

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Volibris 5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di ambrisentan.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni compressa contiene circa 95 mg di lattosio (come monoidrato), circa 0,25 mg di lecitina (soia) (E322) e circa 0,11 mg di Lacca Alluminio Rosso Allura AC (E129).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

La compressa rivestita con film di colore rosa pallido, di forma quadrata, è convessa ed è marcata con "GS" su un lato e "K2C" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Volibris è indicato per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa (*Pulmonary Arterial Hypertension*, PAH) nei pazienti adulti nelle classi II e III della classificazione funzionale dell'OMS, ivi incluso il trattamento in combinazione (vedere paragrafo 5.1). La sua efficacia è stata dimostrata nei pazienti con PAH idiopatica (IPAH) e nella PAH associata a malattia del tessuto connettivo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata da medici esperti nel trattamento della PAH.

Posologia

Ambrisentan in monoterapia

Volibris deve essere assunto per via orale inizialmente alla dose di 5 mg al giorno che può essere incrementata fino a 10 mg al giorno in funzione della risposta clinica e della tollerabilità.

Ambrisentan in combinazione con tadalafil

Quando utilizzato in associazione con tadalafil, Volibris deve essere usato alla dose aumentata a 10 mg una volta al giorno.

Nello studio AMBITION, i pazienti hanno ricevuto 5 mg di ambrisentan al giorno per le prime 8 settimane prima dell'aumento della dose a 10 mg, in funzione della tollerabilità (vedere paragrafo 5.1). Quando utilizzato con tadalafil, i pazienti hanno iniziato il trattamento con 5 mg di ambrisentan e 20 mg di tadalafil. In funzione della tollerabilità la dose di tadalafil è stata aumentata a 40 mg dopo 4 settimane e la dose di ambrisentan è stata aumentata a 10 mg dopo 8 settimane. Più del 90% dei pazienti ha raggiunto questadose. Le dosi possono anche essere state diminuite in funzione della tollerabilità.

Dati limitati suggeriscono che una interruzione improvvisa di ambrisentan non è associata ad un peggioramento di rimbalzo della PAH.

In caso di co-somministrazione con ciclosporina A, la dose di ambrisentan deve essere limitata a 5 mg una volta al giorno ed il paziente deve essere attentamente monitorato (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Nei pazienti di età superiore ai 65 anni non sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). C'è una limitata esperienza con ambrisentan in soggetti con compromissione renale severa (clearance della creatinina <30 ml/min); in questo sottogruppo di pazienti è necessario essere cauti nell'iniziare la terapia e porre particolare attenzione nel caso in cui si debba aumentare a 10 mg la dose di ambrisentan.

Pazienti con compromissione epatica

Ambrisentan non è stato studiato in pazienti affetti da compromissione epatica severa (con o senza cirrosi). Poiché le principali vie metaboliche di ambrisentan sono la glucuronidazione e l'ossidazione con successiva eliminazione biliare, ci si può attendere che la compromissione epatica porti ad un'incrementata esposizione (C_{max} e AUC) ad ambrisentan. Pertanto ambrisentan non deve essere iniziato in pazienti con compromissione epatica severa, oppure con valori delle aminotransferasi epatiche significativamente elevati dal punto di vista clinico (maggiori di 3 volte rispetto al limite superiore dei valori normali (>3xULN); vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Bambini ed adolescenti

L'uso di Volibris non è raccomandato nei pazienti di età inferiore ai 18 anni a causa della mancanza di dati di sicurezza ed efficacia.

Modo di somministrazione

Si raccomanda che la compressa venga deglutita intera; essa può essere assunta con o senza cibo. Si raccomanda che la compressa non venga spezzata, rotta o masticata.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, alla soia, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1).

Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Donne in età fertile che non facciano uso di un metodo contraccettivo efficace (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Allattamento con latte materno (vedere paragrafo 4.6).

Compromissione epatica severa (con o senza cirrosi) (vedere paragrafo 4.2).

Valori basali delle aminotransferasi epatiche (aminotransferasi aspartato (AST) e/o alanina aminotransferasi (ALT)) $>3xULN$ (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Fibrosi polmonare idiopatica (IPF), con o senza ipertensione polmonare secondaria (vedere paragrafo 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ambrisentan non è stato studiato in un numero sufficiente di pazienti per determinare il rapporto rischio/beneficio in pazienti in classe funzionale I della classificazione WHO per la PAH.

L'efficacia di ambrisentan in monoterapia non è stata determinata nei pazienti in classe IV della classificazione OMS per la PAH. Qualora le condizioni cliniche peggiorino si deve prendere in considerazione la terapia raccomandata per gli stadi severi della malattia (ad es. epoprostenolo).

Funzionalità epatica

Alla PAH sono associate anche anomalie nella funzionalità epatica. Con ambrisentan sono stati osservati casi di epatite autoimmune, inclusa possibile esacerbazione di epatite autoimmune latente, danno epatico ed un innalzamento degli enzimi epatici potenzialmente legato alla terapia (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Pertanto, prima di iniziare una terapia con ambrisentan devono essere valutati i valori delle aminotransferasi (ALT ed AST). Il trattamento con ambrisentan non deve essere iniziato in pazienti con valori basali di ALT e/o AST $>3xULN$ (vedere paragrafo 4.3).

Si raccomanda di effettuare il monitoraggio dei pazienti per i sintomi del danno epatico e, su base mensile, delle ALT e delle AST. Si deve interrompere la terapia con ambrisentan nel caso in cui i pazienti sviluppino un innalzamento sostenuto, inspiegato, clinicamente significativo delle ALT e/o delle AST, oppure quando l'innalzamento di ALT e/o AST sia accompagnato da segni o sintomi di danno epatico (ad esempio ittero).

Nei pazienti privi di sintomi clinici di danno epatico o di ittero, dopo la risoluzione delle anomalie epatiche si può prendere in considerazione la ripresa della terapia con ambrisentan. Si raccomanda di chiedere consiglio ad un epatologo.

Concentrazione di emoglobina

Una riduzione nelle concentrazioni di emoglobina ed ematocrito è stata messa in relazione con l'utilizzo degli antagonisti dei recettori dell'endotelina (ERA), incluso ambrisentan. La maggior parte di queste riduzioni è stata riscontrata durante le prime 4 settimane di trattamento e generalmente in seguito i livelli di emoglobina si sono stabilizzati. La riduzione media rispetto al valore basale (compreso tra 0,9 e 1,2 g/dL) nelle concentrazioni di emoglobina è persistita fino a 4 anni di trattamento con ambrisentan nell'estensione in aperto a lungo termine degli studi clinici pivotal di Fase 3. Nel periodo successivo alla commercializzazione sono stati riportati casi di anemia che hanno richiesto trasfusione di sangue (vedere paragrafo 4.8).

L'inizio della terapia con ambrisentan non è raccomandato nei pazienti con un'anemia clinicamente significativa. Si raccomanda di misurare i livelli di emoglobina e/o ematocrito durante il trattamento con ambrisentan, per esempio dopo 1 mese, dopo 3 mesi ed in seguito periodicamente in accordo con la pratica clinica. Nel caso in cui, dopo aver escluso altre cause, si osservi una diminuzione clinicamente significativa nei valori di emoglobina o ematocrito, si deve prendere in considerazione o la riduzione della dose o la sospensione del trattamento.

Quando ambrisentan è stato somministrato in combinazione con tadalafil l'incidenza di anemia è aumentata (frequenza dell'evento avverso pari al 15%) rispetto all'incidenza di anemia con ambrisentan e tadalafil in monoterapia (7% e 11%, rispettivamente).

Ritenzione di liquidi

Con l'utilizzo degli ERA, incluso ambrisentan, è stato osservato edema periferico. La maggior parte dei casi di edema periferico negli studi clinici condotti con ambrisentan sono stati di severità da lieve a moderata, nonostante esso possa comparire con maggiore frequenza e severità nei pazienti di età ≥ 65 anni. L'edema periferico è stato riportato più frequentemente con l'utilizzo della dose da 10 mg di ambrisentan negli studi clinici a breve termine (vedi paragrafo 4.8).

Sono stati riportati casi post-marketing di ritenzione di liquidi verificatisi entro alcune settimane dall'inizio della terapia con ambrisentan e, in alcuni casi, si è reso necessario intervenire con un diuretico o con l'ospedalizzazione per il trattamento della ritenzione di liquidi o della compromissione cardiaca scompensata. Se i pazienti hanno un preesistente sovraccarico di liquidi, esso deve essere gestito in maniera clinicamente appropriata prima di iniziare la terapia con ambrisentan.

Nel caso in cui durante la terapia con ambrisentan si sviluppi una significativa ritenzione di liquidi, associata o meno ad aumento di peso, devono essere condotti ulteriori accertamenti per determinarne la causa, che sia essa associabile ad ambrisentan o a sottostante insufficienza cardiaca, con la possibile necessità di un trattamento specifico o interruzione della terapia con ambrisentan. Quando ambrisentan è stato somministrato in combinazione con tadalafil l'incidenza di edema periferico è aumentata (frequenza dell'evento avverso pari al 45%) rispetto all'incidenza di edema periferico con ambrisentan e tadalafil in monoterapia (38% e 28%, rispettivamente).

L'insorgenza di edema periferico è stata più elevata nel primo mese dall'inizio del trattamento.

Donne in età fertile

La terapia con Volibris in pazienti di sesso femminile in età fertile non deve essere iniziata prima di accertarsi che il risultato del test di gravidanza sia negativo e che sia stata adottata una pratica di contraccezione efficace. Deve essere consultato un ginecologo in caso di dubbi sul tipo di contraccettivo da consigliare alla singola paziente. Durante il trattamento con ambrisentan si raccomanda di effettuare mensilmente il test di gravidanza (vedi paragrafi 4.3 e 4.6).

Malattia polmonare veno-occlusiva

Sono stati riportati casi di edema polmonare con prodotti medicinali vasodilatatori, come gli ERA, qualora siano utilizzati in pazienti con malattia polmonare veno-occlusiva. Di conseguenza, qualora il paziente in trattamento con ambrisentan sviluppi edema polmonare acuto, si deve prendere in considerazione la possibilità di una malattia polmonare veno-occlusiva.

Uso concomitante di altri medicinali

I pazienti in terapia con ambrisentan devono essere strettamente monitorati qualora inizino il trattamento con rifampicina (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Eccipienti

Le compresse di Volibris contengono lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit della Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

Le compresse di Volibris contengono l'agente colorante Lacca Alluminio Rosso Allura AC (E129), che può causare reazioni allergiche.

Le compresse di Volibris contengono lecitina derivata dalla soia. Se un paziente è ipersensibile alla soia, ambrisentan non deve essere usato (vedere paragrafo 4.3).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Ambrisentan non inibisce nè induce le fasi I o II della metabolizzazione enzimatica dei farmaci alle concentrazioni clinicamente rilevanti negli studi non clinici sia *in vitro* che *in vivo*; suggerendo un basso potenziale di ambrisentan nell'alterare il profilo dei farmaci che vengono metabolizzati attraverso queste vie.

Il potenziale di ambrisentan nell'indurre l'attività del CYP3A4 è stata valutata in volontari sani con risultati che suggeriscono una mancanza di effetto induttivo di ambrisentan sull'isoenzima CYP3A4.

Ciclosporina A

Allo steady-state la co-somministrazione di ambrisentan e ciclosporina A risulta in un raddoppio dell'esposizione ad ambrisentan nei volontari sani. Ciò potrebbe essere imputabile all'inibizione dei trasportatori e degli enzimi metabolici coinvolti nella farmacocinetica di ambrisentan da parte della ciclosporina A. Quindi la dose di ambrisentan deve essere limitata a 5 mg al giorno quando esso venga somministrato contemporaneamente a ciclosporina A (vedere paragrafo 4.2). Dosi multiple di ambrisentan non hanno effetto sull'esposizione alla ciclosporina A, nè si raccomanda alcun aggiustamento della dose di ciclosporina A.

Rifampicina

Nei volontari sani la co-somministrazione di rifampicina (un inibitore del polipeptide trasportatore di anioni organici [OATP], un forte induttore del CYP3A e del 2C19, e induttore della P-gp e della uridina-glucuronosiltransferasi [UGTs]) era associata ad un transitorio incremento (di circa 2 volte) dell'esposizione ad ambrisentan a seguito delle prime dosi somministrate. Tuttavia, entro l'ottavo giorno, la somministrazione di rifampicina allo steady state non ha determinato effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione ad ambrisentan. I pazienti in terapia con ambrisentan devono essere strettamente monitorati qualora inizino il trattamento con rifampicina (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Inibitori della fosfodiesterasi

La co-somministrazione di ambrisentan con un inibitore della fosfodiesterasi, o sildenafil o tadalafil (entrambi substrati del CYP3A4) nei volontari sani non ha causato variazioni significative della farmacocinetica dell'inibitore della fosfodiesterasi o di ambrisentan (vedere paragrafo 5.2).

Altri trattamenti mirati per la PAH

L'efficacia e la sicurezza di Volibris quando viene somministrato contemporaneamente ad altri trattamenti per la PAH (ad esempio prostanoidi e stimolatori della guanilato ciclasi solubile) non sono state studiate in modo specifico in studi clinici controllati (vedere paragrafo 5.1). Di conseguenza, si raccomanda di usare cautela in caso di co-somministrazione. Non sono attese interazioni farmaco-farmaco specifiche con gli stimolatori della guanilato ciclasi solubile o con i prostanoidi sulla base dei dati noti di biotrasformazione (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia, non sono stati condotti studi specifici di interazione farmaco-farmaco con questi farmaci. Di conseguenza, si raccomanda cautela in caso di co-somministrazione.

Contraccettivi orali

In uno studio clinico condotto su volontari sani, ambrisentan alla dose di 10 mg una volta al giorno, allo steady state, non ha influenzato in modo significativo la farmacocinetica di una singola dose di etinilestradiolo e noretindrone, componenti di un contraccettivo orale di associazione (vedere paragrafo 5.2). Sulla base di questo studio di farmacocinetica, non ci si attende che ambrisentan influenzi in modo significativo l'esposizione a contraccettivi a base di estrogeni o progestinici.

Warfarin

In uno studio condotto su volontari sani ambrisentan allo steady-state non ha evidenziato effetti sulla farmacocinetica nè sull'attività anti-coagulante di warfarin (vedere paragrafo 5.2). Neppure warfarin ha effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di ambrisentan. Inoltre, nei pazienti, ambrisentan non ha complessivamente avuto effetti sulla dose settimanale, sul Tempo di Protrombina (PT) e sull'International Normalized Ratio (INR) di un anticoagulante tipo warfarin.

Ketoconazolo

La somministrazione di ketoconazolo (un potente inibitore del CYP3A4) allo steady state non provoca un incremento clinicamente significativo dell'esposizione ad ambrisentan (vedere paragrafo 5.2).

Effetto di ambrisentan sui trasportatori di xenobiotici

In vitro, ambrisentan non ha effetto inibitorio sui trasportatori umani a concentrazioni clinicamente rilevanti, inclusi la P-glicoproteina (Pgp), la proteina di resistenza al cancro al seno (BCRP), l'isoforma 2 della proteina di resistenza multifarmaco (MRP2), la pompa che esporta i sali biliari (BSEP), i polipeptidi trasportatori di anioni organici (OATP1B1 e OATP1B3) e il co-trasportatore sodio-taurocolato (NTCP).

Ambrisentan è un substrato per il trasporto, mediato dalla Pgp. Gli studi *in vitro* negli epatociti di ratto hanno dimostrato anche che ambrisentan non induce l'espressione delle proteine Pgp, BSEP o MRP2.

Nei volontari sani la somministrazione di ambrisentan allo steady state non ha effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di una singola dose di digossina, che è un substrato della Pgp (vedere paragrafo 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

La terapia con ambrisentan in pazienti di sesso femminile in età fertile non deve essere iniziata prima di accertarsi che il risultato del test di gravidanza sia negativo e che sia stata adottata una pratica di contraccezione efficace. Durante il trattamento con ambrisentan si raccomanda di effettuare ogni mese il test di gravidanza.

Gravidanza

Ambrisentan è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Gli studi sugli animali hanno dimostrato che ambrisentan è teratogeno. Non c'è esperienza sull'uomo.

Le donne che devono assumere ambrisentan devono essere avvertite del rischio di danni al feto e in caso di gravidanza devono iniziare una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.3).

Allattamento

Non è noto se ambrisentan sia escreto nel latte materno. L'escrezione di ambrisentan nel latte non è stata studiata nell'animale. Pertanto l'allattamento con latte materno è controindicato nelle pazienti che assumono ambrisentan (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità maschile

Lo sviluppo di atrofia dei tubuli dei testicoli negli animali di sesso maschile è stata messa in correlazione alla somministrazione cronica degli ERA, incluso ambrisentan (vedere paragrafo 5.3). Sebbene nello studio ARIES-E non sia stata trovata alcuna chiara evidenza di un effetto dannoso sulla conta degli spermatozoi a seguito della esposizione a lungo termine di ambrisentan, la somministrazione cronica di ambrisentan è stata associata con i cambiamenti nei marcatori della spermatogenesi. Sono stati osservati una diminuzione della concentrazione plasmatica di Inibina-B ed un aumento della concentrazione plasmatica di FSH. Non è noto l'effetto sulla fertilità nell'uomo ma non si può escludere un deterioramento della spermatogenesi. La somministrazione cronica di ambrisentan non è stata associata ad un cambiamento nel testosterone plasmatico negli studi clinici.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ambrisentan ha una lieve o moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Lo stato clinico del paziente ed il profilo delle reazioni avverse di ambrisentan (quali ipotensione, capogiri, astenia, affaticamento) deve essere considerato quando si valuta la capacità del paziente di eseguire compiti che richiedono giudizio, abilità motorie o cognitive (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere consapevoli di come potrebbero essere influenzati da ambrisentan prima di guidare o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di ambrisentan è stata valutata in monoterapia e/o in combinazione negli studi clinici in più di 1200 pazienti affetti da PAH (vedere paragrafo 5.1). Le reazioni avverse identificate dai dati di studi clinici controllati con placebo a 12 settimane sono incluse di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi e secondo la frequenza. Le informazioni da studi clinici a più lungo termine non controllati con placebo (ARIES-E e AMBITION (combinazione con tadalafil)) sono riportate di seguito. Nel trattamento a lungo termine o con ambrisentan in associazione con tadalafil non sono state identificate reazioni avverse che non fossero precedentemente note. Con osservazioni a più lungo termine in studi non controllati (osservazione per un periodo medio di 79 settimane), il profilo di sicurezza era simile a quello osservato negli studi a breve termine. Vengono presentati anche i dati di routine relativi alla farmacovigilanza.

Edema periferico, ritenzione idrica e mal di testa (incluse cefalea da sinusite, emicrania) erano le più comuni reazioni avverse osservate con ambrisentan. La dose più elevata (10 mg) è stata associata con una maggiore incidenza di queste reazioni avverse, e l'edema periferico tendeva ad essere più severo nei pazienti ≥ 65 anni negli studi clinici a breve termine (vedere sezione 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (che non può essere stimata dai dati disponibili). Per le reazioni avverse correlate alla dose la categoria di frequenza riflette la più alta dose di ambrisentan. Le categorie di frequenza non tengono conto di altri fattori inclusi la durata variabile dello studio, le condizioni pre-esistenti e le caratteristiche di base dei pazienti. Le categorie della frequenza delle reazioni avverse assegnate in base alla esperienza degli studi clinici possono non riflettere la frequenza delle reazioni avverse che si verificano durante la normale pratica clinica. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

	Ambrisentan (ARIES-C e post-commercializzazione)	Ambrisentan (AMBITION e ARIES-E)	Combinazione con tadalafil (AMBITION)
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>			
Anemia (emoglobina ridotta, ematocrito ridotto)	Comune ¹	Molto comune	Molto comune
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>			
Reazione di ipersensibilità (ad es. angioedema, eruzione cutanea, prurito)	Non comune	Comune	Comune

<i>Patologie del sistema nervoso</i>			
Cefalea (compresa cefalea sinusale, emicrania)	Molto comune ²	Molto comune	Molto comune
Capogiri	Comune ³	Molto comune	Molto comune
<i>Patologie dell'occhio</i>			
Visione offuscata, compromissione della visione	Non nota ⁴	Comune	Comune
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>			
Tinnito	NR	NR	Comune
Improvvisa perdita dell'udito	NR	NR	Non comune
<i>Patologie cardiache</i>			
Insufficienza cardiaca	Comune ⁵	Comune	Comune
Palpitazioni	Comune	Molto comuni	Molto comuni
<i>Patologie vascolari</i>			
Ipotensione	Comune	Comune	Comune
Vampate	Comune	Comune	Molto comune
Sincope	Non comune ³	Comune	Comune
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			
Epistassi	Comune	Comune	Comune
Dispnea	Comune ^{3,6}	Molto comune	Molto comune
Congestione delle vie respiratorie superiori (ad es. nasale, dei seni paranasali) sinusite, nasofaringite, rinite	Comune ⁷		
Nasofaringite		Molto comune	Molto comune
Sinusite, rinite		Comune	Comune
Congestione nasale		Molto comune	Molto comune
<i>Patologie gastrointestinali</i>			
Nausea, vomito, diarrea	Comune ³		
Nausea		Molto comune	Molto comune
Vomito		Comune	Molto comune
Diarrea		Molto comune	Molto comune
Dolore addominale	Comune	Comune	Comune
Stipsi	Comune	Comune	Comune
<i>Patologie epatobiliari</i>			
Danno epatico (vedere paragrafo 4.4)	Non comune ^{3,8}	NR	NR
Epatite autoimmune (vedere paragrafo 4.4.)	Non comune ^{3,8}	NR	NR
Aumento delle transaminasi epatiche	Comune ³	NR	NR
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>			
Eruzione cutanea	NR	Comune ⁹	Molto comune ⁹

<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>			
Edema periferico, ritenzione di liquidi	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Dolore/fastidio al torace	Comune	Comune	Molto comune
Astenia	Comune ³	Comune	Comune
Affaticamento	Comune ³	Molto comune	Molto comune

NR - non riferito

¹ Vedere paragrafo “Descrizione delle reazioni avverse selezionate”.

² La frequenza della cefalea è maggiore con ambrisentan 10 mg.

³ Dati derivanti da farmacovigilanza di routine e frequenze basate sull’esperienza degli studi clinici controllati con placebo.

⁴ Dati derivanti da farmacovigilanza di routine

⁵ Molti dei casi riportati di insufficienza cardiaca erano associati a ritenzione di liquidi. I dati derivano dalla farmacovigilanza di routine, e dalle frequenze basate su modelli statistici dei dati di studi clinici controllati con placebo.

⁶ Poco dopo l’inizio della terapia con ambrisentan sono stati riportati casi di peggioramento della dispnea di eziologia non definita.

⁷ L’incidenza della congestione nasale durante la terapia con ambrisentan era correlata alla dose.

⁸ Durante la terapia con ambrisentan sono stati riportati casi di epatite autoimmune, inclusi casi di esacerbazione di epatite autoimmune, e danno epatico.

⁹ L’eruzione comprende eruzione eritematosa, eruzione generalizzata, eruzione papulare ed eruzione pruriginosa.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Diminuzione dell’emoglobina

Nel periodo successivo alla commercializzazione, sono stati riportati casi di anemia che hanno richiesto trasfusione di sangue (vedere paragrafo 4.4). La frequenza della diminuzione dei valori di emoglobina (anemia) è stata maggiore con ambrisentan 10 mg. Trasversalmente agli studi clinici di Fase 3 controllati con placebo a 12 settimane, le concentrazioni medie di emoglobina diminuivano nei pazienti del gruppo ambrisentan ed erano osservate già dopo 4 settimane (diminuzione di 0,83 g/dL); le variazioni medie dal basale sembravano stabilizzarsi nelle 8 settimane seguenti. In un totale di 17 pazienti (6,5%) trattati con ambrisentan è stata osservata una diminuzione nei valori di emoglobina $\geq 15\%$ rispetto al valore basale e che cadeva al di sotto del limite inferiore del normale).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l’autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non c’è esperienza in pazienti con PAH dell’uso di ambrisentan a dosi giornaliere maggiori di 10 mg. Nei volontari sani, dosi singole di 50 e 100 mg (da 5 a 10 volte la massima dose raccomandata) sono state associate a cefalea, rossore, capogiri, nausea e congestione nasale.

A causa del meccanismo d’azione, un sovradosaggio di ambrisentan può potenzialmente provocare ipotensione (vedere paragrafo 5.3). In caso di ipotensione marcata, può essere richiesto supporto cardiovascolare attivo. Nessun antidoto specifico è disponibile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Anti-ipertensivi, altri anti-ipertensivi, codice ATC: C02KX02

Meccanismo di azione

Ambrisentan è un ERA per somministrazione orale, che appartiene alla classe dell'acido propanoico, selettivo per il recettore dell'endotelina A (ET_A). L'endotelina ha un ruolo significativo nella patofisiologia della PAH.

- Ambrisentan è un potente (K_i 0.016 nM) e altamente selettivo ET_A antagonista (all'incirca 4000 volte più selettivo per ET_A rispetto a ET_B).
- Ambrisentan blocca il sottotipo del recettore ET_A, localizzato principalmente sulle cellule della muscolatura liscia vascolare e dei miociti cardiaci. Ciò previene l'attivazione endotelina-mediata del secondo messaggero che determina la vasocostrizione e la proliferazione delle cellule muscolari lisce.
- È atteso che la maggiore selettività di ambrisentan per il recettore ET_A rispetto al recettore ET_B conservi la produzione mediata dal recettore ET_B dei vasodilatatori ossido nitrico e prostaciclina.

Efficacia e sicurezza clinica

Sono stati condotti due studi principali randomizzati, di Fase 3, in doppio cieco, multicentrici, controllati con placebo (ARIES-1 e 2). Lo studio ARIES-1 ha arruolato 201 pazienti e confrontato ambrisentan 5 mg e 10 mg con placebo. Lo studio ARIES-2 ha arruolato 192 pazienti e confrontato ambrisentan 2,5 mg e 5 mg con placebo. In entrambi gli studi, ambrisentan è stato aggiunto al trattamento di base/supporto dei pazienti, trattamento che potrebbe aver incluso una combinazione di digossina, anticoagulanti, diuretici, ossigeno e vasodilatatori (calcio-antagonisti e ACE inibitori). I pazienti arruolati avevano PAH Idiopatica (IPAH) o PAH associata a malattia del tessuto connettivo (PAH-CTD). La maggioranza dei pazienti aveva sintomi di Classe funzionale OMS II (38,4%) o III (55,0%). I pazienti con malattia epatica preesistente (cirrosi o aminotransferasi elevate in modo clinicamente significativo) e pazienti che usavano altra terapia specifica per la PAH (ad es. prostanoidi) sono stati esclusi. I parametri emodinamici non sono stati rilevati in questi studi.

L'endpoint primario definito per gli studi di Fase 3 è stato il miglioramento nella capacità d'esercizio attestato da un cambiamento rispetto al basale della distanza percorsa in 6 minuti (6MWD - 6-Minute Walk Distance test) a 12 settimane. In entrambi gli studi, il trattamento con ambrisentan ha portato ad un significativo miglioramento del 6MWD per ciascuna delle dosi di ambrisentan.

Il miglioramento del 6MWD medio alla 12^o settimana corretto per il placebo confrontato con il valore basale è stato di 30,6 m (95% CI: 2,9 a 58,3; p=0.008) e 59,4 m (95% CI: 29,6 a 89,3; p<0.001) per il gruppo ambrisentan 5 mg, negli studi ARIES-1 e 2 rispettivamente. Il miglioramento del 6MWD medio alla 12^o settimana corretto per il placebo nel gruppo ambrisentan 10 mg nello studio ARIES-1 è stato di 51,4 m (95% CI: 26,6 a 76,2; p<0.001).

E' stata condotta un'analisi pre-specificata combinata degli studi di Fase 3 (ARIES-C). Il miglioramento medio nel test 6MWD corretto per il placebo è stato di 44,6 m (95% CI: 24,3 a 64,9; p<0.001) per la dose da 5 mg, e di 52,5 m (95% CI: 28,8 a 76,2; p<0.001) per la dose da 10 mg.

Nello studio ARIES-2, ambrisentan (gruppo dosi combinate) ha significativamente migliorato il tempo del peggioramento clinico della PAH in confronto con placebo (p<0.001), l'hazard ratio ha dimostrato una riduzione dell'80% (95% CI: 47% a 92%). La misura includeva: morte, trapianto di polmone, ospedalizzazione per PAH, settostomia atriale, aggiunta di altri agenti terapeutici per la PAH e criteri precoci di uscita dallo studio predefiniti. Un miglioramento statisticamente significativo (3,41 ± 6,96) è stato osservato nel gruppo dosi combinate della scala fisica funzionale SF-36 Health Survey rispetto al placebo (-0,20 ± 8,14; p=0.005). Il trattamento con ambrisentan porta ad un significativo

miglioramento nel Borg Dispnea Index (BDI) alla 12^o settimana (BDI corretto per il placebo -1,1 (95% CI: -1.8 a -0.4; p=0.019; gruppo dosi combinate)).

Dati da studi clinici a lungo termine

I pazienti arruolati negli studi ARIES-1 e 2 erano eleggibili ad entrare nello studio di estensione in aperto a lungo termine ARIES-E (n=383). L'esposizione media combinata è stata approssimativamente di 145±80 settimane, e l'esposizione massima è stata di circa 295 settimane. I principali endpoint primari di questo studio sono stati l'incidenza e la severità degli eventi avversi associati all'esposizione a lungo termine ad ambrisentan, inclusi i livelli dei test di funzionalità epatica (LFTs). I risultati di safety osservati con l'esposizione a lungo termine ad ambrisentan in questo studio sono generalmente in linea con quelli osservati negli studi controllati con placebo a 12 settimane.

La probabilità di sopravvivenza osservata nei soggetti che ricevono ambrisentan (gruppo ambrisentan dose combinata) a 1, 2 e 3 anni è stata rispettivamente del 93%, 85% e 79%.

In uno studio in aperto (AMB222), ambrisentan è stato studiato in 36 pazienti per valutare l'incidenza dell'incremento delle concentrazioni delle aminotransferasi sieriche in pazienti che avevano precedentemente interrotto la terapia con altri ERA a causa di anomalie nelle aminotransferasi. Durante un periodo medio di 53 settimane di trattamento con ambrisentan, nessuno dei pazienti arruolati ha avuto un valore confermato di ALT >3xULN nel plasma da richiedere l'interruzione del trattamento. Il 50% dei pazienti ha avuto incrementi nella dose di ambrisentan da 5 mg a 10 mg durante questo periodo.

L'incidenza cumulativa delle anomalie nelle aminotransferasi sieriche >3xULN in tutti gli studi di Fase 2 e 3 (incluso quello retrospettivo di estensione in aperto) è stata pari a 17 casi su 483 soggetti per una durata di esposizione media di 79,5 settimane. Questo corrisponde ad un tasso pari a 2,3 eventi ogni 100 anni paziente di esposizione ad ambrisentan. Nello studio ARIES-E di estensione a lungo termine in aperto, il rischio a 2 anni di sviluppare incrementi nei valori sierici di aminotransferasi >3xULN in pazienti trattati con ambrisentan è del 3,9%.

Altre informazioni cliniche

In uno studio di Fase 2 (AMB220) è stato osservato il miglioramento nei parametri emodinamici nei pazienti con PAH dopo 12 settimane (n=29). Il trattamento con ambrisentan porta ad un incremento dell'indice cardiaco medio, una riduzione della pressione arteriosa polmonare media, e una riduzione della resistenza vascolare polmonare media.

Durante la terapia con ambrisentan è stata riportata una diminuzione dei valori della pressione sistolica e diastolica. Negli studi clinici controllati con placebo della durata di 12 settimane le riduzioni medie della pressione sistolica e diastolica dai valori di baseline alla fine del trattamento sono state di 3 mm Hg e di 4,2 mm di Hg, rispettivamente. Le diminuzioni medie dei valori della pressione sistolica e diastolica sono persistite fino a 4 anni di trattamento con ambrisentan nello studio in aperto a lungo termine ARIES E.

Nessun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di ambrisentan o sildenafil è stato osservato durante uno studio di interazione farmaco-farmaco nei volontari sani, e la combinazione è stata ben tollerata. Il numero dei pazienti che ha ricevuto ambrisentan contemporaneamente a sildenafil negli studi ARIES-E e AMB222 è stato di 22 pazienti (5,7%) e di 17 pazienti (47%), rispettivamente. Nessun ulteriore dubbio relativo alla sicurezza è stato identificato in questi pazienti.

Efficacia clinica della combinazione con tadalafil

Uno studio degli outcome di fase 3, multicentrico, in doppio cieco, con braccio di confronto attivo, event-driven, (AMB112565/AMBITION) è stato condotto per valutare l'efficacia della combinazione iniziale di ambrisentan e tadalafil vs monoterapia con ambrisentan o tadalafil da soli, in 500 pazienti

affetti da PAH, naive al trattamento, randomizzati 2: 1: 1, rispettivamente. Nessun paziente ha ricevuto il solo placebo. L'analisi primaria è stata fatta tra il gruppo di combinazione vs i gruppi in monoterapia raggruppati. Sono stati inoltre effettuati confronti a supporto del gruppo in terapia di combinazione rispetto ai singoli gruppi in monoterapia. I pazienti con anemia significativa, ritenzione di liquidi o malattie retiniche rare sono stati esclusi in base ai criteri degli investigatori. Sono stati inoltre esclusi i pazienti con valori di ALT e AST >2xULN al basale.

Al basale, il 96% dei pazienti era naive a qualsiasi trattamento precedente specifico per la PAH, e il tempo mediano dalla diagnosi alla data di entrata nello studio è stata di 22 giorni. I pazienti hanno iniziato con ambrisentan 5 mg e 20 mg di tadalafil, e sono stati portati gradualmente a 40 mg di tadalafil alla settimana 4 e 10 mg di ambrisentan alla settimana 8, a meno che non ci fossero stati problemi di tollerabilità. La durata mediana del trattamento in doppio cieco per la terapia di combinazione è stata superiore a 1,5 anni.

L'endpoint primario era il tempo alla prima occorrenza di un evento di fallimento clinico, definito come:

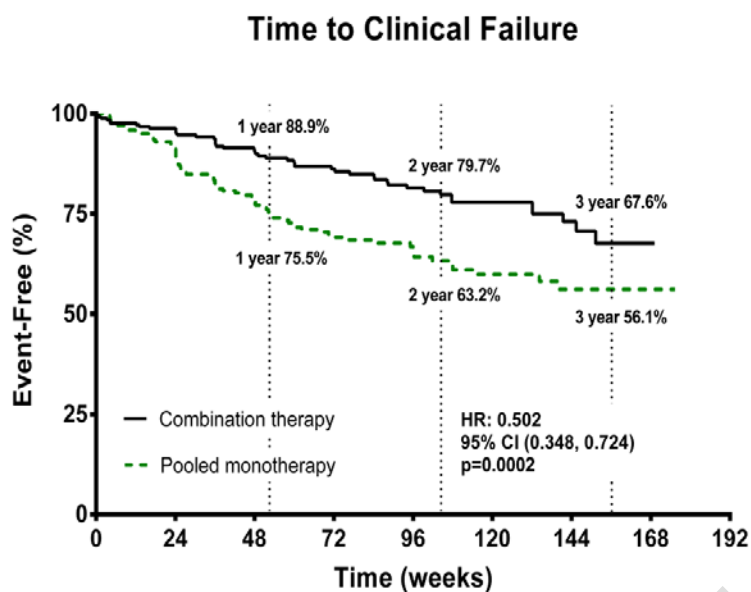
- morte, o
- ospedalizzazione per peggioramento della PAH,
- progressione della malattia;
- insoddisfacente risposta clinica a lungo termine.

L'età media dei pazienti era di 54 anni (DS 15, range 18-75 anni di età). I pazienti al basale erano in classe OMS FC II (31%) e FC III (69%). L'eziologia più comune nella popolazione in studio era la PAH idiopatica o ereditaria (56%), seguita da PAH a causa di malattie del tessuto connettivo (37%), ipertensione arteriosa polmonare associata a farmaci e tossine (3%), cardiopatia congenita corretta semplice (2%), e HIV (2%). I pazienti in classe FC II e III dell'OMS avevano una media del 6MWD al basale di 353 metri.

Esito degli Endpoint

Il trattamento con la terapia di combinazione ha portato alla riduzione del rischio del 50% (hazard ratio [HR] 0,502; IC 95%: 0,348-0,724; p = 0,0002) dell'endpoint fallimento clinico composito fino a visita di valutazione finale, rispetto al gruppo in monoterapia raggruppati [Figura 1 e Tabella 1]. L'effetto del trattamento è stato guidato da una riduzione del 63% delle ospedalizzazioni in terapia di combinazione, è stato stabilito precocemente e mantenuto. L'efficacia della terapia combinata sull'endpoint primario era coerente in confronto alla monoterapia individuale e in tutti i sottogruppi di età, origine etnica, regione geografica, eziologia (IPAH / hPAH e PAH-CTD). L'effetto è stato significativo sia per i pazienti nella classe FC II che in FC III.

Figura 1



Number at risk:

Combination:	253	229	186	145	106	71	36	4
Pooled monotherapy:	247	209	155	108	77	49	25	5

Tabella 1

	Ambrisentan + Tadalafil (N=253)	Monoterapia Pooled (N=247)	Ambrisentan monoterapia (N=126)	Tadalafil monoterapia (N=121)
Tempo al primo evento di fallimento clinico (aggiudicato)				
Fallimento clinico, no. (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34)	34 (28)
Hazard ratio (95% IC)		0,502 (0,348; 0,724)	0,477 (0,314; 0,723)	0,528 (0,338; 0,827)
Valore di P, Log-rank test		0,0002	0,0004	0,0045
Componente come Primo evento di Fallimento clinico (Aggiudicato)				
Morte (tutte le cause)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2)	6 (5)
Ospedalizzazione per peggioramento della PAH	10 (4%)	30 (12%)	18 (14)	12 (10)
Progressione della malattia	10 (4%)	16 (6%)	12 (10)	4 (3)
Risposta clinica a lungo termine insoddisfacente	17 (7%)	23 (9%)	11 (9)	12 (10)
Tempo alla prima ospedalizzazione per peggioramento della PAH (Aggiudicato)				
Prima ospedalizzazione, no. (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Hazard ratio (95% IC)		0,372	0,323	0,442
Valore di P, Log-rank test		0,0002	<0,0001	0,0124

Endpoint secondari

Endpoint secondari testati:

Tabella 2

Endpoint secondari (modifica dalla baseline alla settimana 24)	Ambrisentan + Tadalafil	Monoterapia pooled	Differenza e intervallo di confidenza	Valore di p
NT-proBNP (% riduzione)	-67,2	-50,4	% differenza -33,8; 95% IC: -44,8; -20,7	p<0,0001
% di soggetti che ha raggiunto una soddisfacente risposta clinica alla settimana 24	39	29	Odds ratio 1,56; 95% IC: 1,05; 2,32	p=0,026
6MWD (metri, modifica mediana)	49,0	23,8	22,75m; 95% IC: 12,00; 33,50	p<0,0001

Fibrosi Polmonare Idiopatica

È stato condotto uno studio su 492 pazienti (ambrisentan N=329, placebo N=163) con fibrosi polmonare idiopatica (IPF), l'11% dei quali aveva ipertensione polmonare secondaria (WHO Gruppo 3), ma è stato interrotto precocemente una volta stabilito che l'endpoint primario di efficacia non poteva essere raggiunto (studio ARTEMIS-IPF). Novanta eventi (27%) di progressione della IPF (inclusa ospedalizzazione per cause respiratorie) o morte sono stati osservati nel gruppo ambrisentan confrontato con i 28 eventi (17%) nel gruppo placebo. Di conseguenza ambrisentan è controindicato per i pazienti con IPF con o senza ipertensione polmonare secondaria (vedere paragrafo 4.3).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Ambrisentan è rapidamente assorbito nell'uomo. Dopo somministrazione orale, le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) di ambrisentan si ottengono tipicamente dopo 1,5 ore a seguito dell'assunzione dell'ultima dose, sia in condizioni di digiuno che dopo assunzione di cibo. C_{max} e l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica nel tempo (AUC) aumentano proporzionalmente con la dose nell'ambito del range della dose terapeutica. Lo steady-state si raggiunge generalmente dopo 4 giorni di dose ripetuta.

Uno studio sugli effetti del cibo sulla somministrazione di ambrisentan nei volontari sani a digiuno e dopo un pasto ad elevato contenuto di grassi ha indicato che la C_{max} è diminuita del 12% mentre l'AUC è rimasta invariata. Questa diminuzione nel picco della concentrazione non è clinicamente significativa, e pertanto ambrisentan può essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione

Ambrisentan ha un legame con le proteine plasmatiche molto forte. Il legame con le proteine plasmatiche di ambrisentan *in vitro* è stato, in media, del 98,8% e indipendente dalla concentrazione in un intervallo compreso tra 0,2 - 20 microgrammi/ml. Ambrisentan è principalmente legato all'albumina (96,5%) ed in minor misura alla glicoproteina acida alfa₁.

La distribuzione di ambrisentan negli eritrociti del sangue è bassa, con un rapporto medio sangue:plasma di 0,57 e 0,61 negli uomini e nelle donne, rispettivamente.

Biotrasformazione

Ambrisentan è un ERA non sulfonamidico (acido propanoico).

Ambrisentan è glucuronidato attraverso numerosi isoenzimi UGT (UGT1A9S, UGT2B7S e UGT1A3S) fino a formare il glucuronide ambrisentan (13%). Ambrisentan inoltre viene sottoposto ad un metabolismo ossidativo principalmente ad opera del CYP3A4 ed in minor misura da CYP3A5 e CYP2C19 fino a formare 4-idrossimetil ambrisentan (21%) che è ulteriormente glucuronidato a 4-idrossimetil ambrisentan glucuronide (5%). L'affinità del legame del 4-idrossimetil ambrisentan per il recettore umano dell'endotelina è 65 volte inferiore a quello dell'ambrisentan. Pertanto alle concentrazioni osservate nel plasma (all'incirca il 4% imputabili al progenitore ambrisentan), non ci si attende che il 4-idrossimetil ambrisentan contribuisca all'attività farmacologica di ambrisentan.

Dati in vitro indicano che ambrisentan a 300 µM ha portato a meno del 50% di inibizione dell'UGT1A1, UGT1A9, UGT1A6, UGT2B7 (fino al 30%) o del citocromo P450 enzimi 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 (fino al 25%). In vitro, ambrisentan non ha alcun effetto inibitorio sui trasportatori umani a concentrazioni clinicamente rilevanti, tra cui Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 e NTCP. Inoltre, ambrisentan non ha indotto l'espressione della proteina MRP2, Pgp o BSEP in epatociti di ratto. Insieme, i dati in vitro suggeriscono che ambrisentan a concentrazioni clinicamente rilevanti (C_{max} plasmatica fino a 3,2 µM) non dovrebbe avere un effetto sull'UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 o sul citocromo P450 enzimi 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 o sul trasporto via BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 o NTCP.

In 20 volontari sani sono stati valutati gli effetti di ambrisentan allo steady state (10 mg una volta al giorno) sulla farmacocinetica e la farmacodinamica di una singola dose di warfarin (25 mg), come misurato da PT e INR. Ambrisentan non ha mostrato effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica o farmacodinamica di warfarin. In modo similare, la co-somministrazione con warfarin non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di ambrisentan (vedere paragrafo 4.5).

In 19 volontari sani sono stati valutati gli effetti di sildenafil (20 mg tre volte al giorno) per 7 giorni sulla farmacocinetica di una singola dose di ambrisentan, e gli effetti di ambrisentan (10 mg al giorno) per 7 giorni sulla farmacocinetica di una singola dose di sildenafil. Ad eccezione di un incremento del 13% della C_{max} del sildenafil dopo co-somministrazione con ambrisentan, non ci sono state altre variazioni nei parametri farmacocinetici di sildenafil, N-desmetil-sildenafil ed ambrisentan. Questo leggero incremento nella C_{max} di sildenafil non è considerato rilevante dal punto di vista clinico (vedere paragrafo 4.5).

Gli effetti di ambrisentan (10 mg una volta al giorno), allo steady state, sulla farmacocinetica di una singola dose di tadalafil, e gli effetti di tadalafil (40 mg una volta al giorno), allo steady state, sulla farmacocinetica di una singola dose di ambrisentan, sono stati studiati in 23 volontari sani. Ambrisentan non ha mostrato effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di tadalafil. In modo similare, la co-somministrazione con tadalafil non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di ambrisentan (vedere paragrafo 4.5).

In 16 volontari sani sono stati valutati gli effetti di una dose ripetuta di ketoconazolo (400 mg una volta al giorno) sulla farmacocinetica di una singola dose di 10 mg di ambrisentan. Le esposizioni ad ambrisentan misurate con AUC_(0-inf) e C_{max} erano incrementate del 35% e del 20%, rispettivamente. Questo cambiamento nell'esposizione non sembra essere di rilevanza clinica e pertanto ambrisentan può essere somministrato contemporaneamente a ketoconazolo.

Sono stati studiati nei volontari sani gli effetti di una dose ripetuta di ciclosporina A (100-150 mg due volte al giorno) sulla farmacocinetica allo steady-state di ambrisentan (5 mg al giorno), e gli effetti di una dose ripetuta di ambrisentan (5 mg al giorno) sulla farmacocinetica della ciclosporina A allo steady-state (100-150 mg due volte al giorno). La C_{max} e l'AUC (0-t) di ambrisentan aumentano (del 48% e del 121%, rispettivamente) in presenza di dosi multiple di ciclosporina A. Sulla base di questi

cambiamenti, la dose di ambrisentan deve essere limitata a 5 mg una volta al giorno quando viene somministrato contemporaneamente a ciclosporina A (vedere paragrafo 4.2). Tuttavia, dosi multiple di ambrisentan non hanno effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a ciclosporina A, e non è richiesto alcun aggiustamento della dose di ciclosporina A.

Sono stati studiati nei volontari sani gli effetti di una dose acuta e ripetuta di rifampicina (600 mg una volta al giorno) sulla farmacocinetica di ambrisentan allo steady state (10 mg una volta al giorno). Dopo le prime dosi di rifampicina è stato osservato un incremento transitorio nell'AUC di ambrisentan ($AUC_{0-\tau}$) (121% e 116% dopo la prima e la seconda dose di rifampicina, rispettivamente), presumibilmente dovuto a inibizione dell'OATP mediata da rifampicina. Tuttavia, dopo somministrazione di dosi multiple di rifampicina non si è verificato alcun effetto clinicamente rilevante sull'esposizione ad ambrisentan a partire dall'ottavo giorno. I pazienti in terapia con ambrisentan devono essere strettamente monitorati qualora inizino il trattamento con rifampicina (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

In 15 volontari sani sono stati valutati gli effetti di una dose ripetuta di ambrisentan (10 mg) sulla farmacocinetica di una singola dose di digossina. Dosi multiple di ambrisentan hanno portato ad un leggero incremento nell' AUC_{0-last} della digossina e a diminuzione delle concentrazioni, e un 29% di incremento nella C_{max} della digossina. L'incremento nell'esposizione alla digossina osservato in presenza di dosi multiple di ambrisentan non è stato considerato rilevante dal punto di vista clinico, perciò non è richiesto alcun aggiustamento della dose di digossina (vedere paragrafo 4.5).

Gli effetti della somministrazione di ambrisentan (10 mg una volta al giorno) per 12 giorni sulla farmacocinetica di una singola dose di un contraccettivo orale contenente etinilestradiolo (35 µg) e noretindrone (1 mg) sono stati studiati in volontarie sane. La C_{max} e la AUC_{inf} erano lievemente ridotte per etinilestradiolo (8% e 4%, rispettivamente), e lievemente aumentate per noretindrone (13% e 14%, rispettivamente). Queste modifiche nell'esposizione a etinilestradiolo o noretindrone sono state limitate ed è improbabile che siano clinicamente significative (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione

Ambrisentan e i suoi metaboliti vengono eliminati principalmente con la bile dopo metabolismo epatico e/o extra-epatico. Circa il 22% della dose somministrata per via orale viene ritrovata nelle urine con una percentuale del 3,3% di ambrisentan immodificato. L'emivita di eliminazione plasmatica nell'uomo va da 13,6 a 16,5 ore.

Popolazioni speciali di pazienti

Sulla base dei risultati di un'analisi farmacocinetica di popolazione nei volontari sani e nei pazienti con PAH, le farmacocinetiche di ambrisentan non sono state influenzate in modo significativo dal sesso o dall'età (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

Ambrisentan non viene sottoposto in modo significativo al metabolismo renale o alla clearance renale (escrezione). In un'analisi farmacocinetica di popolazione, la clearance della creatinina era una covariata statisticamente significativa che interessava la clearance orale di ambrisentan. L'entità della diminuzione della clearance orale nei pazienti con compromissione renale moderata è modesto (20-40%) e pertanto non pare essere di rilevanza alcuna dal punto di vista clinico. Tuttavia, occorre cautela nei pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafo 4.2)

Compromissione epatica

Le principali vie metaboliche di ambrisentan sono la glucuronidazione e l'ossidazione con successiva eliminazione nella bile e pertanto la compromissione epatica potrebbe aumentare l'esposizione (C_{max} e AUC) di ambrisentan. In un'analisi farmacocinetica di popolazione, è stata osservata una riduzione della clearance orale in relazione all'aumento dei livelli di bilirubina. Tuttavia, la dimensione

dell'effetto della bilirubina è modesto (in confronto al paziente tipico con una bilirubina di 0,6 mg/dl, un paziente con innalzamento della bilirubina di 4,5 mg/dl avrebbe una clearance orale di ambrisentan più bassa di circa il 30%). Le farmacocinetiche di ambrisentan non sono state studiate in pazienti affetti da compromissione epatica (con o senza cirrosi). Pertanto ambrisentan non deve essere iniziato in pazienti con compromissione epatica severa, oppure con valori delle aminotransferasi epatiche significativamente elevati dal punto di vista clinico ($>3xULN$) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

A causa di un effetto di classe farmacologica, una singola dose eccessiva di ambrisentan (cioè un'overdose) potrebbe diminuire la pressione arteriosa e potenzialmente provocare ipotensione e sintomatologia da vasodilatazione.

Ambrisentan ha dimostrato di non essere un inibitore del trasporto degli acidi biliari o di non provocare tossicità epatica conclamata.

Nei roditori, dopo somministrazione cronica ad esposizioni inferiori ai livelli terapeutici nell'uomo, sono stati riscontrati infiammazione e cambiamenti nell'epitelio della mucosa nasale. Nei cani, a seguito di somministrazione di una dose cronica elevata di ambrisentan ad esposizioni 20 volte maggiori di quelle osservate nei pazienti si è avuta una leggera risposta infiammatoria.

Nella cavità nasale dei ratti trattati con ambrisentan, ad esposizioni 3 volte maggiori dell'AUC clinica, è stata riscontrata iperplasia dei turbinati etmoidi dell'osso nasale. Non è stata riscontrata iperplasia dell'osso nasale con somministrazione di ambrisentan nei topi o nei cani. Nel ratto, in base all'esperienza con gli altri composti, l'iperplasia dei turbinati dell'osso nasale è stata attribuita alla risposta all'infiammazione nasale.

Ambrisentan quando testato ad elevate concentrazioni in cellule di mammifero *in vitro* ha dimostrato di essere clastogenico. Non si è avuta evidenza di effetti mutageni o genotossici di ambrisentan nei batteri né in due studi condotti *in vivo* sui roditori.

Non c'è stata evidenza di potenziale carcinogenico negli studi a 2 anni su ratti e topi. Solo alla dose più elevata è stato osservato un piccolo incremento di fibroadenoma mammario, un tumore benigno, nei ratti maschi. L'esposizione sistemica ad ambrisentan nei ratti maschi a questa dose (basata sull'AUC allo steady-state) era 6 volte più alta di quella raggiunta alla dose clinica di 10 mg/die.

L'atrofia dei tubuli dei testicoli, occasionalmente associata ad azospermia, è stata osservata in studi di tossicità e fertilità con dose orale ripetuta sui ratti maschi e sui topi senza margini di sicurezza. I cambiamenti nei testicoli sono stati considerati non completamente recuperabili durante i periodi senza trattamento. Tuttavia, nessun cambiamento a livello testicolare è stato osservato negli studi di durata fino a 39 settimane condotti sui cani con un'esposizione pari a 35 volte quella vista nell'uomo in base all'AUC. Nei ratti maschi non ci sono stati effetti di ambrisentan sulla motilità dello sperma a nessuna delle dosi testate (fino a 300 mg/kg/giorno). Una lieve ($<10\%$) diminuzione nella percentuale di spermatozoi morfologicamente normali è stata osservata a 300 mg/kg/giorno ma non a 100 mg/kg/giorno (>9 volte l'esposizione clinica a 10 mg/giorno). Non è noto l'effetto di ambrisentan sulla fertilità dell'uomo.

È stato dimostrato che ambrisentan è teratogeno nei ratti e nei conigli. A tutte le dosi testate sono state riscontrate anomalie nella mandibola inferiore, nella lingua e/o nel palato. Inoltre, lo studio sui ratti ha dimostrato un incremento dell'incidenza di difetti del setto interventricolare, difetti nei vasi del tronco, anomalie nella tiroide e nel timo, ossificazione dell'osso basisfenoidale, e la presenza dell'arteria ombelicale collocata sul lato sinistro della vescica urinaria anziché sul lato destro. Si sospetta che la teratogenicità sia un effetto di classe degli ERA.

La somministrazione di ambrisentan a femmine di ratto dal momento della gravidanza avanzata a tutta la fase di allattamento ha provocato effetti avversi nel comportamento materno, ha ridotto la sopravvivenza dei neonati ed ha provocato un deficit nella capacità riproduttiva della prole (con

osservazione autoptica di piccoli testicoli), dopo esposizione 3 volte maggiore dell'AUC alla dose massima raccomandata nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Interno della compressa

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Croscarmellosa sodica

Magnesio stearato

Film di rivestimento

Alcol polivinilico (parzialmente idrolizzato)

Talco (E553b)

Titanio diossido (E171)

Macrogol 3350

Lecitina (soia) (E322)

Lacca Alluminio Rosso Allura AC (E129)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in foglio di alluminio PVC/PVDC.

Confezioni con blister da dose unitaria da 10x1 o 30x1 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/451/001

EU/1/08/451/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 21 Aprile 2008

Data del rinnovo più recente: 24 Aprile 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Volibris 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di ambrisentan.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni compressa contiene circa 90 mg di lattosio (come monoidrato), circa 0,25 mg di lecitina (soia) (E322) e circa 0,45 mg di Lacca Alluminio Rosso Allura AC (E129).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

La compressa rivestita con film è di colore rosa scuro, è ovale e convessa, ed è marcata con "GS" su un lato e "KE3" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Volibris è indicato per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa (*Pulmonary Arterial Hypertension*, PAH) nei pazienti adulti nelle classi II e III della classificazione funzionale dell'OMS, ivi incluso il trattamento in combinazione (vedere paragrafo 5.1). La sua efficacia è stata dimostrata nei pazienti con PAH idiopatica (IPAH) e nella PAH associata a malattia del tessuto connettivo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata da medici esperti nel trattamento della PAH.

Posologia

Ambrisentan in monoterapia

Volibris deve essere assunto per via orale inizialmente alla dose di 5 mg al giorno che può essere incrementata fino a 10 mg al giorno in funzione della risposta clinica e della tollerabilità.

Ambrisentan in combinazione con tadalafil

Quando utilizzato in associazione con tadalafil, Volibris deve essere usato alla dose aumentata a 10 mg una volta al giorno.

Nello studio AMBITION, i pazienti hanno ricevuto 5 mg di ambrisentan al giorno per le prime 8 settimane prima dell'aumento della dose a 10 mg, in funzione della tollerabilità (vedere paragrafo 5.1). Quando utilizzato con tadalafil, i pazienti hanno iniziato il trattamento con 5 mg di ambrisentan e 20 mg di tadalafil. In funzione della tollerabilità la dose di tadalafil è stata aumentata a 40 mg dopo 4 settimane e la dose di ambrisentan è stata aumentata a 10 mg dopo 8 settimane. Più del 90% dei pazienti ha raggiunto questa dose. Le dosi possono anche essere state diminuite in funzione della tollerabilità.

Dati limitati suggeriscono che una interruzione improvvisa di ambrisentan non è associata ad un peggioramento di rimbalzo della PAH.

In caso di co-somministrazione con ciclosporina A, la dose di ambrisentan deve essere limitata a 5 mg una volta al giorno ed il paziente deve essere attentamente monitorato (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Nei pazienti di età superiore ai 65 anni non sono necessari aggiustamenti del dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). C'è una limitata esperienza con ambrisentan in soggetti con compromissione renale severa (clearance della creatinina <30 ml/min); in questo sottogruppo di pazienti è necessario essere cauti nell'iniziare la terapia e porre particolare attenzione nel caso in cui si debba aumentare a 10 mg la dose di ambrisentan.

Pazienti con compromissione epatica

Ambrisentan non è stato studiato in pazienti affetti da compromissione epatica severa (con o senza cirrosi). Poiché le principali vie metaboliche di ambrisentan sono la glucuronidazione e l'ossidazione con successiva eliminazione biliare, ci si può attendere che la compromissione epatica porti ad un'incrementata esposizione (C_{max} e AUC) ad ambrisentan. Pertanto ambrisentan non deve essere iniziato in pazienti con compromissione epatica severa, oppure con valori delle aminotransferasi epatiche significativamente elevati dal punto di vista clinico (maggiori di 3 volte rispetto al limite superiore dei valori normali (>3xULN); vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Bambini ed adolescenti

L'uso di Volibris non è raccomandato nei pazienti di età inferiore ai 18 anni a causa della mancanza di dati di sicurezza ed efficacia.

Modo di somministrazione

Si raccomanda che la compressa venga deglutita intera; essa può essere assunta con o senza cibo. Si raccomanda che la compressa non venga spezzata, rotta o masticata.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, alla soia, o ad uno qualsiasi degli eccipienti (elencati al paragrafo 6.1).

Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Donne in età fertile che non facciano uso di un metodo contraccettivo efficace (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Allattamento con latte materno (vedere paragrafo 4.6).

Compromissione epatica severa (con o senza cirrosi) (vedere paragrafo 4.2).

Valori basali delle aminotransferasi epatiche (aminotransferasi aspartato (AST) e/o alanina aminotransferasi (ALT)) $>3xULN$ (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).
Fibrosi polmonare idiopatica (IPF), con o senza ipertensione polmonare arteriosa (vedere paragrafo 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ambrisentan non è stato studiato in un numero sufficiente di pazienti per determinare il rapporto rischio/beneficio in pazienti in classe funzionale I della classificazione WHO per la PAH.

L'efficacia di ambrisentan in monoterapia non è stata determinata nei pazienti in classe IV della classificazione OMS per la PAH. Qualora le condizioni cliniche peggiorino si deve prendere in considerazione la terapia raccomandata per gli stadi severi della malattia (ad es. epoprostenolo).

Funzionalità epatica

Alla PAH sono associate anche anomalie nella funzionalità epatica. Con ambrisentan sono stati osservati casi di epatite autoimmune, inclusa possibile esacerbazione di epatite autoimmune latente, danno epatico ed un innalzamento degli enzimi epatici potenzialmente legato alla terapia (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Pertanto, prima di iniziare una terapia con ambrisentan devono essere valutati i valori delle aminotransferasi (ALT ed AST). Il trattamento con ambrisentan non deve essere iniziato in pazienti con valori basali di ALT e/o AST $>3xULN$ (vedere paragrafo 4.3).

Si raccomanda di effettuare il monitoraggio dei pazienti per i sintomi del danno epatico e, su base mensile delle ALT e delle AST. Si deve interrompere la terapia con ambrisentan nel caso in cui i pazienti sviluppino un innalzamento sostenuto, inspiegato, clinicamente significativo delle ALT e/o delle AST, oppure quando l'innalzamento di ALT e/o AST sia accompagnato da segni o sintomi di danno epatico (ad esempio ittero).

Nei pazienti privi di sintomi clinici di danno epatico o di ittero, dopo la risoluzione delle anomalie epatiche si può prendere in considerazione la ripresa della terapia con ambrisentan. Si raccomanda di chiedere consiglio ad un epatologo.

Concentrazione di emoglobina

Una riduzione nelle concentrazioni di emoglobina ed ematocrito è stata messa in relazione con l'utilizzo degli antagonisti dei recettori dell'endotelina (ERA), incluso ambrisentan (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte di queste riduzioni è stata riscontrata durante le prime 4 settimane di trattamento e generalmente in seguito i livelli di emoglobina si sono stabilizzati. La riduzione media rispetto al valore basale (compreso tra 0,9 e 1,2 g/dL) nelle concentrazioni di emoglobina è persistita fino a 4 anni di trattamento con ambrisentan nell'estensione in aperto a lungo termine degli studi clinici pivotal di Fase 3. Nel periodo successivo alla commercializzazione sono stati riportati casi di anemia che hanno richiesto trasfusione di sangue (vedere paragrafo 4.8).

L'inizio della terapia con ambrisentan non è raccomandato nei pazienti con un'anemia clinicamente significativa. Si raccomanda di misurare i livelli di emoglobina e/o ematocrito durante il trattamento con ambrisentan, per esempio dopo 1 mese, dopo 3 mesi ed in seguito periodicamente in accordo con la pratica clinica. Nel caso in cui, dopo aver escluso altre cause, si osservi una diminuzione clinicamente significativa nei valori di emoglobina o ematocrito, si deve prendere in considerazione o la riduzione della dose o la sospensione del trattamento.

Quando ambrisentan è stato somministrato in combinazione con tadalafil l'incidenza di anemia è aumentata (frequenza dell'evento avverso pari al 15%) rispetto all'incidenza di anemia con ambrisentan e tadalafil in monoterapia (7% e 11%, rispettivamente).

Ritenzione di liquidi

Con l'utilizzo degli ERA, incluso ambrisentan, è stato osservato edema periferico. La maggior parte dei casi di edema periferico negli studi clinici condotti con ambrisentan sono stati di severità da lieve a moderata, nonostante esso possa comparire con maggiore frequenza e severità nei pazienti di età ≥ 65 anni. L'edema periferico è stato riportato più frequentemente con l'utilizzo della dose da 10 mg di ambrisentan negli studi clinici a breve termine (vedi paragrafo 4.8).

Sono stati riportati casi post-marketing di ritenzione di liquidi verificatisi entro alcune settimane dall'inizio della terapia con ambrisentan e, in alcuni casi, si è reso necessario intervenire con un diuretico o con l'ospedalizzazione per il trattamento della ritenzione di liquidi o della insufficienza cardiaca scompensata. Se i pazienti hanno un preesistente sovraccarico di liquidi, esso deve essere gestito in maniera clinicamente appropriata prima di iniziare la terapia con ambrisentan.

Nel caso in cui durante la terapia con ambrisentan si sviluppi una significativa ritenzione di liquidi, associata o meno ad aumento di peso, devono essere condotti ulteriori accertamenti per determinarne la causa, che sia essa associabile ad ambrisentan o a sottostante insufficienza cardiaca, con la possibile necessità di un trattamento specifico o interruzione della terapia con ambrisentan. Quando ambrisentan è stato somministrato in combinazione con tadalafil l'incidenza di edema periferico è aumentata (frequenza dell'evento avverso pari al 45%) rispetto all'incidenza di edema periferico con ambrisentan e tadalafil in monoterapia (38% e 28%, rispettivamente).

L'insorgenza di edema periferico è stata più elevata nel primo mese dall'inizio del trattamento.

Donne in età fertile

La terapia con Volibris in pazienti di sesso femminile in età fertile non deve essere iniziata prima di accertarsi che il risultato del test di gravidanza sia negativo e che sia stata adottata una pratica di contraccezione efficace. Deve essere consultato un ginecologo in caso di dubbi sul tipo di contraccettivo da consigliare alla singola paziente. Durante il trattamento con ambrisentan si raccomanda di effettuare mensilmente il test di gravidanza (vedi paragrafi 4.3 e 4.6).

Malattia polmonare veno-occlusiva

Sono stati riportati casi di edema polmonare con prodotti medicinali vasodilatatori, come gli ERA, qualora siano utilizzati in pazienti con malattia polmonare veno-occlusiva. Di conseguenza, qualora il paziente in trattamento con ambrisentan sviluppi edema polmonare acuto, si deve prendere in considerazione la possibilità di una malattia polmonare veno-occlusiva.

Uso concomitante di altri medicinali

I pazienti in terapia con ambrisentan devono essere strettamente monitorati qualora inizino il trattamento con rifampicina (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Eccipienti

Le compresse di Volibris contengono lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit della Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

Le compresse di Volibris contengono l'agente colorante Lacca Alluminio Rosso Allura AC (E129), che può causare reazioni allergiche.

Le compresse di Volibris contengono lecitina derivata dalla soia. Se un paziente è ipersensibile alla soia, ambrisentan non deve essere usato (vedere paragrafo 4.3).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Ambrisentan non inibisce nè induce le fasi I o II della metabolizzazione enzimatica dei farmaci alle concentrazioni clinicamente rilevanti negli studi non clinici sia *in vitro* che *in vivo*; suggerendo un basso potenziale di ambrisentan nell'alterare il profilo dei farmaci che vengono metabolizzati attraverso queste vie.

Il potenziale di ambrisentan nell'indurre l'attività del CYP3A4 è stata valutata in volontari sani con risultati che suggeriscono una mancanza di effetto induttivo di ambrisentan sull'isoenzima CYP3A4.

Ciclosporina A

Allo steady-state la co-somministrazione di ambrisentan e ciclosporina A risulta in un raddoppio dell'esposizione ad ambrisentan nei volontari sani. Ciò potrebbe essere imputabile all'inibizione dei trasportatori e degli enzimi metabolici coinvolti nella farmacocinetica di ambrisentan da parte della ciclosporina A. Quindi la dose di ambrisentan deve essere limitata a 5 mg al giorno quando esso venga somministrato contemporaneamente a ciclosporina A (vedere paragrafo 4.2). Dosi multiple di ambrisentan non hanno effetto sull'esposizione alla ciclosporina A, nè si raccomanda alcun aggiustamento della dose di ciclosporina A.

Rifampicina

Nei volontari sani la co-somministrazione di rifampicina (un inibitore del polipeptide trasportatore di anioni organici [OATP], un forte induttore del CYP3A e del 2C19, e induttore della P-gp e della uridina-glucuronosiltransferasi [UGTs]) era associata ad un transitorio incremento (di circa 2 volte) dell'esposizione ad ambrisentan a seguito delle prime dosi somministrate. Tuttavia, entro l'ottavo giorno, la somministrazione di rifampicina allo steady state non ha effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione ad ambrisentan. I pazienti in terapia con ambrisentan devono essere strettamente monitorati qualora inizino il trattamento con rifampicina (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Inibitori della fosfodiesterasi

La co-somministrazione di ambrisentan con un inibitore della fosfodiesterasi, o sildenafil o tadalafil (entrambi substrati del CYP3A4) nei volontari sani non ha causato variazioni significative della farmacocinetica dell'inibitore della fosfodiesterasi o di ambrisentan (vedere paragrafo 5.2).

Altri trattamenti mirati per la PAH

L'efficacia e la sicurezza di Volibris quando viene somministrato contemporaneamente ad altri trattamenti per la PAH (ad esempio prostanoidi e stimolatori della guanilato ciclasi solubile) non sono state studiate in modo specifico in studi clinici controllati (vedere paragrafo 5.1). Di conseguenza, si raccomanda di usare cautela in caso di co-somministrazione. Non sono attese interazioni farmaco-farmaco specifiche con gli stimolatori della guanilato ciclasi solubile o con i prostanoidi sulla base dei dati noti di biotrasformazione (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia, non sono stati condotti studi specifici di interazione farmaco-farmaco con questi farmaci. Di conseguenza, si raccomanda cautela in caso di co-somministrazione.

Contraccettivi orali

In uno studio clinico condotto su volontari sani, ambrisentan alla dose di 10 mg una volta al giorno, allo steady state, non ha influenzato in modo significativo la farmacocinetica di una singola dose di etinilestradiolo e noretindrone, componenti di un contraccettivo orale di associazione (vedere paragrafo 5.2). Sulla base di questo studio di farmacocinetica, non ci si attende che ambrisentan influenzi in modo significativo l'esposizione a contraccettivi a base di estrogeni o progestinici.

Warfarin

In uno studio condotto su volontari sani ambrisentan allo steady-state non ha evidenziato effetti sulla farmacocinetica nè sull'attività anti-coagulante di warfarin (vedere paragrafo 5.2). Neppure warfarin ha effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di ambrisentan. Inoltre, nei pazienti, ambrisentan non ha complessivamente avuto effetti sulla dose settimanale, sul Tempo di Protrombina (PT) e sull'International Normalized Ratio (INR) di un anticoagulante tipo warfarin.

Ketoconazolo

La somministrazione di ketoconazolo (un potente inibitore del CYP3A4) allo steady state non provoca un incremento clinicamente significativo dell'esposizione ad ambrisentan (vedere paragrafo 5.2).

Effetto di ambrisentan sui trasportatori di xenobiotici

In vitro, ambrisentan non ha effetto inibitorio sui trasportatori umani a concentrazioni clinicamente rilevanti, inclusi la P-glicoproteina (Pgp), la proteina di resistenza al cancro al seno (BCRP), l'isoforma 2 della proteina di resistenza multifarmaco (MRP2), la pompa che esporta i sali biliari (BSEP), i polipeptidi trasportatori di anioni organici (OATP1B1 e OATP1B3) e il co-trasportatore sodio-taurocolato (NTCP).

Ambrisentan è un substrato per il trasporto, mediato dalla Pgp. Gli studi *in vitro* negli epatociti di ratto hanno dimostrato anche che ambrisentan non induce l'espressione delle proteine Pgp, BSEP o MRP2.

Nei volontari sani la somministrazione di ambrisentan allo steady state non ha effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di una singola dose di digossina, che è un substrato della Pgp (vedere paragrafo 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

La terapia con ambrisentan in pazienti di sesso femminile in età fertile non deve essere iniziata prima di accertarsi che il risultato del test di gravidanza sia negativo e che sia stata adottata una pratica di contraccezione efficace. Durante il trattamento con ambrisentan si raccomanda di effettuare ogni mese il test di gravidanza.

Gravidanza

Ambrisentan è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Gli studi sugli animali hanno dimostrato che ambrisentan è teratogeno. Non c'è esperienza sull'uomo.

Le donne che devono assumere ambrisentan devono essere avvertite del rischio di danni al feto e in caso di gravidanza devono iniziare una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.3).

Allattamento

Non è noto se ambrisentan sia escreto nel latte materno. L'escrezione di ambrisentan nel latte non è stata studiata nell'animale. Pertanto l'allattamento con latte materno è controindicato nelle pazienti che assumono ambrisentan (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità maschile

Lo sviluppo di atrofia dei tubuli dei testicoli negli animali di sesso maschile è stata messa in correlazione alla somministrazione cronica degli ERA, incluso ambrisentan (vedere paragrafo 5.3). Sebbene nello studio ARIES-E non sia stata trovata alcuna chiara evidenza di un effetto dannoso sulla conta degli spermatozoi a seguito della esposizione a lungo termine di ambrisentan, la somministrazione cronica di ambrisentan è stata associata con i cambiamenti nei marcatori della spermatogenesi. Sono stati osservati una diminuzione della concentrazione plasmatica di Inibina-B ed un aumento della concentrazione plasmatica di FSH. Non è noto l'effetto sulla fertilità nell'uomo ma non si può escludere un deterioramento della spermatogenesi. La somministrazione cronica di ambrisentan non è stata associata ad un cambiamento nel testosterone plasmatico negli studi clinici.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ambrisentan ha una lieve o moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Lo stato clinico del paziente ed il profilo delle reazioni avverse di ambrisentan (quali ipotensione, capogiri, astenia, affaticamento) deve essere considerato quando si valuta la capacità del paziente di eseguire compiti che richiedono giudizio, abilità motorie o cognitive (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere consapevoli di come potrebbero essere influenzati da ambrisentan prima di guidare o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di ambrisentan è stata valutata in monoterapia e/o in combinazione negli studi clinici in più di 1.200 pazienti affetti da PAH (vedere paragrafo 5.1). Le reazioni avverse identificate dai dati di studi clinici controllati con placebo a 12 settimane sono incluse di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi e secondo la frequenza. Le informazioni da studi clinici a più lungo termine non controllati con placebo (ARIES-E e AMBITION (combinazione con tadalafil)) sono riportate di seguito. Nel trattamento a lungo termine o con ambrisentan in associazione con tadalafil non sono state identificate reazioni avverse che non fossero precedentemente note. Con osservazioni a più lungo termine in studi non controllati (osservazione per un periodo medio di 79 settimane), il profilo di sicurezza era simile a quello osservato negli studi a breve termine. Vengono presentati anche i dati di routine relativi alla farmacovigilanza.

Edema periferico, ritenzione idrica e mal di testa (incluse cefalea da sinusite, emicrania) erano le più comuni reazioni avverse osservate con ambrisentan. La dose più elevata (10 mg) è stata associata con una maggiore incidenza di queste reazioni avverse, e l'edema periferico tendeva ad essere più severo nei pazienti ≥ 65 anni negli studi clinici a breve termine (vedere sezione 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (che non può essere stimata dai dati disponibili). Per le reazioni avverse correlate alla dose la categoria di frequenza riflette la più alta dose di ambrisentan. Le categorie di frequenza non tengono conto di altri fattori inclusi la durata variabile dello studio, le condizioni pre-esistenti e le caratteristiche di base dei pazienti. Le categorie della frequenza delle reazioni avverse assegnate in base alla esperienza degli studi clinici possono non riflettere la frequenza delle reazioni avverse che si verificano durante la normale pratica clinica. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

	Ambrisentan (ARIES-C e post-commercializzazione)	Ambrisentan (AMBITION e ARIES-E)	Combinazione con tadalafil (AMBITION)
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>			
Anemia (emoglobina ridotta, ematocrito ridotto)	Comune ¹	Molto comune	Molto comune
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>			
Reazione di ipersensibilità (ad es. angioedema, eruzione cutanea, prurito)	Non comune	Comune	Comune
<i>Patologie del sistema nervoso</i>			
Cefalea (compresa cefalea sinusale, emicrania)	Molto comune ²	Molto comune	Molto comune
Capogiri	Comune ³	Molto comune	Molto comune

<i>Patologie dell'occhio</i>			
Visione offuscata, compromissione della visione	Non nota ⁴	Comune	Comune
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>			
Tinnito	NR	NR	Comune
Improvvisa perdita dell'udito	NR	NR	Non comune
<i>Patologie cardiache</i>			
Insufficienza cardiaca	Comune ⁵	Comune	Comune
Palpitazioni	Comune	Molto comuni	Molto comuni
<i>Patologie vascolari</i>			
Ipotensione	Comune	Comune	Comune
Vampate	Comune	Comune	Molto comune
Sincope	Non comune ³	Comune	Comune
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			
Epistassi	Comune	Comune	Comune
Dispnea	Comune ^{3,6}	Molto comune	Molto comune
Congestione delle vie respiratorie superiori (ad es. nasale, dei seni paranasali) sinusite, nasofaringite, rinite	Comune ⁷		
Nasofaringite		Molto comune	Molto comune
Sinusite, rinite		Comune	Comune
Congestione nasale		Molto comune	Molto comune
<i>Patologie gastrointestinali</i>			
Nausea, vomito, diarrea	Comune ³		
Nausea		Molto comune	Molto comune
Vomito		Comune	Molto comune
Diarrea		Molto comune	Molto comune
Dolore addominale	Comune	Comune	Comune
Stipsi	Comune	Comune	Comune
<i>Patologie epatobiliari</i>			
Danno epatico (vedere paragrafo 4.4)	Non comune ^{3,8}	NR	NR
Epatite autoimmune (vedere paragrafo 4.4.)	Non comune ^{3,8}	NR	NR
Aumento delle transaminasi epatiche	Comune ³	NR	NR
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>			
Eruzione cutanea	NR	Comune ⁹	Molto comune ⁹
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>			
Edema periferico, ritenzione di liquidi	Molto comune	Molto comune	Molto comune
Dolore/fastidio al torace	Comune	Comune	Molto comune
Astenia	Comune ³	Comune	Comune
Affaticamento	Comune ³	Molto comune	Molto comune

NR – non riferito

¹ Vedere paragrafo “Descrizione delle reazioni avverse selezionate”.

² La frequenza della cefalea è maggiore con ambrisentan 10 mg.

³ Dati derivanti da farmacovigilanza di routine e frequenze basate sull'esperienza degli studi clinici controllati con placebo.

⁴ Dati derivanti da farmacovigilanza di routine

⁵ Molti dei casi riportati di insufficienza cardiaca erano associati a ritenzione di liquidi. I dati derivano dalla farmacovigilanza di routine, e dalle frequenze basate su modelli statistici dei dati di studi clinici controllati con placebo.

⁵⁶ Poco dopo l'inizio della terapia con ambrisentan sono stati riportati casi di peggioramento della dispnea di eziologia non definita.

⁷ L'incidenza della congestione nasale durante la terapia con ambrisentan era correlata alla dose.

⁸ Durante la terapia con ambrisentan sono stati riportati casi di epatite autoimmune, inclusi casi di esacerbazione di epatite autoimmune, e danno epatico.

⁹ L'eruzione comprende eruzione eritematosa, eruzione generalizzata, eruzione papulare ed eruzione pruriginosa.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Diminuzione dell'emoglobina.

Nel periodo successivo alla commercializzazione, sono stati riportati casi di anemia che hanno richiesto trasfusione di sangue (vedere paragrafo 4.4). La frequenza della diminuzione dei valori di emoglobina (anemia) è stata maggiore con ambrisentan 10 mg. Trasversalmente agli studi clinici di Fase 3 controllati con placebo a 12 settimane, le concentrazioni medie di emoglobina diminuivano nei pazienti del gruppo ambrisentan ed erano osservate già dopo 4 settimane (diminuzione di 0,83 g/dL); le variazioni medie dal basale sembravano stabilizzarsi nelle 8 settimane seguenti. In un totale di 17 pazienti (6,5%) trattati con ambrisentan è stata osservata una diminuzione nei valori di emoglobina $\geq 15\%$ rispetto al valore basale e che cadeva al di sotto del limite inferiore del normale).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non c'è esperienza in pazienti con PAH dell'uso di ambrisentan a dosi giornaliere maggiori di 10 mg. Nei volontari sani, dosi singole di 50 e 100 mg (da 5 a 10 volte la massima dose raccomandata) sono state associate a cefalea, rossore, capogiri, nausea e congestione nasale.

A causa del meccanismo d'azione, un sovradosaggio di ambrisentan può potenzialmente provocare ipotensione (vedere paragrafo 5.3). In caso di ipotensione marcata, può essere richiesto supporto cardiovascolare attivo. Nessun antidoto specifico è disponibile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Anti-ipertensivi, altri anti-ipertensivi, codice ATC: C02KX02

Meccanismo di azione

Ambrisentan è un ERA per somministrazione orale, che appartiene alla classe dell'acido propanoico, selettivo per il recettore dell'endotelina A (ET_A). L'endotelina ha un ruolo significativo nella patofisiologia della PAH.

- Ambrisentan è un potente (K_i 0.016 nM) e altamente selettivo ET_A antagonista (all'incirca 4000 volte più selettivo per ET_A rispetto a ET_B).

- Ambrisentan blocca il sottotipo del recettore ET_A, localizzato principalmente sulle cellule della muscolatura liscia vascolare e dei miociti cardiaci. Ciò previene l'attivazione endotelina-mediata del secondo messaggero che determina la vasocostrizione e la proliferazione delle cellule muscolari lisce.
- E' atteso che la maggiore selettività di ambrisentan per il recettore ET_A rispetto al recettore ET_B conservi la produzione mediata dal recettore ET_B dei vasodilatatori ossido nitrico e prostaciclina.

Efficacia e sicurezza clinica

Sono stati condotti due studi principali randomizzati, di Fase 3, in doppio cieco, multicentrici, controllati con placebo (ARIES-1 e 2). Lo studio ARIES-1 ha arruolato 201 pazienti e confrontato ambrisentan 5 mg e 10 mg con placebo. Lo studio ARIES-2 ha arruolato 192 pazienti e confrontato ambrisentan 2,5 mg e 5 mg con placebo. In entrambi gli studi, ambrisentan è stato aggiunto al trattamento di base/supporto dei pazienti, trattamento che potrebbe aver incluso una combinazione di digossina, anticoagulanti, diuretici, ossigeno e vasodilatatori (calcio-antagonisti e ACE inibitori). I pazienti arruolati avevano PAH Idiopatica (IPAH) o PAH associata a malattia del tessuto connettivo (PAH-CTD). La maggioranza dei pazienti aveva sintomi di Classe funzionale OMS II (38,4%) o III (55,0%). I pazienti con malattia epatica preesistente (cirrosi o aminotransferasi elevate in modo clinicamente significativo) e pazienti che usavano altra terapia specifica per la PAH (ad es. prostanoidi) sono stati esclusi. I parametri emodinamici non sono stati rilevati in questi studi.

L'endpoint primario definito per gli studi di Fase 3 è stato il miglioramento nella capacità d'esercizio attestato da un cambiamento rispetto al basale della distanza percorsa in 6 minuti (6MWD - 6-Minute Walk Distance test) a 12 settimane. In entrambi gli studi, il trattamento con ambrisentan ha portato ad un significativo miglioramento del 6MWD per ciascuna delle dosi di ambrisentan.

Il miglioramento del 6MWD medio alla 12° settimana corretto per il placebo confrontato con il valore basale è stato di 30,6 m (95% CI: 2,9 a 58,3; p=0.008) e 59,4 m (95% CI: 29,6 a 89,3; p<0.001) per il gruppo ambrisentan 5 mg, negli studi ARIES-1 e 2 rispettivamente. Il miglioramento del 6MWD medio alla 12° settimana corretto per il placebo nel gruppo ambrisentan 10 mg nello studio ARIES-1 è stato di 51,4 m (95% CI: 26,6 a 76,2; p<0.001).

E' stata condotta un'analisi pre-specificata combinata degli studi di Fase 3 (ARIES-C). Il miglioramento medio nel test 6MWD corretto per il placebo è stato di 44,6 m (95% CI: 24,3 a 64,9; p<0.001) per la dose da 5 mg, e di 52,5 m (95% CI: 28,8 a 76,2; p<0.001) per la dose da 10 mg.

Nello studio ARIES-2, ambrisentan (gruppo dosi combinate) ha significativamente migliorato il tempo del peggioramento clinico della PAH in confronto con placebo (p<0.001), l'hazard ratio ha dimostrato una riduzione dell'80% (95% CI: 47% a 92%). La misura includeva: morte, trapianto di polmone, ospedalizzazione per PAH, settostomia atriale, aggiunta di altri agenti terapeutici per la PAH e criteri precoci di uscita dallo studio predefiniti. Un miglioramento statisticamente significativo (3,41 ± 6,96) è stato osservato nel gruppo dosi combinate della scala fisica funzionale SF-36 Health Survey rispetto al placebo (-0,20 ± 8,14; p=0.005). Il trattamento con ambrisentan porta ad un significativo miglioramento nel Borg Dispnea Index (BDI) alla 12° settimana (BDI corretto per il placebo -1,1 (95% CI: -1.8 a -0.4; p=0.019; gruppo dosi combinate)).

Dati da studi clinici a lungo termine

I pazienti arruolati negli studi ARIES-1 e 2 erano eleggibili ad entrare nello studio di estensione in aperto a lungo termine ARIES-E (n=383). L'esposizione media combinata è stata approssimativamente di 145±80 settimane, e l'esposizione massima è stata di circa 295 settimane. I principali endpoint primari di questo studio sono stati l'incidenza e la severità degli eventi avversi, associati all'esposizione a lungo termine ad ambrisentan, inclusi i livelli dei test di funzionalità epatica (LFTs). I risultati di safety osservati con l'esposizione a lungo termine ad ambrisentan in questo studio sono generalmente in linea con quelli osservati negli studi controllati con placebo a 12 settimane.

La probabilità di sopravvivenza osservata nei soggetti che ricevono ambrisentan (gruppo Volibris dose combinata) a 1, 2 e 3 anni è stata del 93%, 85% e 79% rispettivamente.

In uno studio in aperto (AMB222), ambrisentan è stato studiato in 36 pazienti per valutare l'incidenza dell'incremento delle concentrazioni delle aminotransferasi sieriche in pazienti che avevano precedentemente interrotto la terapia con altri ERA a causa di anomalie nelle aminotransferasi. Durante un periodo medio di 53 settimane di trattamento con ambrisentan, nessuno dei pazienti arruolati ha avuto un valore confermato di ALT >3xULN nel plasma da richiedere l'interruzione del trattamento. Il 50% dei pazienti ha avuto incrementi nella dose di ambrisentan da 5 mg a 10 mg durante questo periodo.

L'incidenza cumulativa delle anomalie nelle aminotransferasi sieriche >3xULN in tutti gli studi di Fase 2 e 3 (incluso quello retrospettivo di estensione in aperto) è stata pari a 17 casi su 483 soggetti per una durata di esposizione media di 79,5 settimane. Questo corrisponde ad un tasso pari a 2,3 eventi ogni 100 anni paziente di esposizione ad ambrisentan. Nello studio ARIES-E di estensione a lungo termine in aperto, il rischio a 2 anni di sviluppare incrementi nei valori sierici di aminotransferasi >3xULN in pazienti trattati con ambrisentan è del 3,9%.

Altre informazioni cliniche

In uno studio di Fase 2 (AMB220) è stato osservato il miglioramento nei parametri emodinamici nei pazienti con PAH dopo 12 settimane (n=29). Il trattamento con ambrisentan porta ad un incremento dell'indice cardiaco medio, una riduzione della pressione arteriosa polmonare media, e una riduzione della resistenza vascolare polmonare media.

Durante la terapia con ambrisentan è stata riportata una diminuzione dei valori della pressione sistolica e diastolica. Negli studi clinici controllati con placebo della durata di 12 settimane le riduzioni medie della pressione sistolica e diastolica dai valori di baseline alla fine del trattamento sono state di 3 mm Hg e di 4,2 mm di Hg rispettivamente. Le diminuzioni medie dei valori della pressione sistolica e diastolica sono persistite fino a 4 anni di trattamento con ambrisentan nello studio in aperto a lungo termine ARIES- E.

Nessun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di ambrisentan o sildenafil è stato osservato durante uno studio di interazione farmaco-farmaco nei volontari sani, e la combinazione è stata ben tollerata. Il numero dei pazienti che ha ricevuto ambrisentan contemporaneamente a sildenafil negli studi ARIES-E e AMB222 è stato di 22 pazienti (5,7%) e di 17 pazienti (47%), rispettivamente. Nessun ulteriore dubbio relativo alla sicurezza è stato identificato in questi pazienti.

Efficacia clinica della combinazione con tadalafil

Uno studio degli outcome di fase 3, multicentrico, in doppio cieco, con braccio di confronto attivo, event-driven, (AMB112565/AMBITION) è stato condotto per valutare l'efficacia della combinazione iniziale di ambrisentan e tadalafil vs monoterapia con ambrisentan o tadalafil da soli, in 500 pazienti affetti da PAH, naive al trattamento, randomizzati 2:1:1, rispettivamente. Nessun paziente ha ricevuto il solo placebo. L'analisi primaria è stata fatta tra il gruppo di combinazione vs i gruppi in monoterapia raggruppati. Sono stati inoltre effettuati confronti a supporto del gruppo in terapia di combinazione rispetto ai singoli gruppi in monoterapia. I pazienti con anemia significativa, ritenzione di liquidi o malattie retiniche rare sono stati esclusi in base ai criteri degli investigatori. Sono stati inoltre esclusi i pazienti con valori di ALT e AST >2xULN al basale.

Al basale, il 96% dei pazienti era naive a qualsiasi trattamento precedente specifico per la PAH, e il tempo mediano dalla diagnosi alla data di entrata nello studio è stata di 22 giorni. I pazienti hanno iniziato con ambrisentan 5 mg e 20 mg di tadalafil, e sono stati portati gradualmente a 40 mg di tadalafil alla settimana 4 e 10 mg di ambrisentan alla settimana 8, a meno che non ci fossero stati

problemi di tollerabilità. La durata mediana del trattamento in doppio cieco per la terapia di combinazione è stata superiore a 1,5 anni.

L'endpoint primario era il tempo alla prima occorrenza di un evento di fallimento clinico, definito come:

- morte, o
- ospedalizzazione per peggioramento della PAH,
- progressione della malattia;
- insoddisfacente risposta clinica a lungo termine.

L'età media dei pazienti era di 54 anni (DS 15, range 18-75 anni di età). I pazienti al basale erano in classe OMS FC II (31%) e FC III (69%). L'eziologia più comune nella popolazione in studio era la PAH idiopatica o ereditaria (56%), seguita da PAH a causa di malattie del tessuto connettivo (37%), ipertensione arteriosa polmonare associata a farmaci e tossine (3%), cardiopatia congenita corretta semplice (2%), e HIV (2%). I pazienti in classe FC II e III dell'OMS avevano una media del 6MWD al basale di 353 metri.

Esito degli Endpoint

Il trattamento con la terapia di combinazione ha portato alla riduzione del rischio del 50% (hazard ratio [HR] 0,502; IC 95%: 0,348-0,724; p = 0,0002) dell'endpoint fallimento clinico composito fino a visita di valutazione finale, rispetto al gruppo in monoterapia raggruppato [Figura 1 e Tabella 1]. L'effetto del trattamento è stato guidato da una riduzione del 63% delle ospedalizzazioni in terapia di combinazione, è stato stabilito precocemente e mantenuto. L'efficacia della terapia combinata sull'endpoint primario era coerente in confronto alla monoterapia individuale e in tutti i sottogruppi di età, origine etnica, regione geografica, eziologia (IPAH / hPAH e PAH-CTD). L'effetto è stato significativo sia per i pazienti nella classe FC II che in FC III.

Figura 1

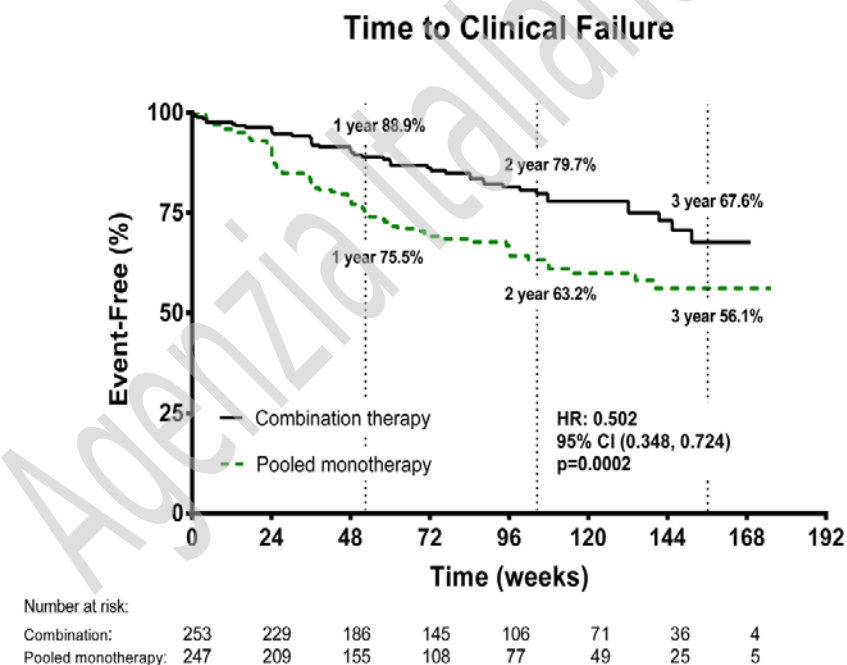


Tabella 1

	Ambrisentan + Tadalafil (N=253)	Monoterapia Pooled (N=247)	Ambrisentan monoterapia (N=126)	Tadalafil monoterapia (N=121)
Tempo al primo evento di fallimento clinico (aggiudicato)				
Fallimento clinico, no. (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34)	34 (28)
Hazard ratio (95% IC)		0,502 (0,348; 0,724)	0,477 (0,314; 0,723)	0,528 (0,338; 0,827)
Valore di P, Log-rank test		0,0002	0,0004	0,0045
Componente come Primo evento di Fallimento clinico (Aggiudicato)				
Morte (tutte le cause)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2)	6 (5)
Ospedalizzazione per peggioramento della PAH	10 (4%)	30 (12%)	18 (14)	12 (10)
Progressione della malattia	10 (4%)	16 (6%)	12 (10)	4 (3)
Risposta clinica a lungo termine insoddisfacente	17 (7%)	23 (9%)	11 (9)	12 (10)
Tempo alla prima ospedalizzazione per peggioramento della PAH (Aggiudicato)				
Prima ospedalizzazione, no. (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Hazard ratio (95% IC)		0,372	0,323	0,442
Valore di P, Log-rank test		0,0002	<0,0001	0,0124

Endpoint secondari

Endpoint secondari testati:

Tabella 2

Endpoint secondari (modifica dalla baseline alla settimana 24)	Ambrisentan + Tadalafil	Monoterapia pooled	Differenza e intervallo di confidenza	Valore di p
NT-proBNP (% riduzione)	-67,2	-50,4	% differenza -33,8; 95% IC: -44,8; -20,7	p<0,0001
% di soggetti che ha raggiunto una soddisfacente risposta clinica alla settimana 24	39	29	Odds ratio 1,56; 95% IC: 1,05; 2,32	p=0,026
6MWD (metri, modifica mediana)	49,0	23,8	22,75m; 95% IC: 12,00; 33,50	p<0,0001

Fibrosi Polmonare Idiopatica

E' stato condotto uno studio su 492 pazienti (ambrisentan N=329, placebo N=163) con fibrosi polmonare idiopatica (IPF), l'11% dei quali aveva ipertensione polmonare secondaria (WHO Gruppo 3), ma venne interrotto precocemente una volta stabilito che l'endpoint primario di efficacia non poteva essere raggiunto (studio ARTEMIS-IPF). Novanta eventi (27%) di progressione della IPF (inclusa ospedalizzazione per cause respiratorie) o morte sono stati osservati nel gruppo ambrisentan confrontato con i 28 eventi (17%) nel gruppo placebo. Di conseguenza ambrisentan è controindicato per i pazienti con IPF con o senza ipertensione polmonare secondaria (vedere paragrafo 4.3).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Ambrisentan è rapidamente assorbito nell'uomo. Dopo somministrazione orale, le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) di ambrisentan si ottengono tipicamente dopo 1,5 ore a seguito dell'assunzione dell'ultima dose, sia in condizioni di digiuno che dopo assunzione di cibo. C_{max} e l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica nel tempo (AUC) aumentano proporzionalmente con la dose nell'ambito del range della dose terapeutica. Lo steady-state si raggiunge generalmente dopo 4 giorni di dose ripetuta.

Uno studio sugli effetti del cibo sulla somministrazione di ambrisentan nei volontari sani a digiuno e dopo un pasto ad elevato contenuto di grassi ha indicato che la C_{max} è diminuita del 12% mentre l'AUC è rimasta invariata. Questa diminuzione nel picco della concentrazione non è clinicamente significativa, e pertanto ambrisentan può essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione

Ambrisentan ha un legame con le proteine plasmatiche molto forte. Il legame con le proteine plasmatiche di ambrisentan *in vitro* è stato, in media, del 98,8% e indipendente dalla concentrazione in un intervallo compreso tra 0,2 - 20 microgrammi/ml. Ambrisentan è principalmente legato all'albumina (96,5%) ed in minor misura alla glicoproteina acida alfa₁.

La distribuzione di ambrisentan negli eritrociti del sangue è bassa, con un rapporto medio sangue:plasma di 0,57 e 0,61 negli uomini e nelle donne, rispettivamente.

Biotrasformazione

Ambrisentan è un ERA non sulfonamidico (acido propanoico).

Ambrisentan è glucuronidato attraverso numerosi isoenzimi UGT (UGT1A9S, UGT2B7S e UGT1A3S) fino a formare il glucuronide ambrisentan (13%). Ambrisentan inoltre viene sottoposto ad un metabolismo ossidativo principalmente ad opera del CYP3A4 ed in minor misura da CYP3A5 e CYP2C19 fino a formare 4-idrossimetil ambrisentan (21%) che è ulteriormente glucuronidato a 4-idrossimetil ambrisentan glucuronide (5%). L'affinità del legame del 4-idrossimetil ambrisentan per il recettore umano dell'endotelina è 65 volte inferiore a quello dell'ambrisentan. Pertanto alle concentrazioni osservate nel plasma (all'incirca il 4% imputabili al progenitore ambrisentan), non ci si attende che il 4-idrossimetil ambrisentan contribuisca all'attività farmacologica di ambrisentan.

Dati *in vitro* indicano che ambrisentan a 300 μ M ha portato a meno del 50% di inibizione dell'UGT1A1, UGT1A9, UGT1A6, UGT2B7 (fino al 30%) o del citocromo P450 enzimi 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 (fino al 25%). *In vitro*, ambrisentan non ha alcun effetto inibitorio sui trasportatori umani a concentrazioni clinicamente rilevanti, tra cui Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 e NTCP. Inoltre, ambrisentan non ha indotto l'espressione della proteina MRP2, Pgp o BSEP in epatociti di ratto. Nel loro insieme, i dati *in vitro* suggeriscono che ambrisentan a concentrazioni clinicamente rilevanti (C_{max} plasmatica fino a 3,2 μ M) non dovrebbe avere un

effetto sull'UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 o sul citocromo P450 enzimi 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 o sul trasporto via BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 o NTCP.

In 20 volontari sani sono stati valutati gli effetti di ambrisentan allo steady state (10 mg una volta al giorno) sulla farmacocinetica e la farmacodinamica di una singola dose di warfarin (25 mg), come misurato da PT e INR. Ambrisentan non ha mostrato effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica o farmacodinamica di warfarin. In modo simile, la co-somministrazione con warfarin non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di ambrisentan (vedere paragrafo 4.5).

In 19 volontari sani sono stati valutati gli effetti di sildenafil (20 mg tre volte al giorno) per 7 giorni sulla farmacocinetica di una singola dose di ambrisentan, e gli effetti di ambrisentan (10 mg al giorno) per 7 giorni sulla farmacocinetica di una singola dose di sildenafil. Ad eccezione di un incremento del 13% della C_{max} del sildenafil dopo co-somministrazione con ambrisentan, non ci sono state altre variazioni nei parametri farmacocinetici di sildenafil, N-desmetil-sildenafil ed ambrisentan. Questo leggero incremento nella C_{max} di sildenafil non è considerato rilevante dal punto di vista clinico (vedere paragrafo 4.5).

Gli effetti di ambrisentan (10 mg una volta al giorno), allo steady state, sulla farmacocinetica di una singola dose di tadalafil, e gli effetti di tadalafil (40 mg una volta al giorno), allo steady state, sulla farmacocinetica di una singola dose di ambrisentan, sono stati studiati in 23 volontari sani. Ambrisentan non ha mostrato effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di tadalafil. In modo simile, la co-somministrazione con tadalafil non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di ambrisentan (vedere paragrafo 4.5).

In 16 volontari sani sono stati valutati gli effetti di una dose ripetuta di ketoconazolo (400 mg una volta al giorno) sulla farmacocinetica di una singola dose di 10 mg di ambrisentan. Le esposizioni ad ambrisentan misurate con $AUC_{(0-inf)}$ e C_{max} erano incrementate del 35% e del 20%, rispettivamente. Questo cambiamento nell'esposizione non sembra essere di rilevanza clinica e pertanto ambrisentan può essere somministrato contemporaneamente a ketoconazolo.

Sono stati studiati nei volontari sani gli effetti di una dose ripetuta di ciclosporina A (100-150 mg due volte al giorno) sulla farmacocinetica allo steady-state di ambrisentan (5 mg al giorno), e gli effetti di una dose ripetuta di ambrisentan (5 mg al giorno) sulla farmacocinetica della ciclosporina A allo steady-state (100-150 mg due volte al giorno). La C_{max} e l' $AUC_{(0-t)}$ di ambrisentan aumentano (del 48% e del 121%, rispettivamente) in presenza di dosi multiple di ciclosporina A. Sulla base di questi cambiamenti, la dose di ambrisentan deve essere limitata a 5 mg una volta al giorno quando viene somministrato contemporaneamente a ciclosporina A (vedere paragrafo 4.2). Tuttavia, dosi multiple di ambrisentan non hanno effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a ciclosporina A, e non è richiesto alcun aggiustamento della dose di ciclosporina A.

Sono stati studiati nei volontari sani gli effetti di una dose acuta e ripetuta di rifampicina (600 mg una volta al giorno) sulla farmacocinetica di ambrisentan allo steady state (10 mg una volta al giorno). Dopo le prime dosi di rifampicina è stato osservato un incremento transitorio nell' AUC di ambrisentan ($0-t$) (121% e 116% dopo la prima e la seconda dose di rifampicina, rispettivamente), presumibilmente dovuto a inibizione dell'OATP mediata da rifampicina. Tuttavia, dopo somministrazione di dosi multiple di rifampicina non si è verificato alcun effetto clinicamente rilevante sull'esposizione ad ambrisentan a partire dall'ottavo giorno. I pazienti in terapia con ambrisentan devono essere strettamente monitorati qualora inizino il trattamento con rifampicina (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

In 15 volontari sani sono stati valutati gli effetti di una dose ripetuta di ambrisentan (10 mg) sulla farmacocinetica di una singola dose di digossina. Dosi multiple di ambrisentan hanno portato ad un leggero incremento nell' AUC_{0-last} della digossina e a diminuzione delle concentrazioni, e un 29% di incremento nella C_{max} della digossina. L'incremento nell'esposizione alla digossina osservato in presenza di dosi multiple di ambrisentan non è stato considerato rilevante dal punto di vista clinico, perciò non è richiesto alcun aggiustamento della dose di digossina (vedere paragrafo 4.5).

Gli effetti della somministrazione di ambrisentan (10 mg una volta al giorno) per 12 giorni sulla farmacocinetica di una singola dose di un contraccettivo orale contenente etinilestradiolo (35 µg) e noretindrone (1 mg) sono stati studiati in volontarie sane. La C_{max} e la AUC_{inf} erano lievemente ridotte per etinilestradiolo (8% e 4%, rispettivamente), e lievemente aumentate per noretindrone (13% e 14%, rispettivamente). Queste modifiche nell'esposizione a etinilestradiolo o noretindrone sono state limitate ed è improbabile che siano clinicamente significative (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione

Ambrisentan e i suoi metaboliti vengono eliminati principalmente con la bile dopo metabolismo epatico e/o extra-epatico. Circa il 22% della dose somministrata per via orale viene ritrovata nelle urine con una percentuale del 3,3% di ambrisentan immodificato. L'emivita di eliminazione plasmatica nell'uomo va da 13,6 a 16,5 ore.

Popolazioni speciali di pazienti

Sulla base dei risultati di un'analisi farmacocinetica di popolazione nei volontari sani e nei pazienti con PAH, le farmacocinetiche di ambrisentan non sono state influenzate in modo significativo dal sesso o dall'età (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

Ambrisentan non viene sottoposto in modo significativo al metabolismo renale o alla clearance renale (escrezione). In un'analisi farmacocinetica di popolazione, la clearance della creatinina era una covariata statisticamente significativa che interessava la clearance orale di ambrisentan. L'entità della diminuzione della clearance orale nei pazienti con compromissione renale moderata è modesto (20-40%) e pertanto non pare essere di rilevanza alcuna dal punto di vista clinico. Tuttavia, occorre cautela nei pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafo 4.2)

Compromissione epatica

Le principali vie metaboliche di ambrisentan sono la glucuronidazione e l'ossidazione con successiva eliminazione nella bile e pertanto l'compromissione epatica potrebbe aumentare l'esposizione (C_{max} e AUC) di ambrisentan. In un'analisi farmacocinetica di popolazione, è stata osservata una riduzione della clearance orale in relazione all'aumento dei livelli di bilirubina. Tuttavia, la dimensione dell'effetto della bilirubina è modesto (in confronto al paziente tipico con una bilirubina di 0,6 mg/dl, un paziente con innalzamento della bilirubina di 4,5 mg/dl avrebbe una clearance orale di ambrisentan più bassa di circa il 30%). Le farmacocinetiche di ambrisentan non sono state studiate in pazienti affetti da compromissione epatica (con o senza cirrosi). Pertanto ambrisentan non deve essere iniziato in pazienti con compromissione epatica severa, oppure con valori delle aminotransferasi epatiche significativamente elevati dal punto di vista clinico ($>3xULN$) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

A causa di un effetto di classe farmacologica, una singola dose eccessiva di ambrisentan (cioè un'overdose) potrebbe diminuire la pressione arteriosa e potenzialmente provocare ipotensione e sintomatologia da vasodilatazione.

Ambrisentan ha dimostrato di non essere un inibitore del trasporto degli acidi biliari o di non provocare tossicità epatica conclamata.

Nei roditori, dopo somministrazione cronica ad esposizioni inferiori ai livelli terapeutici nell'uomo, sono stati riscontrati infiammazione e cambiamenti nell'epitelio della mucosa nasale. Nei cani, a seguito di somministrazione di una dose cronica elevata di ambrisentan ad esposizioni 20 volte maggiori di quelle osservate nei pazienti si è avuta una leggera risposta infiammatoria.

Nella cavità nasale dei ratti trattati con ambrisentan, ad esposizioni 3 volte maggiori dell'AUC clinica, è stata riscontrata iperplasia dei turbinati etmoidi dell'osso nasale. Non è stata riscontrata iperplasia dell'osso nasale con somministrazione di ambrisentan nei topi o nei cani. Nel ratto, in base all'esperienza con gli altri composti, l'iperplasia dei turbinati dell'osso nasale è stata attribuita alla risposta all'infiammazione nasale.

Ambrisentan quando testato ad elevate concentrazioni in cellule di mammifero *in vitro* ha dimostrato di essere clastogenico. Non si è avuta evidenza di effetti mutageni o genotossici di ambrisentan nei batteri né in due studi condotti *in vivo* sui roditori.

Non c'è stata evidenza di potenziale carcinogenico negli studi a 2 anni su ratti e topi. Solo alla dose più elevata è stato osservato un piccolo incremento di fibroadenoma mammario, un tumore benigno, nei ratti maschi. L'esposizione sistemica ad ambrisentan nei ratti maschi a questa dose (basata sull'AUC allo steady-state) era 6 volte quella raggiunta alla dose clinica di 10 mg/die.

L'atrofia dei tubuli dei testicoli, occasionalmente associata ad azospermia, è stata osservata in studi di tossicità e fertilità con dose orale ripetuta sui ratti maschi e sui topi senza margini di sicurezza. I cambiamenti nei testicoli sono stati considerati non completamente recuperabili durante i periodi senza trattamento. Tuttavia, nessun cambiamento a livello testicolare è stato osservato negli studi di durata fino a 39 settimane condotti sui cani con un'esposizione pari a 35 volte quella vista nell'uomo in base all'AUC. Nei ratti maschi non ci sono stati effetti di ambrisentan sulla motilità dello sperma a nessuna delle dosi testate (fino a 300 mg/kg/giorno). Una lieve (<10%) diminuzione nella percentuale di spermatozoi morfologicamente normali è stata osservata a 300 mg/kg/giorno ma non a 100 mg/kg/giorno (>9 volte l'esposizione clinica a 10 mg/giorno). Non è noto l'effetto di ambrisentan sulla fertilità dell'uomo.

È stato dimostrato che ambrisentan è teratogeno nei ratti e nei conigli. A tutte le dosi testate sono state riscontrate anomalie nella mandibola inferiore, nella lingua e/o nel palato. Inoltre, lo studio sui ratti ha dimostrato un incremento dell'incidenza di difetti del setto interventricolare, difetti nei vasi del tronco, anomalie nella tiroide e nel timo, ossificazione dell'osso basisfenoidale e la presenza dell'arteria ombelicale collocata sul lato sinistro della vescica urinaria anziché sul lato destro. Si sospetta che la teratogenicità sia un effetto di classe degli ERA.

La somministrazione di ambrisentan a femmine di ratto dal momento della gravidanza avanzata a tutta la fase di allattamento ha provocato effetti avversi nel comportamento materno, ha ridotto la sopravvivenza dei neonati ed ha provocato un deficit nella capacità riproduttiva della prole (con osservazione autoptica di piccoli testicoli), dopo esposizione 3 volte maggiore dell'AUC alla dose massima raccomandata nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Interno della compressa

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Croscarmellosa sodica

Magnesio stearato

Film di rivestimento

Alcol polivinilico (parzialmente idrolizzato)

Talco (E553b)

Titanio diossido (E171)

Macrogol 3350

Lecitina (soia) (E322)

Lacca Alluminio Rosso Allura AC (E129)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in foglio di alluminio PVC/PVDC.

Confezioni con blister da dose unitaria da 10x1 o 30x1 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/451/003

EU/1/08/451/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 21 Aprile 2008

Data del rinnovo più recente: 24 Aprile 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)
BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL
RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestrasse 32-36
D-23843 Bad Oldesloe
Germania

oppure

Glaxo Operations UK Ltd
(trading as GlaxoWellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
Co. Durham DL12 8DT
Regno Unito

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI O REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

I requisiti per la sottomissione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7) della direttiva 2010/84/CE ogni aggiornamento ad essa successivo è pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con le Autorità Nazionali Competenti i dettagli di un sistema di distribuzione controllato e deve attuare con le Autorità Nazionali Competenti questo programma a livello nazionale per assicurarsi che, prima della prescrizione (e laddove appropriato e in accordo con l'Autorità Nazionale Competente, prima della dispensazione) tutti gli operatori sanitari che hanno intenzione di prescrivere (e laddove appropriato dispensare) Volibris siano stati forniti di un pacchetto informativo che contenga quanto segue:

- Informazioni sul prodotto (Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RCP) e Foglio Illustrativo
- Informazioni per gli operatori sanitari relative a Volibris
- Modulo di controllo per i medici da compilarsi prima della prescrizione
- Informazioni relative allo studio di sorveglianza post-marketing
- Opuscolo di informazione per i pazienti
- Opuscolo di informazione per i partner di sesso maschile di pazienti donne in età fertile
- Scheda promemoria per il paziente
- Scheda di segnalazione delle gravidanze
- Scheda di segnalazione delle reazioni avverse

Informazioni per gli operatori sanitari

Le informazioni per gli operatori sanitari relativamente a Volibris devono contenere i seguenti elementi chiave:

Obblighi per gli operatori sanitari in relazione alla prescrizione di Volibris:

- Il paziente deve essere in grado di aderire ai requisiti per l'utilizzo sicuro di Volibris.
- La necessità di fornire al paziente una consulenza esaustiva e consigli.
- La necessità di fornire ai pazienti l'opuscolo/gli opuscoli di informazione e la scheda promemoria.
- Considerare una prescrizione su base mensile per 30 giorni di terapia, al fine di assicurare che i pazienti e i risultati dei test clinici più importanti vengano rivisti prima della successiva prescrizione.
- La banca dati sulla sicurezza di Volibris è limitata e pertanto i medici sono incoraggiati ad arruolare i pazienti nello studio di sorveglianza post-marketing.
- Le reazioni avverse sospette e le gravidanze devono essere riportate.

Volibris è teratogeno

- Volibris è controindicato in gravidanza e in donne in età fertile che non utilizzano un sistema di contraccezione efficace.
- Le donne in trattamento con Volibris devono essere avvertite del rischio di malformazioni fetali.
- Guida per l'identificazione di donne a rischio di gravidanza e le azioni che i medici devono intraprendere in caso di incertezza.

Per donne in età fertile:

- Esclusione della gravidanza prima dell'inizio del trattamento e test di gravidanza ogni mese durante la terapia.
- E' necessario avvertire le donne (anche quelle con amenorrea) di usare un sistema di contraccezione valido durante il trattamento e per il mese successivo alla sospensione permanente del trattamento.
- Definizione di contraccezione attendibile e necessità di chiedere consiglio ad un esperto in caso di incertezza circa l'appropriatezza del metodo in relazione alla paziente.

- Se una donna in età fertile necessita di cambiare o interrompere il metodo contraccettivo attualmente in uso deve informare il medico prescrittore del metodo contraccettivo che sta assumendo Volibris.
- Se una donna in età fertile necessita di cambiare o interrompere il metodo contraccettivo attualmente in uso deve informare il medico che le ha prescritto Volibris.
- La paziente deve contattare il medico immediatamente in caso di sospetta gravidanza e deve essere iniziata una terapia alternativa nel caso che la gravidanza sia confermata.
- La necessità di inviare le pazienti in cui si verifica una gravidanza ad un medico specializzato o con esperienza in teratologia e, confermata la diagnosi, ricevere valutazioni e suggerimenti dell'esperto.
- Riportare tutti i casi di gravidanza che si verificano durante la terapia.

Volibris è potenzialmente epatotossico

- Controindicazioni in pazienti con compromissione epatica severa (con o senza cirrosi) e in pazienti con valori basali di aminotransferasi epatiche (AST e/o ALT) > 3X ULN.
- Le aminotransferasi epatiche (ALT e/o AST) devono essere valutate prima dell'inizio della terapia con ambrisentan.
- Durante la terapia si raccomanda di effettuare il monitoraggio su base mensile delle ALT e delle AST.
- L'interruzione della terapia con ambrisentan è raccomandata nel caso in cui i pazienti sviluppino un innalzamento notevole, inspiegabile e clinicamente significativo delle ALT e/o delle AST o nel caso in cui l'innalzamento delle ALT e/o delle AST sia accompagnato da segni o sintomi di danno epatico (come ad es. ittero).
- Nei pazienti privi di sintomi clinici di danno epatico o di ittero, dopo la risoluzione delle anomalie degli enzimi epatici si può prendere in considerazione la ripresa della terapia con Volibris. Si raccomanda di chiedere consiglio ad un epatologo.

Il trattamento con Volibris spesso è causa di una diminuzione nei valori di emoglobina e di ematocrito

- L'inizio della terapia con Volibris non è raccomandato nei pazienti con un'anemia clinicamente significativa.
- I pazienti che assumono Volibris devono sottoporsi a misurazione su base regolare dei valori di emoglobina e/o di ematocrito.
- Nel caso in cui, dopo aver escluso altre cause, si osservi una diminuzione clinicamente significativa nei valori di emoglobina o ematocrito, si deve prendere in considerazione o la riduzione della dose o la sospensione del trattamento.

Il trattamento con Volibris è causa di edema periferico e ritenzione di liquidi.

- Qualora un paziente sviluppi edema periferico clinicamente significativo, con o senza aumento di peso, è opportuno effettuare ulteriori accertamenti per determinarne la causa e, se appropriato, prendere in considerazione l'interruzione di Volibris.

La somministrazione cronica di Volibris negli animali è stata correlata all'atrofia dei tubuli dei testicoli ed alla compromissione della fertilità. L'effetto di Volibris sulla funzionalità dei testicoli umani e sulla fertilità maschile non è noto.

La terapia con Volibris deve essere iniziata con cautela in pazienti con compromissione renale severa.

Sebbene non comuni negli studi clinici a breve termine e comuni negli studi clinici a lungo termine e in combinazione con tadalafil, durante il trattamento con Volibris sono state riportate reazioni diipersensibilità (ad es. angioedema, rash).

Modulo di controllo per il medico

Il modulo di controllo per il medico da compilarsi prima della prescrizione, dovrà illustrare le controindicazioni all'uso di ambrisentan ed includere importanti verifiche pre-prescrizione che includano:

- Test di funzionalità epatica.
- Determinazione del potenziale stato di gravidanza nelle pazienti.
- Test di gravidanza per le pazienti in età fertile.
- Attestazione che le donne in età fertile facciano uso di un metodo contraccettivo efficace.

Informazioni al paziente

Le informazioni per il paziente devono includere quanto segue:

- Che Volibris può causare gravi difetti fetali nei bambini concepiti prima, durante o entro un mese dopo l'interruzione del trattamento.
- Volibris non può essere iniziato se la paziente è in stato di gravidanza.
- Le donne in età fertile devono sottoporsi ad un test di gravidanza immediatamente prima della prima prescrizione e ad intervalli di un mese durante l'assunzione di Volibris.
- La necessità di assicurare che le donne in età fertile stiano utilizzando un sistema contraccettivo efficace e che le pazienti informino il medico di ogni possibile gravidanza prima che venga effettuata una nuova prescrizione.
- Se una donna in età fertile necessita di cambiare o interrompere il metodo contraccettivo attualmente in uso deve informare il medico prescrittore del metodo contraccettivo e che sta assumendo Volibris.
- Se una donna in età fertile necessita di cambiare o interrompere il metodo contraccettivo attualmente in uso deve informare il medico che le ha prescritto Volibris.
- La necessità per le pazienti di contattare immediatamente il medico che segue il trattamento se sospettano che si sia instaurata una gravidanza.
- La necessità per la paziente di discutere con il medico se sta programmando una gravidanza.
- Che Volibris può causare danno epatico.
- Che a causa della possibilità di danno epatico ed anemia, i pazienti devono sottoporsi a regolari esami del sangue e comunicare al medico se avvertono sintomi di danno epatico.
- Che il paziente non deve dare Volibris a nessun'altra persona.
- Che il paziente deve comunicare al medico ogni evento avverso.

Opuscolo di informazione per i partner di pazienti donne in età fertile

Le informazioni per i partner di donne in età fertile devono includere quanto segue:

- Che Volibris può causare gravi difetti fetali nei bambini concepiti prima, durante o entro un mese dopo l'interruzione del trattamento.
- La necessità di assicurarsi che le donne in età fertile facciano uso di un metodo contraccettivo efficace.
- Che Volibris non può essere assunto se una donna è in stato di gravidanza o se sta programmando una gravidanza.

Scheda promemoria del paziente

La scheda promemoria del paziente deve includere i messaggi chiave relativi alla necessità di regolari esami ematochimici e test di gravidanza e prevedere spazi per le date degli appuntamenti e i risultati degli esami.

- **Obbligo di eseguire misure post-autorizzative**

Non applicabile: