільшенні дози до 10 мг один раз на день.



ефективність ВОЛІБРИС у випадку пацієнтів з ЛАГ на фоні захворювання сполучної тканини може забезпечити доза 10 мг препарату. При добрій переносимості VOLIBRIS у дозі 5 мг слід розглянути можливість підвищення дози до 10 мг (див. «ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ»).

При використанні у поєднанні з тадалафілом добову дозу тадалафілу слід підвищити з 20 мг до 40 мг на день протягом 4 тижнів після початку, а ВОЛІБРИС слід титрувати від 5 мг до 10 мг через наступні 4 тижні при добрій переносимості (див. «КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ»).

Максимальна рекомендована добова доза - 10 мг.

При одночасному застосуванні з циклоспорином А доза ВОЛІБРИС повинна бути обмежена до 5 мг один раз на день (див. «ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ», «Взаємодія препаратів, циклоспорин А»).

ВОЛІБРИС можна застосовувати під час або без їжі.

Пропущені дози

Якщо доза ВОЛІБРИС пропущена, слід поради́ти пацієнту прийняти препарат, як тільки він згадає, а потім продовжувати приймати наступні дози через регулярні проміжки часу. Не слід приймати дві дози одночасно, щоб компенсувати пропущену дозу.

ПЕРЕДОЗУВАННЯ

Наразі немає інформації про наслідки передозування ВОЛІБРИС. Не існує специфічного антидоту. У здорових добровольців з однією дозою 50 та 100 мг (у 5 та 10 разів більшою від максимально рекомендованої дози) були пов'язані головний біль, приливи крові до обличчя, запаморочення, нудота та закладеність носу.

Через механізм дії передозування ВОЛІБРИС може призвести до гіпотензії. У разі вираженої гіпотензії може знадобитися активна підтримка серцево-судинної системи.

У випадку підозри на передозування зверніться до вашого регіонального токсикологічного центру



МЕХАНІЗМ ДІЇ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Механізм дії

ВОЛІБРІС (амбрізентан) - це перорально активний антагоніст рецепторів ендотеліну (АРЕ) з класу пропіонової кислоти, селективний до рецептору ендотеліну А (ЕТА). Селективне інгібування рецептора ЕТА пригнічує вазоконстрикцію, опосередковану фосфоліпазою С і проліферацією клітин-протеїнкінази С, зберігаючи при цьому вироблення оксиду азоту та простагліцину, циклічну GMP- та циклічну AMP-опосередковану вазодилатацію та кліренс ендотеліну-1 (ЕТ-1), що пов'язаний з рецептором ендотеліну типу В (ЕТВ).

Фармакодинаміка

Кардіопульмональна гемодинаміка

В рамках дослідження фази III у пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією (ЛАГ) оцінювали інвазивні параметри гемодинаміки на вихідному рівні та після 12 тижнів (n=29). Серцевий індекс при лікуванні ВОЛІБРІС з дозуванням 5 мг та 10 мг збільшувався на 0,5 л/хв/м² (95% СІ: від -0,01 до 0,95; p=0,0518) та 0,4 мм рт.ст./л/м² (95% ДІ: від -0,02 до 0,76; p <0,0560), відповідно. Середній тиск легеневої артерії при лікуванні ВОЛІБРІС в дозах 5 мг та 10 мг становив -4,3 мм рт.ст. (95% СІ: від -8,0 до -0,6; p=0,0272) та - 13,3 мм рт.ст. (95% ДІ: від -26,1 до -0,6; p <0,0460), відповідно. Середня резистентність легневих судин при лікуванні ВОЛІБРІС в дозах 5 мг та 10 мг становив -3,5 мм рт.ст./л/хв (95% СІ: від -6,0 до -0,94; p=0,0131) та -4,3 мм рт.ст./л/мін (95% ДІ: від -11,3 до 2,7; p <0,1179), відповідно. Не спостерігалось значного зниження середнього тиску правого передсердя.

Натрійуретичний пептид типу В

Два плацебо-контрольованих дослідження фази III показали, що концентрація НУПГМ (натрійуретичного пептиду головного мозку) у плазмі пацієнтів, які отримували ВОЛІБРІС протягом 12 тижнів, зменшилася на 29% у групі, що приймала дозу 2,5 мг, на 30% у групі, що приймала дозу 5 мг, та на 45% у групі, що приймала дозу 10 мг (p <0,001 для кожної групи із розбиттям за дозами) та збільшилася на 11% у групі, що приймала плацебо.

У пацієнтів з ЛАГ, які отримували комбіновану терапію ВОЛІБРІС та тадалафілом у межах дослідження AMBITION, спостерігалось більше зниження відносно вихідного рівня N-кінцевого про-В натрійуретичного пептиду (NT-pro-BNP) у порівнянні з пацієнтами, що отримували монотерапію VOLIBRIS (геометричні найменші квадрати - середній відсоток зменшення на 67% у порівнянні з 56% відповідно; відповідно; p = 0,0111) або у порівнянні з пацієнтами, що отримували монотерапію тадалафілом (зниження на 44%; p <0,0001).



Зниження NT-pro-BNP спостерігалось на початку (тиждень 4) і зберігалось до 24 тижня.

Кардіоелектрофізіологія

У рандомізованому, позитивно-плацебо-контрольованому, паралельно-груповому дослідженні здорові суб'єкти щодня отримували або ВОЛБРИС 10 мг з одноразовою дозою 40 мг, плацебо з одноразовою дозою моксифлоксацину 400 мг або тільки плацебо. Добова доза ВОЛБРИС 10 мг не мала істотного впливу на інтервал QTc. 40-мг доза ВОЛБРИС призвела до збільшення середнього значення QTc при t_{max} на 5 мс, верхня межа 95% довіри - 9 мс. Вплив супутньої терапії ВОЛБРИС з інгібіторами метаболізму амбрізентану (тобто кетоконазолом, циклоспорином А) на подовження QT невідомий (див. «ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ»).

Фармакокінетика

Всмоктування: ВОЛБРИС (амбрізентан) швидко всмоктується у людей. Абсолютна біодоступність ВОЛБРИС невідома. Після перорального прийому максимальна концентрація в плазмі (C_{max}) ВОЛБРИС, як правило, досягається приблизно протягом 1-2 год при прийомі як натщесерце так і після їжі. C_{max} та площа під кривою плазмової концентрації-часу (AUC) збільшуються пропорційно дозі в межах терапевтичних доз. Рівноважна концентрація зазвичай досягається через 4 дні повторного прийому.

Дослідження ефекту їжі, що включало прийом ВОЛБРИС здоровими добровольцями під час голодування та після їжі з високим вмістом жиру, показало, що C_{max} знижувалась на 12%, тоді як AUC залишалась незмінною. Це зменшення пікової концентрації не є клінічно значущим, тому ВОЛБРИС можна приймати з їжею або натщесерце.

Розподіл: ВОЛБРИС (амбрізентан) має високу спорідненість з білками плазми. Зв'язування ВОЛБРИС з білками плазми *in vitro* становило в середньому 99% і не залежало від концентрації в діапазоні 0,2-20 мкг/мл. ВОЛБРИС спочатку зв'язується з альбуміном (96,5%) і, меншою мірою, з глікопротеїном альфа-1-кислоти.

Розподіл ВОЛБРИС в еритроцити низький, середнє співвідношення кров:плазма 0,57 та 0,61 у чоловіків і жінок, відповідно.

Метаболізм: ВОЛБРИС (амбрізентан) глюкуронізується за допомогою кількох ізоферментів UGT (UGT1A9S, UGT2B7S і UGT1A3S) до утворення амбрізентану глюкуроніду (13%). В меншому ступені ВОЛБРИС (амбрізентан) також зазнає окислювального метаболізму в основному CYP3A4 і навіть меншою мірою CYP3A5 і CYP2C19 з утворенням 4-гідроксиметиламбрізентану (21%), який також глюкуронізується до 4-гідроксиметил амбрізентану глюкуроніду (5%) до зв'язування 4-гідроксиметил амбрізентану з рецептором ендотеліну.



разів менше, ніж у амбрізентану. Тому при концентраціях, що спостерігаються в плазмі (приблизно 20% відносно батьківського амбрізентану), не очікується, що 4-гідроксиметил амбрізентан сприятиме фармакологічній активності амбрізентану.

Взаємодію ВОЛБРІС з UGT, цитохромами та транспортерами ліків досліджували *in vitro* (див. «ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ», «Взаємодія препаратів»).

Екскреція: ВОЛБРІС (амбрізентан) та його метаболіти головним чином виявляються у калі після печінкового та/або позапечінкового метаболізму. Приблизно 22% введеної дози виділяється в сечі після перорального прийому, при цьому 3,3% залишається незмінним амбрізентаном. Період напіввиведення після багаторазового прийому у здорових добровольців становить приблизно 15 годин (від 13,6 до 16,5 год), у пацієнтів з ЛАГ - від 9 до 15 год. Середній кліренс при пероральному прийомі амбрізентану становить 38 мл/хв та 19 мл/хв у здорових осіб та у пацієнтів з ЛАГ, відповідно.

Особливі групи пацієнтів та умови

Діти: Безпека та ефективність препарату ВОЛБРІС у пацієнтів до 18 років не встановлені.

Дорослі: На підставі результатів популяційного фармакокінетичного аналізу у здорових добровольців та пацієнтів з ЛАГ, фармакокінетика ВОЛБРІС суттєво не залежала від віку (див. «СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ»).

Стать: На підставі результатів популяційного фармакокінетичного аналізу у здорових добровольців та пацієнтів з ЛАГ, фармакокінетика ВОЛБРІС суттєво не залежала від статі.

Печінкова недостатність: Фармакокінетика ВОЛБРІС у хворих з тяжкими порушеннями функції печінки або з клінічно значущими підвищеними печінковими трансаміназами не вивчена. Проте, оскільки основними шляхами метаболізму ВОЛБРІС є глюкуронідація та окислення з подальшим виведенням з жовчі, можливе порушення функцій печінки, що збільшує експозицію (C_{max} та АUC) ВОЛБРІС, однак масштабність цього порушення та будь-який вплив на безпеку та ефективність не оцінювалися. Тому ВОЛБРІС протипоказаний пацієнтам із тяжким порушенням функції печінки або рівнем АЛТ/АСТ > 3x ВМН. Пацієнти з АЛТ/АСТ > 2 x ВМН не були включені в клінічне дослідження одночасного застосування ВОЛБРІС з тадалафілом. ВОЛБРІС слід застосовувати з обережністю пацієнтам з помірним порушенням функцій печінки, (див. «Особливості застосування», «Порушення з боку печінки/жовчного міхура/панкреатичні порушення» та «СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ»).



Ниркова недостатність: Фармакокінетичні дослідження у пацієнтів з нирковою недостатністю не проводилися. Однак ниркова екскреція ВОЛБРІС мінімальна, тому порушення функції нирок не повинно суттєво підвищувати експозицію ВОЛБРІС.

ЗБЕРІГАННЯ ТА СТАБІЛЬНІСТЬ

Зберігати при температурі 15-30°C.

ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ, СКЛАД ТА УПАКОВКА

ВОЛБРІС 5 мг - це двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, блідо-рожевого кольору, з квадратною оболонкою, з гравіюванням «GS» з одного боку, та «K2C» на іншому боці.

ВОЛБРІС 10 мг - це двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, темно-рожевого кольору, овальної форми, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням «GS» з одного боку, та «KE3» на іншому боці.

Кожна таблетка, покрита плівкою, містить такі допоміжні речовини: Кроскармелоза натрію, FD&C Red #40/Allura Red AC Aluminum Lake, моногідрат лактози, лецитин, макрогол/поліетиленгліколь 3350, стеарат магнію, целюлоза мікрокристалічна, полівініловий спирт, тальк і діоксид титану.

Таблетки ВОЛБРІС випускаються у блістерній упаковці по 30 таблеток.



ЧАСТИНА II: НАУКОВА ІНФОРМАЦІЯ

ФАРМАЦЕВТИЧНА ІНФОРМАЦІЯ

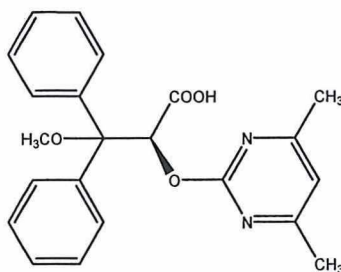
Активна речовина

Власна назва: амбрізентан

Хімічна назва: (+)-(2S)-2-[(4,6-діметилпіримидин-2-ил)окси]-3-метокси-3,3-діфенілпропанова кислота

Молекулярна формула та молекулярна маса: C₂₂H₂₂N₂O₄, 378,42

Структурна формула:



Фізико-хімічні властивості: Амбрізентан - це кристалічна тверда речовина від білого до сірого кольору. Це карбонова кислота з рКа 4,0. Амбрізентан практично нерозчинний у воді та у водних розчинах при низькому рН. Розчинність у воді збільшується у водних розчинах при більш високому рН. У твердому стані амбрізентан дуже стійкий, не гігроскопічний і нечутливий до світла.



КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ

Демографічні показники та організація базового клінічного дослідження лікування легеневої артеріальної гіпертензії

Таблиця 5 Короткий огляд організації та демографічних показників пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією (ЛАГ), що взяли участь у клінічних випробуваннях таблеток ВОЛІБРИС

Дослідження	Організація дослідження	Дозування, спосіб введення та тривалість	Вивчення предметів (n = рандомізована кількість)	Середній вік (діапазон)	Стать	Етіологія ЛАГ n (%)
ARIES-1	Дослідження фази III, подвійне сліпе, плацебо контрольоване, багатокентрове, багатонаціональне	таблетки 5 мг та 10 мг приймалися щодня протягом 12 тижнів	Плацебо, n=67 5 мг: n=67 10 мг (n=67)	50,1 (17-82)	Чоловіки: 33(16,4%) Жінки: 168(83,6%)	ЛАГ*: 126(62,7%) Не ЛАГ: 75(37,3%)
ARIES-2	Дослідження фази III, подвійне сліпе, плацебо контрольоване, багатокентрове, багатонаціональне	таблетки 2,5 мг та 5 мг приймалися щодня протягом 12 тижнів	Плацебо, n=65 2,5 мг: n=64 5 мг: n=63	50,9 (20-81)	Чоловіки: 49(25,5%) Жінки: 143(74,5%)	ЛАГ*: 125(65,1%) Не ЛАГ: 67(34,9%)
AMBITION	Дослідження фази III, подвійне сліпе, активно контрольоване, багатокентрове, багатонаціональне	амбрізентану 10 мг + тадалафілу 40 мг, амбрізентану 10 мг або тадалафілу 40 мг, що приймалися перорально щодня. Приймання амбрізентану розпочато у дозі 5 мг протягом 8 тижнів, а тадалафіл - у 20 мг протягом 4 тижнів. Корегування дози відбувалося з урахуванням переносимості.	Поєднання амбрізентан + тадалафіл: n=302 Монотерапія амбрізентаном: n=152 Монотерапія тадалафілом: n=151	55,7 (18-75)	Чоловіки: 144 (24 %) Жінки: 461 (76 %)	ЛАГ*: 330 (54,6%) Не ЛАГ: 274(45,4%)

*ЛАГ = ідіопатична ЛАГ



Монотерапія ВОЛБРІС для лікування ЛАГ

Було проведено два рандомізованих, подвійно сліпих, багатоцентрових, плацебо-контрольованих, основних дослідження фази III (ARIES-1 та ARIES-2). Організацію дослідження та демографічні показники пацієнтів наведено в Таблиця 5. В обох дослідженнях ВОЛБРІС був доданий до допоміжних/фонових лікарських засобів, які можуть включати комбінацію дигоксину, антикоагулянтів, діуретиків, кисню та вазодилаторів (блокатори кальцієвих каналів, інгібітори АПФ). Первинною кінцевою точкою дослідження була хода на відстань протягом 6 хвилин (6ХВХ). Крім того, оцінювали клінічне погіршення, функціональний клас ВООЗ, показник задишки за шкалою Борга та фізичне функціонування за Опитувальником SF-36.

НІЛАГ в основному була пов'язана із захворюванням сполучної тканини. Декілька відсотків були пов'язані з використанням анорексигену або ВІЛ-інфекцією. Більшість пацієнтів мали симптоми функціонального класу ВООЗ II (38%) або III (55%).

Результати дослідження

Первинною кінцевою точкою, визначеною для цих досліджень, було поліпшення фізичної працездатності, оціненої шляхом зміни відносно вихідного рівня ходюю на відстань 6 хвилин (6ХВХ) на 12 тижні. В обох дослідженнях лікування ВОЛБРІС призвело до значного поліпшення 6ХВХ для кожного дозування ВОЛБРІС, як показано в Таблиця 6. Встановлено поліпшення здатності витримувати фізичні навантаження після 4 тижнів лікування, яке зберігалось на 12 тижні лікування з подвійною анонімністю, як показано на Рисунок 1.

Таблиця 6 Середня зміна 6-хвилинної відстані в метрах у дослідженні III фази на 12 тижні (у пацієнтів з ідіопатичною та неідіопатичною ЛАГ: див. також Таблиця 10)

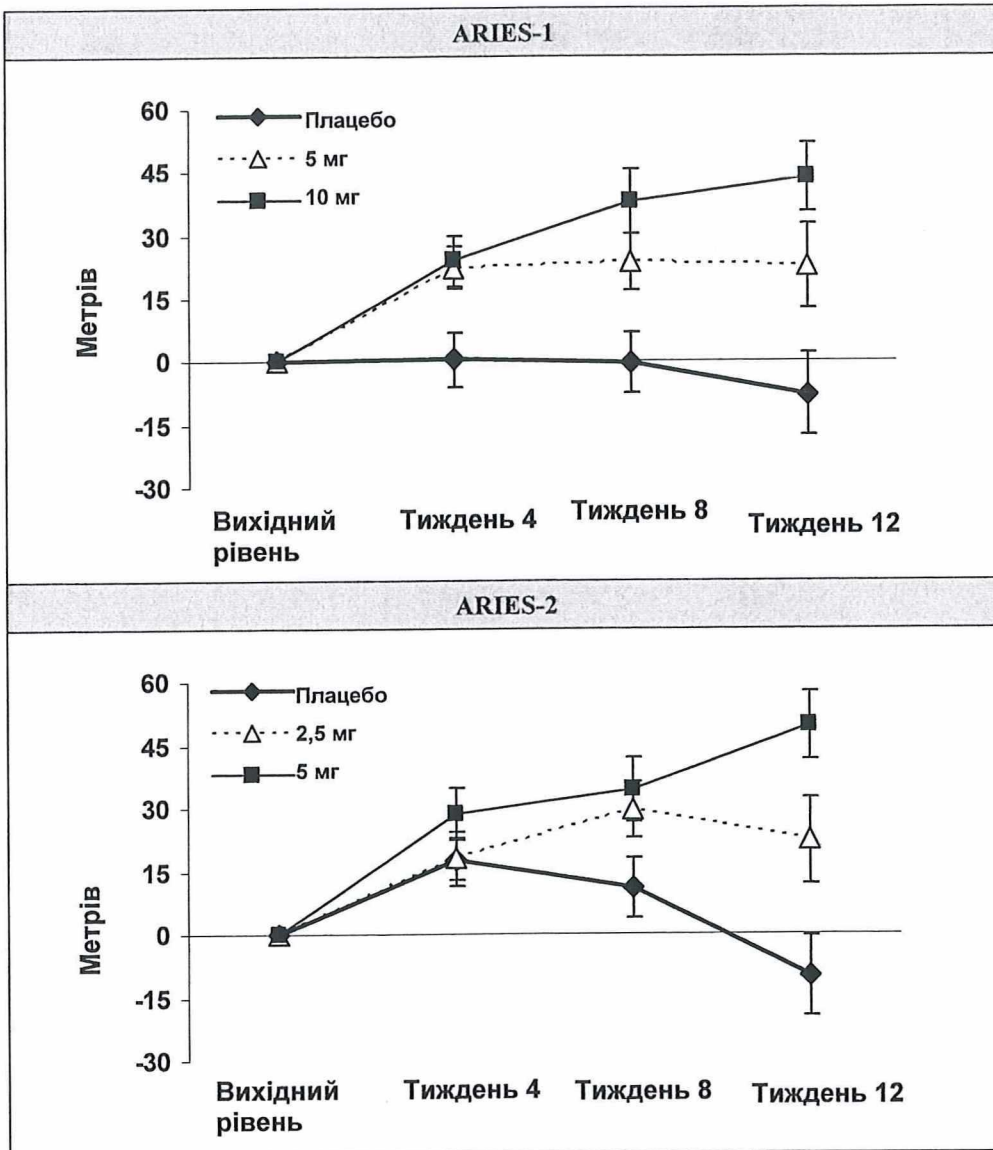
	ARIES-1			ARIES-2		
	Плацебо (n=67)	5 мг (n=67)	10 мг (n=67)	Плацебо (N=65)	2,5 мг (n=64)	5 мг (N=63)
Вихідний рівень	341,9 ± 73,47	339,6 ± 76,68	341,5 ± 78,28	342,7 ± 85,93	347,3 ± 83,81	355,3 ± 84,45
Середня зміна значень відносно вихідного рівня	-7,8 ± 78,88	22,8 ± 82,98	43,6 ± 65,91	-10,1 ± 93,79	22,2 ± 82,67	49,4 ± 75,36
Середина ряду величин зміни відносно вихідного рівня	0,5	21,1	32,5	-3,5	27,5	40,0
Середня зміна з коригуванням на плацебо відносно вихідного рівня		30,6	51,4		32,3	59,4
95% ДІ		2,9, 58,3	26,6, 76,2		1,5, 63,1	29,6, 89,3
Значення p†		0,008	< 0,001		0,022	0,001

Середнє ± стандартне відхилення

† p-значення - це порівняння значень критеріїв суми рангів Уїлкоксона для ВОЛБРІС та плацебо на 12 тижні розбиттям пацієнтів на тих, що мають ідіопатичну ЛАГ та неідіопатичну ЛАГ



Рисунок 1 Середня зміна 6-хвилинної відстані (дослідження III фази) у пацієнтів з ідіопатичною та неідіопатичною ЛАГ



Середина ряду величин зміни відносно вихідного рівня дистанції ходи протягом 6 хвилин у дослідженні плацебо-групи та групи, що отримувала ВОЛБРІС
Значення виражаються як середнє значення \pm стандартна похибка середнього значення.

Симптоми ЛАГ оцінювали за показниками задишки за шкалою Борга (ЗШБ), функціонального класу ВООЗ та шкали фізичного функціонування за Опитувальником SF-36. Лікування ВОЛБРІС призвело до статистично значущих поліпшень ЗШБ на 12 тижні (Таблиця 7). Також спостерігалися поліпшення за шкалою фізичного функціонування за Опитувальником SF-36, проте вони не мають статистично значущого характеру.

Handwritten signature



Таблиця 7 Підсумкові дані про вторинні кінцеві точки у дослідженні ARIES-1 та ARIES-2 за 12 тижнів (популяція ITT)

		ARIES-1			ARIES-2		
		Плацебо	Амбрізентан 5 мг	Амбрізентан 10 мг	Плацебо	Амбрізентан 2,5 мг	Амбрізентан 5 мг
Зміна показника задишки за шкалою Борга (ЗШБ)	Зміна відносно вихідного рівня до 12 тижня	0,0 (-0,55, 0,54)	-0,3 (-0,79, 0,16)	-0,9 (-1,3, -0,41)	0,8 (0,17, 0,54)	-0,2 (-0,74, 0,34)	-0,4 (-0,87, 0,14)
	Порівняння з плацебо, точкове порівняння (95% CI)		-0,3 (-1,0, 0,4) p=0,316 -	-0,9 (-1,6, -0,2) p=0,002 +		-1,0 (-1,9, -0,2) p=0,046 +	-1,2 (-2,0, -0,4) p=0,040 +
Зміна показників за класом ВООЗ, N (%)	Покращення	16(23,9%)	19(28,4%)	20(29,9%)	11(16,9%)	10(15,6%)	9(14,3%)
	Погіршення	11(16,4%)	1(1,5%)	3(4,5%)	12(18,5%)	3(4,7%)	2(3,2%)
	Порівняння з плацебо ¹		p=0,0726 -	p=0,0957 -		p=0,2058 -	p=0,1872 -
Зміна фізичних компонентів за Опитувальником SF-36	Зміна оцінки відносно вихідного рівня, середня величина (за шкалою SD)	1,82 (9,25)	1,88 (8,68)	4,79 (7,90)	-0,15 (7,29)	3,78 (7,63)	2,97 (7,79)
	Порівняння з плацебо		p=0,992 -	p=0,056 -		0,005 +	0,052 -

¹ На основі аналізу 7-бальної зміни від вихідного рівня

+ статистично значимий результат, - не статистично значимий

VOLIBRIS призводив до затримки клінічного погіршення (це вимірювання включає випадки смерті та госпіталізації з причини ЛАГ), хоча ця затримка не досягла рівня статистично значущого характеру. Час до клінічного погіршення ПАГ визначали як час від рандомізації до першого випадку смерті, трансплантації легень, госпіталізації з причини ЛАГ, передсердної септостомії, припинення дослідження через додавання інших препаратів для терапевтичного лікування ЛАГ або припинення дослідження через два або більше критеріїв виключення з дослідження (див. Таблиця 8).



Таблиця 8 Підсумкові дані про події клінічного погіршення ЛАГ у дослідженні ARIES-1 та ARIES-2 за 12 тижнів (популяція ITT)

Терапевтична група Подія n (%)	ARIES-1			ARIES-2		
	Плацебо (n=67)	Амбрізента н 5 мг (n=67)	Амбрізента н 10 мг (n=67)	Плацебо (n=65)	Амбрізента н 2,5 мг (n=64)	Амбрізента н 5 мг (n=63)
Смерть	2 (3,0)	1 (1,5)	1 (1,5)	3 (4,6)	2 (3,1)	0 (0,0)
Трансплантація легені	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Госпіталізація через ЛАГ	2 (3,0)	2 (3,0)	2 (3,0)	9 (13,8)	3 (4,7)	2 (3,2)
Передсердна септостомія	0 (0,00)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Припинення дослідження через додаткове лікування ЛАГ	1 (1,5)	0 (0,0)	1 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Критерій переходу на фазу III дослідження	3 (4,5)	0 (0,0)	2 (3,0)	7 (10,8)	2 (3,1)	1 (1,6)
Всього випробовуваних з подіями ≥ 1	6 (9,0)	3 (4,5)	3 (4,5)	14 (21,5)	3 (4,7)	3 (4,8)
Значення p (амбрізента у порівнянні з плацебо)*		0,4925	0,4925		0,008	0,008

*Порівняння точного тесту Фішера до показників використання плацебо

У дослідженні ARIES у пацієнтів із симптомами функціонального класу II BOOЗ на вихідному рівні середнє значення BDI становило 2,98, середнє значення 6ХВХ - 375 м; 47% пацієнтів із симптомами функціонального класу II BOOЗ мали 6ХВХ понад 400 м. У пацієнтів із симптомами функціонального класу III BOOЗ середнє значення BDI становило 4,38, середнє значення 6ХВХ становило 330 м на вихідному рівні.

У пацієнтів із симптомами функціонального класу II та III BOOЗ підвищення середнього значення 6ХВХ (у порівнянні з групою, що отримувала плацебо) спостерігалось після 12 тижнів лікування ВОЛБРІС у дозах 5 мг та 10 мг (Таблиця 9). Покращення вторинних кінцевих показників також підтримувало ефективність як пацієнтів функціонального класу II, так і III класу BOOЗ.



Таблиця 9 Поліпшення 6ХВХ на 12-му тижні в дослідженнях фази III у пацієнтів із симптомами функціонального класу II ВООЗ або симптомами функціонального класу ВООЗ (популяція ITT)

		ARIES-1			ARIES-2		
		Плацебо	ВОЛІБРІС 5 мг	ВОЛІБРІС 10 мг	Плацебо	ВОЛІБРІС 2,5 мг	ВОЛІБРІС 5 мг
Клас II ВООЗ	Зміна 6ХВХ відносно вихідного значення до 12 тижня, середнє значення (95% CI)	-0,3 (-19,3, 18,7)	+26,6 (-1,0, 54,2)	+43,4 (17,6, 69,2)	-7,3 (-45,9, 31,4)	+37,0 (9,1,64,9)	+61,4 (31,3, 91,5)
	Покращення 6ХВХ з корегуванням на плацебо, середнє значення (95% CI)		27,0 (-4,8, 58,7) p=0,0460	43,7 (12,8, 74,7) p=0,0072		+44,2 (-1,1, 89,6) p=0,0624	+68,6 (21,5, 115,8) p=0,0104
Клас III ВООЗ	Зміна 6ХВХ відносно вихідного значення до 12 тижня, середнє значення (95% CI)	-15,2 (-45,0, 14,5)	+18,7 (-5,8, 43,3)	+42,2 (21,0, 63,4)	-15,2 (-48,3, 17,8)	+6,2 (-26,2, 38,7)	+38,3 (11,7, 64,9)
	Покращення 6ХВХ з корегуванням на плацебо, середнє значення (95% CI)		+34,0 (-4,1, 72,1) p=0,0624	+57,4 (20,5, 94,3) p=0,0187		21,4 (-24,8, 67,7) p=0,4500	53,5 (11,2, 95,8) p=0,0217

Короткий огляд зміни значення 6-хвилинної відстані (6ХВХ) відносно вихідного рівня протягом 12 тижнів наведено в Таблиця 10.

Таблиця 10 Короткий огляд зміни значення 6-хвилинної відстані (6 ХВХ) відносно вихідного рівня протягом 12 тижнів із розбиттям за



характером ЛАГ з використанням методу заміни пропущених даних останнім вимірним значенням (LOCF) (Популяція: ІТТ)

Терапевтична група		ARIES-1			ARIES-2		
		Плацебо	ВОЛБРІС 5 мг	ВОЛБРІС 10 мг	Плацебо	ВОЛБРІС 2,5 мг	ВОЛБРІС 5 мг
ЛАГ							
Зміна відносно вихідного рівня до 12 тижня	N	43	42	41	42	42	41
	Середнє (СВ)	-6,3 (82,14)	36,6 (85,42)	50,6 (58,22)	-20,6 (101,23)	35,7 (67,97)	55,1 (86,58)
Порівняння плацебо	Точкова оцінка		42,9	56,9		56,3	75,7
	значення p ¹		0,0053	0,0011		0,005	< 0,001
Не ЛАГ							
Зміна відносно вихідного рівня до 12 тижня	N	24	25	26	23	22	22
	Середнє (СВ)	-10,6 (74,32)	-0,4 (74,69)	32,4 (76,38)	9,1 (76,77)	-3,5 (102,10)	38,6 (47,96)
Порівняння плацебо	Точкова оцінка		10,2	43,0		-12,6	29,5
	значення p ¹		0,4965	0,0487		1,000	0,170

¹Критерій суми рангів Уїлкоксона із розбиттям на пацієнтів з ЛАГ та пацієнтів з НІЛАГ

Терапія поєднанням ВОЛБРІС з тадалафілом для лікування ЛАГ

Ефект початкової комбінованої терапії ВОЛБРІС і тадалафілом досліджувався у багатоцентровому, з подвійною анонімністю, активно-контрольованому дослідженні, предметом якого було порівняння комбінації ВОЛБРІС та тадалафілу з монотерапією ВОЛБРІС або тадалафілом у пацієнтів з ЛАГ II-III функціонального класу ВООЗ. У дослідженні взяли участь 610 пацієнтів; 605 пацієнтів отримали щонайменше одну дозу досліджуваного препарату, а 500 задовольнили критерії первинного аналізу ефективності. Пацієнтів рандомізували у пропорції 2:1:1 до одного разу на добу ВОЛБРІС 10 мг + тадалафіл 40 мг, ВОЛБРІС 10 мг або тадалафіл 40 мг. Приймання ВОЛБРІС розпочато у дозі 5 мг протягом 8 тижнів, а тадалафіл - у 20 мг протягом 4 тижнів. Корегування кожної дози в бік зростання відбувалося з урахуванням переносимості. В рамках аналізу основної ефективності у 226 пацієнтів (89%), яких лікували ВОЛБРІС + тадалафіл, пройшли титрування дози тадалафілу в сторону збільшення з 20 до 40 мг, а у 220 пацієнтів (87%), яких лікували ВОЛБРІС, пройшли титрування дози ВОЛБРІС в сторону збільшення з 5 до 10 мг.

Кінцевою точкою первинного дослідження був час до першої події клінічного погіршення. Вторинними кінцевими показниками були зміна NT-pro-BNP, відсоток пацієнтів із задовільною клінічною реакцією та зміною 6ХВХ відносно вихідного рівня. Всі ці показники оцінювалися на 24 тижні (див. «МЕХАНІЗМ ДІЯ ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ»).

У пацієнтів, що взяли участь у дослідженні, була ідіопатична ЛАГ (53%), спадкова ЛАГ (3%) або ЛАГ, пов'язана із захворюваннями сполучної тканини, вродженою



хворобою серця, ВІЛ-інфекцією або препаратами або токсинами (АЛАГ, 44%). Середній час від встановлення діагнозу до першого введення лікарського препарату становив 22 дні. Приблизно 31% та 69% пацієнтів перебували у функціональному класі ВООЗ II та III, відповідно. Середній вік пацієнта становив 54,4 року (32% пацієнтів \geq 65 років). Більшість пацієнтів належать до європеоїдної раси (90%). Частка жінок становила 78%, а 46% пацієнтів походять з Північної Америки. Для первинного аналізу ефективності середня експозиція комбінованої терапії становила 534 дні.

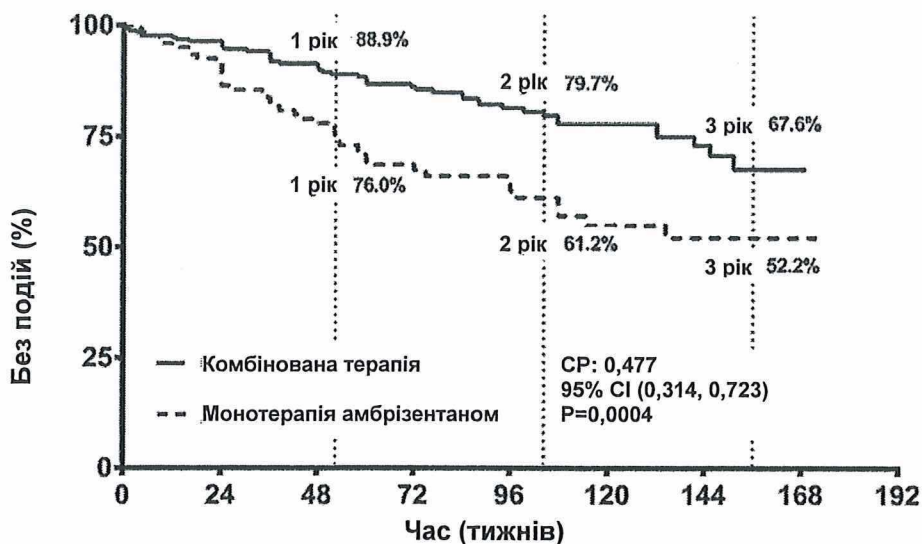
Час до клінічного погіршення

Час до клінічного погіршення ЛАГ був складеною кінцевою точкою, визначеною як час до першого настання смерті (смертність із загальних причин), госпіталізації для погіршення ЛАГ, прогресування захворювання або незадовільної тривалої клінічної реакції. Госпіталізацію з причини ускладнення ЛАГ визначали як будь-яку госпіталізацію з причини погіршення ЛАГ, трансплантації легень чи серця/легень, передсердної септостомії або початку парентеральної простаноїдної терапії. Прогресування захворювання визначалося як $> 15\%$ зниження відносно вихідного рівня в БХВХ у поєднанні з симптомами функціонального класу III або IV ВООЗ (при 2 послідовних відвідуваннях після вихідного рівня, розділених часовим проміжком ≥ 14 днів). Незадовільну тривалу клінічну відповідь визначали як будь-яке зниження БХВХ нижче вихідного рівня в поєднанні з оцінкою функціонального стану III класу, що вимірювався під час відвідувань протягом 6 місяців.

Пацієнти, яких лікували ВІЛБРІС + тадалафілом, зазнали значного зниження ризику клінічного погіршення порівняно з пацієнтами, яких лікували монотерапією ВОЛБРІС ($p = 0,0004$) або монотерапією тадалафілом ($p = 0,0045$). Зниження ризику виникнення клінічного погіршення склало 52% (HR= 0,48, 95% CI:0,31, 0,72) при комбінованій терапії у порівнянні з монотерапією ВОЛБРІС, та 47% (HR=0,53, 95% CI:0,34, 0,83) у порівнянні з монотерапією тадалафілом. Графіки часу до клінічного погіршення Каплана-Мейера комбінованої терапії у порівнянні з кожною монотерапією показані на Рисунок 2; коротку інформацію про первинні кінцеві точки наведено в Таблиця 11.

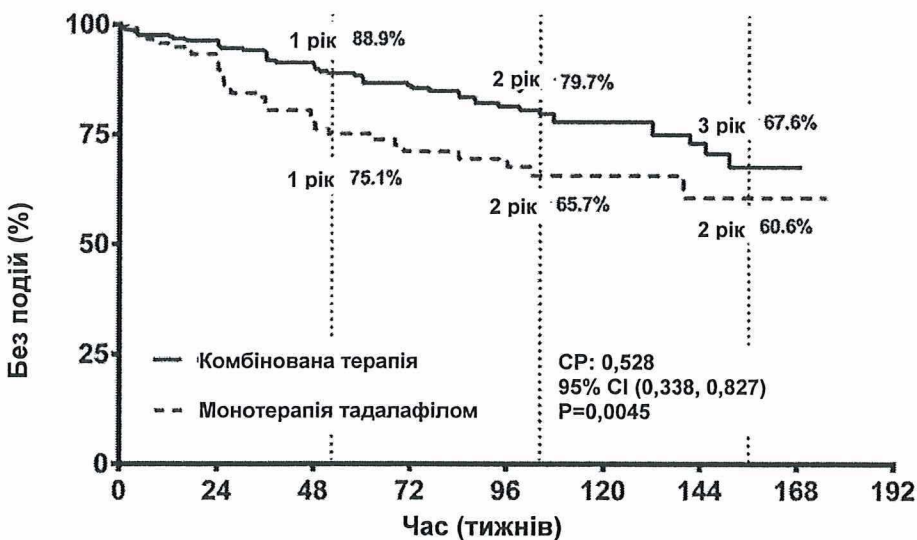


Рисунок 2 Час до клінічного погіршення терапії поєднанням ВОЛІБРИС + тадалафіл у порівнянні з монотерапією ВОЛІБРИС або тадалафілом в дослідженні AMBITION



Число під загрозою:

Комбінація:	253	229	186	145	106	71	36	4
Монотерапія амбрізентаном:	126	104	81	57	39	23	14	3



Число під загрозою:

Комбінація:	253	229	186	145	106	71	36	4
Монотерапія тадалафілом:	121	105	74	51	38	26	11	2

Час від рандомізації до першого клінічного погіршення з оцінкою за методом Каплана-Мейера щодо частоти клінічного погіршень; показані р-значення - приблизні значення, обчислені методом логарифмічного рангового критерію для комбінованої терапії VOLIBRIS + тадалафіл у порівнянні з монотерапією.



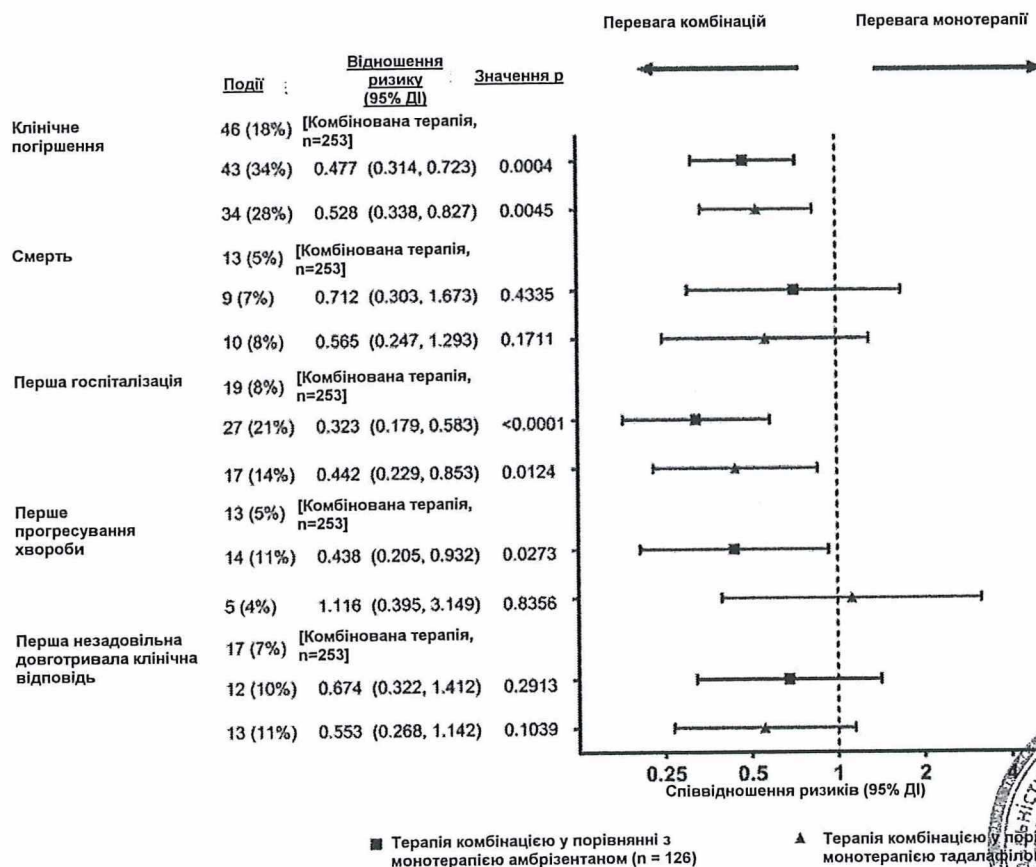
Handwritten signature

Таблиця 11 Коротка інформація про первинні кінцеві точки (встановлені шляхом процедури клінічного аналізу) у дослідженні AMBITION

	ВОЛБРИС + тадалафіл (n=253) n (%)	Монотерапія ВОЛБРИС (n=126) n (%)	Монотерапія тадалафілом (n=121) n (%)
Компонент першої події клінічного погіршення			
Смерть (всі причини)	9(4%)	2(2%)	6(5%)
Госпіталізація через погіршення ЛАГ	10(4%)	18(14%)	12(10%)
Прогресування захворювання	10(4%)	12(10%)	4(3%)
Незадовільна довготривала клінічна відповідь	17(7%)	11(9%)	12(10%)

Результати аналізу часу до спірного клінічного погіршення та до першого з кожного компонента клінічного погіршення наведені на Рисунок 3.

Рисунок 3 Аналіз спірних подій у дослідженні AMBITION



Встановлено ефективність початкової комбінованої терапії ВОЛІБРІС + тадалафілом у часі до клінічного погіршення у наступних підгрупах: етіологія ЛАГ (ІЛАГ/СЛАГ (спадкова легенева артеріальна гіпертензія) та НІЛАГ, базова лінія ФК ВООЗ (ІІ, ІІІ), регіон (Північна Америка, інші частини світу (суб'єкти переважно з Європи), базова вікова група (< 65, ≥ 65 років), базова вікова група з віком вище або нижче середнього віку, статі та базової лінії 6ХВХ вище або нижче досліджуваної медіани 6ХВХ. Аналіз кожної підгрупи показав зниження ризику при комбінованій терапії у порівнянні з окремими монотерапіями у всіх підгрупах, за винятком підгрупи чоловіків, в якій не спостерігалось зниження ризику при комбінованій терапії в порівнянні з монотерапією тадалафілом. Це може бути статистичним артефактом через відносно низьку кількість учасників чоловічої статі (n = 122) у дослідженні.

Були проведені аналізи часу до першої події клінічної погіршення (смерть, госпіталізація з причини ускладнення ЛАГ та прогресування хвороби). Пацієнти, які отримували лікування ВІЛІБРІС + тадалафіл, мали менший ризик виникнення першого встановленого клінічного погіршення в будь-який час відносно початкового рівня до остаточної оцінки в порівнянні з пацієнтами, які отримували монотерапію ВОЛІБРІС або монотерапію тадалафілом. Ці зниження ризику склали статистично значущі 56% порівняно з монотерапією амбрізентаном (HR = 0,443, 95% CI: 0,279, 0,704, p = 0,0004) і статистично не значимі 39% порівняно з монотерапією тадалафілом (HR = 0,611, 95% CI: 0,364, 1,028; p=0,0607).

Клінічна відповідь

Задовільна клінічна реакція на 24 тижні була складеною вторинною кінцевою точкою, визначеною як ≥10% поліпшення 6ХВХ відносно вихідного рівня, поліпшення або збереження симптомів функціонального класу ВООЗ І або ІІ, а також відсутності подій клінічного погіршення до або після відвідування на 24-му тижні. Відсоткова частка пацієнтів, які досягли задовільної клінічної відповіді на 24 тижні в групі, що отримувала комбіновану терапію (39%), була значно більшою, ніж у групі, що отримувала монотерапію тадалафілом (27%, p = 0,0321, співвідношення ризиків 1,723, 95% CI: 1,047, 2,833). Різниця у задовільній клінічній відповіді між комбінованою терапією та монотерапією ВОЛІБРІС (31%, p = 0,1518, співвідношення ризиків 1,424, 95% CI: 0,878, 2,308) не була статистично значущою.

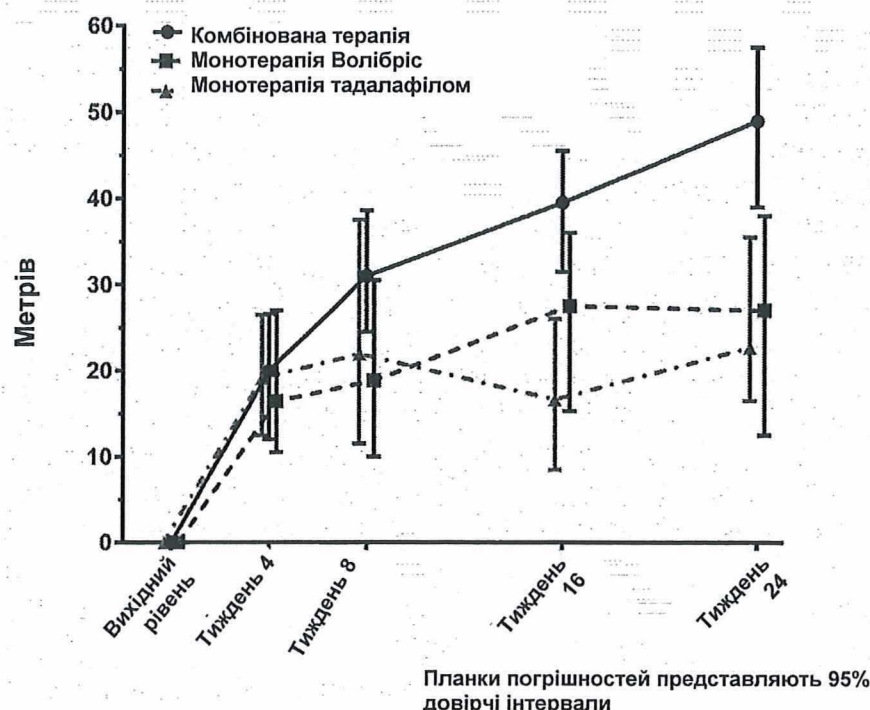
Здатність витримувати фізичні навантаження

Встановлене покращення відносно медіанного значення вихідного рівня 6ХВХ на 24 тижні була вищою у випадку комбінованої терапії (від 357,0 м до 414,0 м), ніж у випадку монотерапії ВОЛІБРІС (від 368,5 м до 407,0 м) або монотерапії тадалафілом (від 363,3 м до 392,0 м). Статистичний аналіз з використанням введених даних показав, що різниця між середньою зміною групи, що отримувала комбіновану терапію (49,0 м, 95% CI: 39,0, 57,5), та групи, що отримувала терапію ВОЛІБРІС (27,0 м, 95% CI: 12,5, 38,0) була статистично значущою (p = 0,0005) та



також значущою була різниця у групі монотерапії тадалафілом (22,7 м, 95% СІ: 16,5, 35,5; $p=0,003$).

Рисунок 4 Медіанне значення вихідного рівня ходи протягом 6 хвилин у дослідженні AMBITION



Безпека печінки

Печінкову функцію оцінювали в клінічних дослідженнях. В дослідженнях ARIES 1 та 2 не було випадків порушення амінотрансферази > 3x верхня межа норми (ВМН) у 262 пацієнтів, які отримували ВОЛІБРІС, а у пацієнтів, які отримували плацебо (2,3%), сталося три випадки (зі 132). Кумулятивна частота підвищення амінотрансфераз в сироватці крові > 3x ВМН у всіх дослідженнях фази II та III (включаючи розширення) становила 3,5% (17 з 483 суб'єктів при середній тривалості експозиції 79,5 тижнів). У відкритому довготривалому розширеному дослідженні ARIES-E (дослідження ARIES-1 та ARIES-2 (N=383)) 2-річний ризик підвищення рівня амінотрансфераз в сироватці крові > 3x ВМН у пацієнтів, які отримували ВОЛІБРІС, становив 3,9%. У дослідженні AMBITION у підгрупі пацієнтів без дисфункції лівого шлуночка, частота відхилень амінотрансферази в сироватці крові (АЛТ та/або АСТ) > 3x ВМН, коли ВОЛІБРІС застосовували у поєднанні з тадалафілом, склала 4% (10 з 253 пацієнтів). Частота відхилень амінотрансферази в сироватці крові при монотерапії ВОЛІБРІС склала 2% (2 пацієнтів), а при монотерапії тадалафілом - 3% (3 зі 121 пацієнта). Рівень



Handwritten signature

захворюваності був подібним при розгляді популяцій з дисфункцією лівого передсердя.

ДЕТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Амбрізентан - це специфічний, конкурентний антагоніст рецепторів ендотеліну, що має селективність відносно рецепторів ET_A. Ця фармакологічна властивість є основним способом дії амбрізентану.

Фармакологічну активність амбрізентану оцінювали в серії аналізів та моделей на тваринах.

Первинна фармакодинаміка: Дослідження *in vitro* з використанням мембранних препаратів з міоцитів шлуночків людини показали, що амбрізентан є антагоністом ендотеліну з K_i 16 pM відносно рецепторів ET_A. Селективність амбрізентану відносно рецепторів ET_A у порівнянні з рецепторами ET_B приблизно в 4000 разів вища. Відносна спорідненість R-енантіомеру була помітно слабшою порівняно зі значенням для S-енантіомеру.

Дослідження *in vivo* моделі гіпертонії, викликані ендотеліном були проведені на щурах. При пероральному прийомі розмір дози амбрізентану (1, 3, або 10 мг/кг) знижував підвищення артеріального тиску в результаті інфузії ендотеліну (Big ET-1).

Не проводилось досліджень фармакодинамічних ефектів амбрізентану на тваринних моделях легеневої гіпертензії.

Вторинна фармакодинаміка: При випробуванні на специфічність з використанням набору (100) рецепторів та іонних каналів, амбрізентан при 10 μM не був активним (<50% пригнічення). R-енантіомер і 4-гідроксиметил метаболіт амбрізентану також були неактивними в аналогічному наборі специфічності.

У щурів з нормальним артеріальним тиском пероральне введення 300 мг/кг амбрізентану або внутрішньовенне введення 100 мг/кг амбрізентану спричинило початкове підвищення артеріального тиску та частоти серцевих скорочень, що супроводжувалося стійким зниженням цих серцево-судинних показників.

У собак із нормальним артеріальним тиском пероральне введення 1, 10 та 100 мг/кг амбрізентану спричиняло дозозалежне зниження артеріального тиску, яке не компенсувалося збільшенням частоти серцевих скорочень.

Фармакологія безпеки: Було проведено дослідження фармакологічної безпеки з метою встановлення впливу амбрізентану на центральну та периферичну нервову систему, серцево-судинну та дихальну, шлунково-кишкову та ниркову системи, також на серцеву провідність (клітинний струм hERG та папілярних м'язів).



морських свинок), скорочення гладких м'язів матки, згортання крові та мітогенність селезінкових клітин.

Не було виявлено явних центральних або периферичних ефектів у мишей та щурів після внутрішньовенного та перорального введення доз до 100 мг/кг та 300 мг/кг, відповідно.

Результати цих фармакологічних випробувань на безпеку вказують на те, що високі концентрації амбрізентану не справляли жодних ефектів *in vitro*, *ex vivo* та в цілому на тваринні моделі та свідчать про мінімальний ризик для біологічних ефектів, що не були охоплені предметом дослідження. Проте великі разові дози амбрізентану можуть знизити артеріальний тиск і можуть викликати гіпотонію та симптоми, пов'язані з вазодилатацією. Крім того, у щурів амбрізентан (разова внутрішньовенна або пероральна дози) знижував швидкість виведення ниркового натрію, хлориду та кальцію. Зниження швидкості виведення мало дозозалежний характер.

Дослідження фармакодинамічної взаємодії з препаратами не проводилися.

Довгострокове лікування

Пацієнти, що брали участь у двох ключових дослідженнях, ARIES-1 та ARIES-2, були зараховані до відкритого розширеного дослідження: ARIES-E. Основна мета ARIES-E полягала в оцінці захворюваності та тяжкості побічних реакцій, пов'язаних із тривалим впливом ВОЛБРІС, включаючи вплив на амінотрансферази в сироватці крові. Пацієнти, які отримували ВОЛБРІС у межах ARIES-1 та ARIES-2, в межах API-E продовжували отримувати актуальну дозу, а пацієнти, що отримували плацебо, почали отримувати дози 2,5 мг, 5 мг або 10 мг один раз на добу (N = 383). Пацієнти можуть проходити підвищення або зниження дози та можуть приймати простаноїдні препарати, схвалені для терапії ЛАГ, у міру необхідності в ході ARIES-E (13% пацієнтів потребують терапії простаноїдом). З 96 пацієнтів, що отримували дозу 2,5 мг (зі 190 пацієнтів, що отримували дозу 5 мг, та зі 97 пацієнтів, що отримували дозу 10 мг при рандомізації) 82%, 68% та 49% продовжили брати участь у дослідженні на 1, 2 та 3 році, відповідно. Та, відповідно, 91%, 83%, 79% цих пацієнтів перебували на монотерапії ВОЛБРІС протягом цих періодів.



[Handwritten signature]

Виживання

У межах досліджень ARIES-E, величини виживання у пацієнтів, що отримували лікування ВОЛБРІС (2,5 мг, 5 мг або 10 мг один раз на день), виміряні за методом Каплана-Майєра на 1, 2 та 3 році, становили відповідно 93%, 85% та 79%. Більшість пацієнтів, що приймали ВОЛБРІС не більше 3 років, не отримували іншого лікування ЛАГ, ніж як зазначено вище. Зв'язок дози з реакцією не спостерігався. Ці неконтрольовані спостереження не дозволяють порівнювати групу, що не приймала ВОЛБРІС, і не можуть бути використані для визначення довгострокового впливу ВОЛБРІС на смертність.

Безпека

В цілому, під час тривалого продовження АРІЕС-1 та АРІЕ-2, яке тривало 12 тижнів, не спостерігалось жодних нових або несподіваних побічних реакцій. Дослідники вважають, що з 67 (18%) смертей, що сталися під час продовження дослідження, шість серйозних побічних реакцій, які спостерігалися у чотирьох пацієнтів (N = 32; 13%), були викликані ВОЛБРІС.

Побічне явище призвело до постійного припинення лікування 85 (22%) пацієнтів, в основному через погіршення легеневої гіпертензії (5,2%) та правошлуночкової недостатності. Шістнадцять (4%) пацієнтів мали підвищення АЛТ та/або АСТ > 3 рази вище верхньої межі норми, що призвело до припинення лікування тільки одного пацієнта. Зниження гемоглобіну зберігалось протягом усього лікування. У пацієнтів, що приймали варфарин або інші антикоагулянти, не було клінічно значущих змін середнього РТ або МНС.

Ефективність

В цілому, позитивна динаміка, що спостерігалася протягом плацебо-контрольованих досліджень, ARIES-1 та ARIES-2, зберігалася протягом повного періоду спостереження у більшості пацієнтів, що проходили дослідження ARIES-E.

ТОКСИКОЛОГІЯ

Токсичність при повторних введеннях: Основні висновки досліджень токсичності при повторному введенні ВОЛБРІС (амбрізентан) мишей і щурів частково віднесені до перебільшеної фармакологічної дії та включають патології носової порожнини та яєчок. Дослідження токсичності при повторному дозуванні собак показують хорошу переносимість ВОЛБРІС. Коло виявлених патологій обмежено фундальною атрофією залоз, клінічними ознаками ускладненого дихання та шлунково-кишковим розладом. Смерть або ознаки, що призводять до ранньої жертви тварин, віднесених до перорального прийому ВОЛБРІС, сталися в дослідженнях токсичності повторних доз у щурів при ≥ 100 мг/кг/день та у собак при 1500 мг/кг/день. Підвищений рівень смертності спостерігався також



дворічних дослідженнях канцерогенності на щурах при 30/20 та 60/40 мг/кг/день (початкову добову дозу 30 мг/кг/день поступово знижували до 20 мг/кг/день, а дозу 60 мг/кг/день поступово знижували до 40 мг/кг/день) і мишах при 250/150 мг/кг/день (початкову добову дозу 250 мг/кг/день поступово знижували до 150 мг/кг/день)

У гризунів та в меншому ступені у собак спостерігалися запалення та зміни в епітелії носової порожнини та/або носових раковин при постійному введенні ВІЛБРС та інших антагоністів рецепторів ендотеліну (ЕРА).

Онкогенеза та мутагенеза: Генотоксичність ВОЛБРС оцінювали в комплексних дослідженнях *in vitro* та *in vivo*. ВОЛБРС мав кластогенний вплив на лімфоцити людини *in vitro* як у присутності, так і у відсутності метаболічної активації. ВОЛБРС не мав мутагенного впливу на *Salmonella typhimurium*, не викликав позапланового синтезу ДНК у печінці щурів та не мав кластогенного впливу в *in vivo* дослідженні мікронуклеусів самців щурів.

Не було ніяких доказів канцерогенного потенціалу впродовж 2 років перорально досліджень у щурів та мишей, яким щоденно давали препарат. Виявлялось невелике збільшення фіброаденоми грудної залози, доброякісної пухлини, у самців щурів тільки при найвищій дозі.

Фертильність: Розвиток тубулярної атрофії яєчок та стерильності у самців тварин був пов'язаний з тривалим введенням АРЕ, включаючи ВОЛБРС, гризунам. У межах дослідження на самцях щурів при пероральному введенні спостерігалася трубчаста атрофія яєчок при всіх рівнях дози (від 10 до 300 мг/кг/день). Атрофія набувала безповоротного характеру після 13 або 20 тижнів після припинення введення препарату. Зниження фертильності та морфологічні зміни сперми мали місце лише при дозі 300 мг/кг/день та були зворотними. Не спостерігалось жодних впливів на кількість або рухливість сперматозоїдів. У щурів і мишей також спостерігалася трубчаста атрофія яєчок (фокальна/мультифокальна або дифузна) при дослідженнях повторного приймання препарату. Не було значного впливу на фертильність або ембріофетальний розвиток у самок щурів, що отримували дозу препарату до моменту імплантації ембріону.

Вагітність: Тератогенність є класовим ефектом АРЕ. Вплив ВОЛБРС на ембріонально-плодовий розвиток оцінювали у щурів та кроликів після перорального введення дози у дні вагітності 6-17 та 6-18, відповідно. В обох видів постійно спостерігалися аномалії нижньої щелепи, язика та/або піднебіння при випробуваннях всіх рівнів доз. Крім того, в дослідженнях на кроликах спостерігалися дефекти міжшлуночкової перегородки, дефекти магістральних судин, аномалії щитовидної залози та виличкової залози, окостеніння основної сфеноїдної кістки та виникнення пупкової артерії, розташованої на лівій стороні сечового міхура замість правої сторони та серця, та пов'язані з цим порушення кровоносних судин.

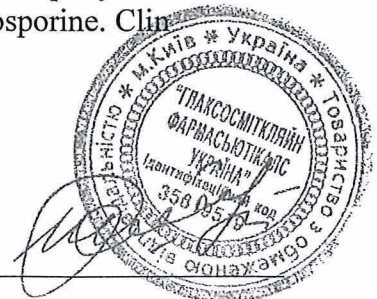


Ембріональна токсичність: У дослідженні на нестатевозрілих щурах, регулярне пероральне введення амбрізентану дозою 20 мг/кг/день протягом післяпологового періоду (ППД), що становив 7–62 днів, призвело до зменшення маси мозку на -4% у самців і самок без морфологічних патологій мозку, після періоду ускладнення дихання, яке виникало при дозах 4 мг/кг/день і вище (у 1,5 - 6,4 рази вище максимальної рекомендованої дози для дорослої людини 10 мг, виходячи з АUC). У двох окремих дослідженнях дихальної функції нестатевозрілих щурів, введення амбрізентану дозою 20 мг/кг/день протягом післяпологового періоду (ППД), що становив 7–26 днів або 7-36 днів, спричинило зменшення маси мозку (від -3% до -8%) а також ускладнення дихання (поодинокі чутні клацання), та нерегулярність дихальної функції, апное та гіпоксію, що виникли через 10 днів та продовжувалися протягом двох днів після припинення введення препарату. Причому через місяць після припинення введення препарату ці симптоми зникли. Не було виявлено жодних нейроповедінкових змін в кінці лікування та через місяць після припинення дози, та морфометрична оцінка змін глотки та гортані була непереконливою. Хоча механізми, за допомогою яких амбрізентан зменшує вагу мозку неповнолітніх щурів, не були повністю з'ясовані, можливо, цей ефект опосередковується хронічною гіпоксією, яка може бути пов'язана з механічно спричиненим ускладненням дихання, що виникає внаслідок дисморфогенезу глотки, що виникає під час постнатального розвитку глотки. Клінічна значимість цієї знахідки у людини невідома; однак цей постнатальний часовий період, ймовірно, співвідноситься з розвитком глотки людини від 0 до 3 років. Безпека та ефективність препарату ВОЛБРІС у пацієнтів до 18 років не встановлені. Тому пацієнтам цієї вікової групи не слід застосовувати ВОЛБРІС.



ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. Galie N, Badesch D, Oudiz R, Simonneau G, McGoon MD, Keogh AM et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(3):529-535.
2. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani H-A, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015;373(9):834-844
3. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation.* 2008;117(23):3010-3019.
4. Harrison B, Magee MH, Mandagere A, Walker G, Dufton C, Henderson LS, et al. Effects of rifampicin (rifampin) on the pharmacokinetics and safety of ambrisentan in healthy subjects: a single-sequence, open-label study. *Clin Drug Investig.* 2010;30(12):875-885.
5. Oudiz RJ, Galie N, Olschewski H, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(21):1971-1981.
6. Richards DB, Spence R, Mandagere A, Henderson LS, Magee MH. Effects of multiple doses of ambrisentan on the pharmacokinetics of a single dose of digoxin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2011;51(1):102-106.
7. Richards DB, Walker GA, Mandagere A, Magee MH, Henderson LS. Effect of ketoconazole on the pharmacokinetic profile of ambrisentan. *J Clin Pharmacol.* 2009;49(6):719-724.
8. Spence R, Mandagere A, Dufton C, Venitz J. Pharmacokinetics and safety of ambrisentan in combination with sildenafil in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2008;48(12):1451-1459.
9. Spence R, Mandagere A, Harrison B, Dufton C, Boinpally R. No clinically relevant pharmacokinetic and safety interactions of ambrisentan in combination with tadalafil in healthy volunteers. *J Pharm Sci.* 2009;98(12):4962-4974.
10. Spence R, Mandagere A, Richards DB, Magee MH, Dufton C, Boinpally R. Potential for pharmacokinetic interactions between ambrisentan and cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88(4):513-520.



11. Spence R, Mandagere A, Walker G, Dufton C, Boinpally R. Effect of steady-state ambrisentan on the pharmacokinetics of a single dose of the oral contraceptive norethindrone (norethisterone) 1 mg/ethinylestradiol 35 microg in healthy subjects: an open-label, single-sequence, single-centre study. Clin Drug Investig. 2010;30(5):313-324.
12. Walker G, Mandagere A, Dufton C, Venitz J. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in combination with ambrisentan in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 2009;67(5):527-534.

