

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ambrisentan Teva 5 mg compresse rivestite con film
Ambrisentan Teva 10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ambrisentan Teva 5 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa contiene 5 mg di ambrisentan.

Ambrisentan Teva 10 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa contiene 10 mg di ambrisentan.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film da 5 mg contiene circa 75 mg di lattosio (come monoidrato), 0,1 mg di lecitina di soia (E322) e 0,19 mg di sodio.

Ogni compressa rivestita con film da 10 mg contiene circa 150 mg di lattosio (come monoidrato), 0,2 mg di lecitina di soia (E322) e 0,37 mg di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Ambrisentan Teva 5 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film di colore da bianco a bianco sporco e di forma oblunga, di circa 8 x 4 mm di dimensione, con impresso "5" su un lato e "405" sull'altro lato.

Ambrisentan Teva 10 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film di colore da bianco a bianco sporco e di forma oblunga, di circa 11 x 5,1 mm di dimensione, con impresso "10" su un lato e "406" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ambrisentan Teva è indicato per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa (PAH) nei pazienti adulti nelle classi funzionali OMS II e III, compreso il trattamento di associazione (vedere paragrafo 5.1). La sua efficacia è stata dimostrata nella 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

Ambrisentan Teva deve essere assunto per via orale, inizialmente alla dose di 5 mg una volta al giorno, la quale può essere incrementata fino a 10 mg al giorno in funzione della risposta clinica e della tollerabilità.

Ambrisentan in associazione con tadalafil

Quando utilizzato in associazione con tadalafil, la dose di Ambrisentan Teva deve essere aumentata gradualmente 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 graduale della dose a 10 mg in funzione della tollerabilità (vedere paragrafo 5.1). Quando utilizzato in associazione 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, mentre la dose di ambrisentan è stata aumentata a 10 mg dopo 8 settimane. Più del 90% dei pazienti ha raggiunto questa dose. Le dosi potevano anche essere ridotte in funzione della tollerabilità.

Dati limitati suggeriscono che l'interruzione improvvisa del trattamento con ambrisentan non è associata ad un peggioramento da 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 particolari di pazienti

Pazienti anziani

Nei pazienti di età superiore ai 65 anni non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). L'esperienza con ambrisentan in soggetti con compromissione renale severa (clearance della creatinina <30 ml/min) è limitata; 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 soggetti con compromissione epatica (con o senza cirrosi). Poiché le principali vie metaboliche di ambrisentan sono la glucuronidazione e l'ossidazione con successiva eliminazione nella bile, la compromissione epatica potrebbe comportare un aumento dell'esposizione (C_{max} e AUC) ad ambrisentan. Pertanto, il trattamento con 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 della norma (>3xULN); vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ambrisentan in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non sono disponibili dati clinici (vedere paragrafo 5.3 in relazione ai dati disponibili su animali giovani).

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, alle arachidi o 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 affidabile (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 (aspartato aminotransferasi (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 OMS per la PAH.

L'efficacia di ambrisentan in monoterapia non è stata determinata nei pazienti in classe funzionale 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 state 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 innalzamento dei valori degli enzimi epatici potenzialmente legato alla terapia (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Pertanto, prima di iniziare la terapia con ambrisentan devono essere valutati i valori delle aminotransferasi epatiche (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 segni di danno epatico e, su base mensile, di ALT e AST. La terapia con ambrisentan deve essere interrotta nel caso in cui i pazienti sviluppino un innalzamento sostenuto, inspiegato e clinicamente significativo dei valori di ALT e/o AST oppure quando l'innalzamento dei valori di ALT e/o AST sia accompagnato da segni o sintomi di danno epatico (ad es. ittero).

Nei pazienti senza sintomi clinici di danno epatico o ittero è possibile valutare la possibilità di riprendere la terapia con ambrisentan dopo la risoluzione delle anomalie degli enzimi epatici. Si raccomanda di consultare un epatologo.

Concentrazione di emoglobina

Le riduzioni delle concentrazioni di emoglobina e dell'ematokrito sono state messe in relazione con l'utilizzo di 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 delle concentrazioni di emoglobina rispetto al valore basale (compreso tra 0,9 e 1,2 g/dL) si è protratta fino a 4 anni di trattamento con ambrisentan nell'estensione in aperto a lungo termine degli studi clinici registrativi di

fase III. Nel periodo post-marketing sono stati riportati casi di anemia che hanno richiesto trasfusioni di sangue (vedere paragrafo 4.8).

L'inizio della terapia con ambrisentan non è raccomandato nei pazienti con anemia clinicamente significativa. Durante il trattamento con ambrisentan si raccomanda di misurare i livelli di emoglobina e/o ematocrito, ad 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 dei valori di emoglobina o ematocrito, occorre prendere in considerazione la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento. Quando ambrisentan è stato somministrato in associazione 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 (rispettivamente 7% e 11%).

Ritenzione di liquidi

Con l'utilizzo di ERA, incluso ambrisentan, è stato osservato edema periferico. La maggior parte dei casi di edema periferico negli studi clinici condotti con ambrisentan è stata 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 (vedere paragrafo 4.8).

Sono stati riportati casi post-marketing di ritenzione di liquidi verificatisi entro alcune settimane dall'inizio della terapia con ambrisentan e, talvolta, si è reso necessario intervenire con un diuretico o con l'ospedalizzazione per il trattamento della ritenzione di liquidi o dell'insufficienza cardiaca scompensata. Se i pazienti presentano un sovraccarico preesistente di liquidi, questo 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 ritenzione di liquidi significativa, associata o meno ad aumento di peso, devono essere condotti ulteriori accertamenti per determinarne la causa, sia essa associabile ad ambrisentan o a insufficienza cardiaca sottostante, con la possibile necessità di un trattamento specifico o di interrompere la terapia con ambrisentan. Quando ambrisentan è stato somministrato in associazione 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 (rispettivamente 38% e 28%). L'insorgenza di edema periferico è stata più elevata nel primo mese dall'inizio del trattamento.

Donne in età fertile

La terapia con Ambrisentan Teva nelle donne in età fertile non deve essere iniziata prima di accertarsi che il risultato del test di gravidanza pre-trattamento sia negativo e che sia stato adottato un metodo contraccettivo affidabile. 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 un test di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Malattia polmonare veno-occlusiva

Sono stati riportati casi di edema polmonare con medicinali vasodilatatori, come gli ERA, quando utilizzati in pazienti con malattia polmonare veno-occlusiva. Di conseguenza, qualora il paziente affetto da PAH 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 attentamente monitorati qualora inizino il trattamento con rifampicina (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Eccipienti

Ambrisentan Teva compresse rivestite con film contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Ambrisentan Teva compresse rivestite con film contiene lecitina di soia. Se un paziente è ipersensibile alle arachidi o alla soia, ambrisentan non deve essere utilizzato (vedere paragrafo 4.3).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Il potenziale di ambrisentan nell'induzione dell'attività del CYP3A4 è stato valutato 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 ha determinato un raddoppio dell'esposizione ad ambrisentan nei volontari sani, potenzialmente imputabile all'inibizione dei trasportatori e degli enzimi metabolici coinvolti nella farmacocinetica di ambrisentan da parte della ciclosporina A. La dose di ambrisentan deve essere pertanto limitata a 5 mg una volta al giorno in caso di somministrazione concomitante con la ciclosporina A (vedere paragrafo 4.2). Dosi multiple di ambrisentan non hanno avuto effetto sull'esposizione alla ciclosporina A, né si raccomanda alcun aggiustamento della dose della 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 Pgp e della uridina-difosfato glucuronosiltransferasi [UGT]) è stata associata ad un incremento transitorio (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 attentamente 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, sildenafil o tadalafil (entrambi substrati del CYP3A4), nei volontari sani non ha influenzato in modo significativo la farmacocinetica dell'inibitore della fosfodiesterasi o di ambrisentan (vedere paragrafo 5.2).

Altri trattamenti mirati per la PAH

L'efficacia e la sicurezza di ambrisentan in caso di somministrazione concomitante con altri trattamenti per la PAH (ad es. prostanoidi e stimolatori della guanilato ciclasi solubile) non sono state studiate in modo specifico in studi clinici controllati (vedere paragrafo 5.1). 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 né sull'attività anti-coagulante di warfarin (vedere paragrafo 5.2). Neppure warfarin ha avuto 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 ha comportato un incremento clinicamente significativo dell'esposizione ad ambrisentan (vedere paragrafo 5.2).

Effetto di ambrisentan sui trasportatori di xenobiotici

In vitro, ambrisentan non ha effetti inibitori sui trasportatori umani a concentrazioni clinicamente rilevanti, inclusi la P-glicoproteina (Pgp), la proteina di resistenza del 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 polipeptide di co-trasporto del sodio-taurocolato (NTCP).

Ambrisentan è un substrato per il trasporto mediato dalla Pgp.

Gli studi *in vitro* negli epatociti di ratto hanno inoltre dimostrato che ambrisentan non ha indotto l'espressione delle proteine Pgp, BSEP o MRP2.

Nei volontari sani, la somministrazione di ambrisentan allo *steady state* non ha avuto effetti clinicamente rilevanti 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 nelle donne in età fertile non deve essere iniziata prima di accertarsi che il risultato del test di gravidanza pre-trattamento sia negativo e che sia stato adottato un metodo contraccettivo affidabile. 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 trattate con 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 stato messo in correlazione alla somministrazione cronica di ERA, incluso ambrisentan (vedere paragrafo 5.3). Sebbene nello studio ARIES-E non sia stata identificata alcuna chiara evidenza di un effetto dannoso sulla conta degli spermatozoi a seguito dell'esposizione a lungo termine ad ambrisentan, la somministrazione cronica di ambrisentan è stata associata a variazioni 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 una variazione nel testosterone plasmatico negli studi clinici.

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

Ambrisentan altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Lo stato clinico del paziente ed il profilo delle reazioni avverse di ambrisentan (quali ipotensione, capogiri, astenia, affaticamento) devono essere presi in considerazione 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 associazione negli studi clinici su 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 la frequenza. Le informazioni tratte da studi clinici a più lungo termine non controllati con placebo (ARIES-E e AMBITION (associazione con tadalafil)) sono anch'esse 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 di liquidi e cefalea (incluse cefalea da sinusite, emicrania) sono state le reazioni avverse più comuni osservate con ambrisentan. La dose più elevata (10 mg) è stata associata a una maggiore incidenza di queste reazioni avverse, e l'edema periferico tendeva ad essere più severo nei pazienti di età ≥ 65 anni negli studi clinici a breve termine (vedere sezione 4.4).

Tabella riepilogativa delle reazioni avverse

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Per le reazioni avverse correlate alla dose, la categoria di frequenza riflette la dose più alta di ambrisentan. Le categorie di frequenza non tengono conto di altri fattori, tra cui la durata variabile dello studio, le condizioni pre-esistenti e le caratteristiche basali dei pazienti. Le categorie di frequenza delle reazioni avverse assegnate in base all'esperienza degli studi clinici possono non riflettere la frequenza degli eventi avversi 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- marketing)	Ambrisentan (AMBITION e ARIES-E)	Associazione 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>			
Reazioni 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 comune	Molto comune
<i>Patologie vascolari</i>			
Ipotensione	Comune ³	Comune	Comune
Rossore	Comune	Comune	Molto comune
Sincope	Non comune	Comune	Comune
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			
Epistassi	Comune ³	Comune	Comune
Dispnea	Comune ^{3, 6}	Molto comune	Molto comune
Congestione delle vie respiratorie superiori (ad es. nasale, dei seni paranasali), sinusite, rinofaringite, rinite	Comune ⁷		
Rinofaringite		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 dei valori delle transaminasi epatiche	Comune ³	NR	NR
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>			
Eruzione cutanea	NR	Comune ⁹	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 di reazioni avverse selezionate*”.

2 La frequenza della cefalea è risultata superiore con ambrisentan 10 mg.

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

4 Dati derivanti dalla farmacovigilanza di routine.

5 La maggior parte dei casi di insufficienza cardiaca riportati era associata a ritenzione di liquidi. Dati derivanti dalla farmacovigilanza di routine e 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 cutanea comprende eruzione eritematosa, eruzione generalizzata, eruzione papulare ed eruzione pruriginosa.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Diminuzione dei valori di emoglobina

Nel periodo post-marketing, sono stati riportati casi di anemia che hanno richiesto trasfusioni 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 III 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 dei valori di emoglobina $\geq 15\%$ rispetto al valore basale e che cadeva al di sotto del limite inferiore della norma.

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 all’indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non vi sono esperienze relative all’uso di ambrisentan a dosi giornaliere maggiori di 10 mg in pazienti con PAH. 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. Non è disponibile alcun antidoto specifico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'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 antagonista dell'ET_A potente (Ki 0.016 nM) e altamente selettivo (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 vasocostrizione e proliferazione delle cellule muscolari lisce.
- Si prevede 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 cardine randomizzati, di fase III, in doppio cieco, multicentrici e controllati con placebo (ARIES-1 e 2). Lo studio ARIES-1 ha incluso 201 pazienti e confrontato ambrisentan 5 mg e 10 mg con il placebo. Lo studio ARIES-2 ha incluso 192 pazienti e confrontato ambrisentan 2,5 mg e 5 mg con il placebo. In entrambi gli studi, ambrisentan è stato aggiunto al trattamento di base/supporto dei pazienti, il quale poteva includere un'associazione di digossina, anticoagulanti, diuretici, ossigeno e vasodilatatori (calcio-antagonisti e ACE-inibitori). I pazienti arruolati presentavano IPAH o PAH associata a malattia del tessuto connettivo (PAH-CTD). La maggior parte dei pazienti presentava sintomi di classe funzionale OMS II (38,4%) o III (55,0%). I pazienti con malattia epatica preesistente (cirrosi o valori delle aminotransferasi elevati in modo clinicamente significativo) e i pazienti che usavano un'altra terapia mirata per la PAH (ad es. prostanoidi) sono stati esclusi. I parametri emodinamici non sono stati valutati in questi studi.

L'endpoint primario definito per gli studi di fase III era il miglioramento nella capacità d'esercizio attestato da una variazione della distanza percorsa al test del cammino dei 6 minuti (6 Minute Walk Distance (6MWD)) dal basale a 12 settimane. In entrambi gli studi, il trattamento con ambrisentan ha portato ad un miglioramento significativo della 6MWD con ciascuna delle dosi di ambrisentan.

Il miglioramento della 6MWD media alla 12° settimana corretto per il placebo rispetto al basale è stato di 30,6 m (intervallo di confidenza (IC) al 95%: 2,9, 58,3; p=0,008) e 59,4 m (IC al 95%: 29,6, 89,3; p<0,001) nel gruppo ambrisentan 5 mg rispettivamente negli studi ARIES-1 e 2. Il miglioramento della 6MWD media alla 12° settimana corretto per il placebo nei pazienti del gruppo 10 mg nello studio ARIES-1 è stato di 51,4 m (IC al 95%: 26,6, 76,2; p<0,001).

È stata condotta un'analisi pre-specificata combinata degli studi di fase III (ARIES-C). Il miglioramento medio della 6MWD corretto per il placebo è stato di 44,6 m (IC al 95%: 24,3, 64,9; p<0,001) con la dose da 5 mg e di 52,5 m (IC al 95%: 28,8, 76,2; p<0,001) con la dose da 10 mg.

Nello studio ARIES-2, ambrisentan (gruppo dosi combinate) ha significativamente aumentato il tempo al peggioramento clinico della PAH rispetto al placebo (p<0,001); l'*hazard ratio* ha dimostrato una riduzione dell'80% (IC al 95%: 47%, 92%). Il parametro 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. Nel gruppo dosi combinate è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo (3,41 ± 6,96) nella scala fisica funzionale del questionario SF-36 Health

Survey rispetto al placebo ($-0,20 \pm 8,14$; $p=0,005$). Il trattamento con ambrisentan ha prodotto un miglioramento statisticamente significativo del Borg Dispnea Index (BDI) alla 12° settimana (BDI corretto per il placebo $-1,1$ (IC al 95%: $-1,8, -0,4$; $p=0,019$; gruppo dosi combinate)).

Dati a lungo termine

I pazienti arruolati negli studi ARIES-1 e 2 erano idonei 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, mentre l'esposizione massima è stata di circa 295 settimane. I principali endpoint primari di questo studio erano l'incidenza e la severità degli eventi avversi associati all'esposizione a lungo termine ad ambrisentan, inclusi i valori sierici ai test di funzionalità epatica (LFT). I risultati di sicurezza osservati con l'esposizione a lungo termine ad ambrisentan in questo studio erano generalmente in linea con quelli osservati negli studi controllati con placebo a 12 settimane.

La probabilità di sopravvivenza osservata nei soggetti trattati con ambrisentan (gruppo ambrisentan dosi combinate) a 1, 2 e 3 anni è stata rispettivamente del 93%, dell'85% e del 79%.

In uno studio in aperto (AMB222), ambrisentan è stato testato su 36 pazienti per valutare l'incidenza dell'incremento delle concentrazioni sieriche di aminotransferasi 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 registrato un valore sierico confermato di $ALT > 3 \times ULN$ che ha richiesto l'interruzione del trattamento. Durante questo periodo, il 50% dei pazienti ha evidenziato incrementi della dose di ambrisentan da 5 mg a 10 mg.

L'incidenza cumulativa delle anomalie nelle aminotransferasi sieriche $> 3 \times ULN$ in tutti gli studi di fase II e III (incluse le estensioni retrospettive in aperto) è stata pari a 17 casi su 483 soggetti per un'esposizione media di 79,5 settimane, corrispondente ad un tasso di 2,3 eventi ogni 100 anni-paziente di esposizione ad ambrisentan. Nello studio di estensione a lungo termine in aperto ARIES-E, il rischio a 2 anni di sviluppare incrementi nei valori sierici delle aminotransferasi $> 3 \times ULN$ in pazienti trattati con ambrisentan è stato del 3,9%.

Altre informazioni cliniche

In uno studio di fase II (AMB220) è stato osservato un miglioramento dei parametri emodinamici nei pazienti con PAH dopo 12 settimane ($n=29$). Il trattamento con ambrisentan ha determinato 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 dei valori della pressione sistolica e diastolica dal basale alla fine del trattamento sono state rispettivamente di 3 mm Hg e di 4,2 mm Hg. Le riduzioni medie dei valori della pressione sistolica e diastolica si sono protratte fino a 4 anni di trattamento con ambrisentan nello studio in aperto a lungo termine ARIES E.

Durante uno studio di interazione farmaco-farmaco sui volontari sani non è stato osservato alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di ambrisentan o sildenafil e l'associazione è stata ben tollerata. Il numero di pazienti trattati con ambrisentan contemporaneamente a sildenafil negli studi ARIES-E e AMB222 è stato rispettivamente di 22 (5,7%) e 17 pazienti (47%). In questi pazienti non sono stati identificati altri problemi di sicurezza.

Efficacia clinica dell'associazione con tadalafil

È stato condotto uno studio degli *outcome* di fase III, multicentrico, in doppio cieco, con braccio di confronto attivo e *event-driven* (AMB112565/AMBITION) per valutare l'efficacia dell'associazione iniziale di ambrisentan e tadalafil rispetto ad ambrisentan o tadalafil in monoterapia in 500 pazienti

affetti da PAH naive al trattamento randomizzati rispettivamente in rapporto 2:1:1. Nessun paziente ha ricevuto il solo placebo. L'analisi primaria è stata effettuata tra il gruppo di associazione e i gruppi in monoterapia raggruppati. Sono stati inoltre effettuati confronti a supporto del gruppo sottoposto a terapia di associazione 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 sperimentatori. 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 all'ingresso nello studio è stato di 22 giorni. I pazienti hanno iniziato il trattamento con ambrisentan 5 mg e tadalafil 20 mg. Salvo in caso di problemi di tollerabilità, le dosi sono state incrementate gradualmente a 40 mg di tadalafil alla settimana 4 e a 10 mg di ambrisentan alla settimana 8. La durata mediana del trattamento in doppio cieco per la terapia di associazione 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,
- risposta clinica insoddisfacente a lungo termine.

L'età media di tutti i 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 dovuta a malattie del tessuto connettivo (37%), PAH associata a farmaci e tossine (3%), cardiopatia congenita corretta semplice (2%) e HIV (2%). I pazienti in classe OMS FC II e III presentavano una 6MWD media basale di 353 metri.

Endpoint di outcome

Il trattamento con la terapia di associazione ha determinato una riduzione del rischio del 50% (*hazard ratio* [HR] 0,502; IC al 95%: 0,348, 0,724; $p=0,0002$) dell'endpoint di fallimento clinico composito fino alla 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 durante la terapia di associazione, è stato stabilito precocemente e mantenuto. L'efficacia della terapia di associazione sull'endpoint primario è risultata coerente in confronto alla monoterapia individuale e nei sottogruppi di età, origine etnica, regione geografica ed eziologia (IPAH /hPAH e PAH-CTD). L'effetto è stato significativo sia nei pazienti in classe FC II sia in quelli in classe FC III.

Figura 1

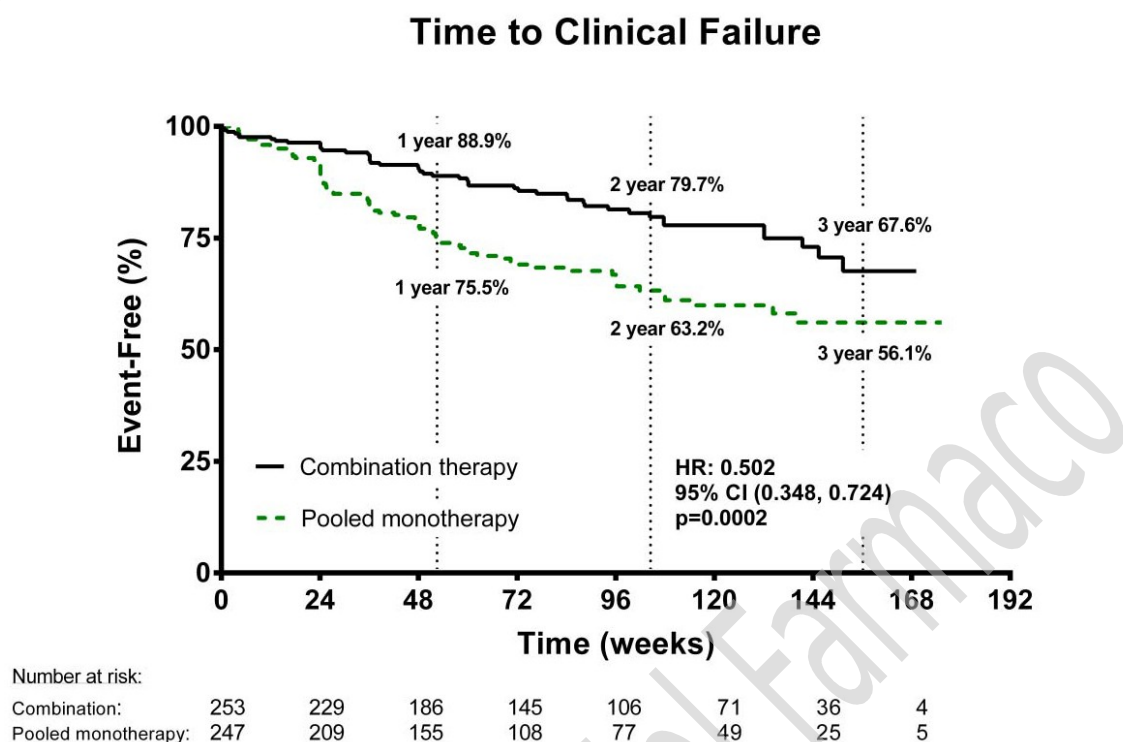


Tabella 1

	Ambrisentan + tadalafil (N=253)	Monoterapia raggruppato (N=247)	Ambrisentan in monoterapia (N=126)	Tadalafil in monoterapia (N=121)
Tempo al primo evento di fallimento clinico (aggiudicato)				
Fallimento clinico, n. (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34)	34 (28)
Hazard ratio (IC al 95%)		0,502 (0,348, 0,724)	0,477 (0,314, 0,723)	0,528 (0,338, 0,827)
Valore 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 insoddisfacente a lungo termine	17 (7%)	23 (9%)	11 (9)	12 (10)
Tempo alla prima ospedalizzazione per peggioramento della PAH (aggiudicato)				
Prima ospedalizzazione, n. (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Hazard ratio (IC al 95%)		0,372	0,323	0,442
Valore P, log-rank test		0,0002	<0,0001	0,0124

Endpoint secondari

Endpoint secondari testati:

Tabella 2

Endpoint secondari (variazione dal basale alla settimana 24)	Ambrisentan + tadalafil	Monoterapia raggruppato	Differenza e intervallo di confidenza	Valore p
NT-proBNP (riduzione %)	-67,2	-50,4	Differenza % -33,8; IC al 95%: -44,8, -20,7	p<0,0001

% di soggetti che hanno ottenuto una risposta clinica soddisfacente alla settimana 24	39	29	Odds ratio 1,56; IC al 95%: 1,05, 2,32	p=0,026
6MWD (metri, variazione mediana)	49,0	23,8	22,75 m; IC al 95% 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 presentava ipertensione polmonare secondaria (Gruppo OMS 3), che è stato tuttavia interrotto precocemente una volta stabilito che l'endpoint primario di efficacia non poteva essere raggiunto (studio ARTEMIS-IPF). Nel gruppo ambrisentan sono stati osservati 90 eventi (27%) di progressione della IPF (inclusa ospedalizzazione per cause respiratorie) o morte, contro 28 eventi (17%) nel gruppo placebo. Ambrisentan è pertanto controindicato per i pazienti con IPF con o senza ipertensione polmonare secondaria (vedere paragrafo 4.3).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Ambrisentan viene assorbito rapidamente nell'uomo. Dopo somministrazione orale, le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) di ambrisentan vengono tipicamente raggiunte dopo 1,5 ore post-dose, sia a digiuno che a stomaco pieno. La C_{max} e l'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo (AUC) aumentano proporzionalmente alla dose nel range della dose terapeutica. Lo *steady state* viene generalmente raggiunto dopo 4 giorni di dosi ripetute.

Uno studio sugli effetti del cibo nel quale ambrisentan è stato somministrato a 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 della concentrazione di picco 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 di ambrisentan con le proteine plasmatiche *in vitro* è stato, in media, del 98,8% e indipendente dalla concentrazione in un intervallo compreso tra 0,2 e 20 microgrammi/ml. Ambrisentan è principalmente legato all'albumina (96,5%) ed in minor misura alla alfa₁-glicoproteina acida.

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

Biotrasformazione

Ambrisentan è un ERA non sulfonamidico (acido propanoico).

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

I dati *in vitro* indicano che ambrisentan a 300 µM ha determinato un'inibizione inferiore al 50% di UGT1A1, UGT1A9, UGT1A6 o UGT2B7 (fino al 30%) o degli enzimi del citocromo P450 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 μM) non dovrebbe avere un effetto su UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9 o UGT2B7, né sugli enzimi del citocromo P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 o sul trasporto tramite BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3 o NTCP.

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) in base a PT e INR sono stati valutati in 20 volontari sani. Ambrisentan non ha mostrato effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica o la farmacodinamica di warfarin. In modo similare, la co-somministrazione con warfarin non ha influenzato la farmacocinetica di ambrisentan (vedere paragrafo 4.5).

L'effetto di sildenafil somministrato per 7 giorni (20 mg tre volte al giorno) sulla farmacocinetica di una singola dose di ambrisentan e gli effetti di ambrisentan somministrato per 7 giorni (10 mg al giorno) sulla farmacocinetica di una singola dose di sildenafil sono stati studiati in 19 volontari sani. Ad eccezione di un incremento del 13% della C_{max} di sildenafil dopo co-somministrazione con ambrisentan, non sono state registrate altre variazioni dei parametri farmacocinetici di sildenafil, N-desmetil-sildenafil ed ambrisentan. Questo leggero incremento nella C_{max} di sildenafil non è considerato clinicamente rilevante (vedere paragrafo 4.5).

Gli effetti di ambrisentan allo *steady state* (10 mg una volta al giorno) sulla farmacocinetica di una singola dose di tadalafil e gli effetti di tadalafil allo *steady state* (40 mg una volta al giorno) 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 influenzato la farmacocinetica di ambrisentan (vedere paragrafo 4.5).

Sono stati valutati gli effetti di dosi ripetute di ketoconazolo (400 mg una volta al giorno) sulla farmacocinetica di una singola dose di 10 mg di ambrisentan in 16 volontari sani. Le esposizioni ad ambrisentan in funzione di $AUC_{(0-\infty)}$ e C_{max} hanno registrato un aumento rispettivamente del 35% e del 20%. Questa variazione dell'esposizione non sembra essere di rilevanza clinica e pertanto ambrisentan può essere somministrato contemporaneamente a ketoconazolo.

Gli effetti di dosi ripetute di ciclosporina A (100-150 mg due volte al giorno) sulla farmacocinetica di ambrisentan allo *steady state* (5 mg al giorno) e gli effetti di dosi ripetute di ambrisentan (5 mg al giorno) sulla farmacocinetica della ciclosporina A allo *steady state* (100-150 mg due volte al giorno) sono stati studiati nei volontari sani. La C_{max} e l' $AUC(0-\tau)$ di ambrisentan hanno registrato un aumento (rispettivamente del 48% e del 121%) in presenza di dosi multiple di ciclosporina A. Sulla base di queste variazioni, la dose di ambrisentan deve essere limitata a 5 mg una volta al giorno quando somministrato contemporaneamente alla ciclosporina A (vedere paragrafo 4.2). Tuttavia, dosi multiple di ambrisentan non hanno avuto alcun effetto clinicamente rilevante sull'esposizione alla ciclosporina A e non è richiesto alcun aggiustamento della dose di ciclosporina A.

Gli effetti di dosi acute e ripetute di rifampicina (600 mg una volta al giorno) sulla farmacocinetica di ambrisentan allo *steady state* (10 mg una volta al giorno) sono stati studiati nei volontari sani. Dopo le prime dosi di rifampicina è stato osservato un incremento transitorio dell' $AUC(0-\tau)$ di ambrisentan (rispettivamente del 121% e del 116% dopo la prima e la seconda dose di rifampicina) presumibilmente dovuto a inibizione dell'OATP mediata da rifampicina. Tuttavia, dopo somministrazione di dosi multiple di rifampicina non è stato registrato alcun effetto clinicamente rilevante sull'esposizione ad ambrisentan entro l'ottavo giorno. I pazienti in terapia con ambrisentan devono essere attentamente monitorati qualora inizino il trattamento con rifampicina (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Gli effetti di dosi ripetute di ambrisentan (10 mg) sulla farmacocinetica di una singola dose di digossina sono stati valutati in 15 volontari sani. Dosi multiple di ambrisentan hanno determinato un leggero incremento dell' AUC_{0-last} e delle concentrazioni di valle della digossina, nonché un incremento della C_{max} della digossina pari al 29%. L'aumento dell'esposizione alla digossina osservato in presenza di dosi multiple di ambrisentan non è stato considerato clinicamente rilevante e non è richiesto alcun aggiustamento della dose di digossina (vedere paragrafo 4.5).

Gli effetti di ambrisentan somministrato per 12 giorni (10 mg una volta al giorno) sulla farmacocinetica di una singola dose di contraccettivo orale contenente etinilestradiolo (35 µg) e noretindrone (1 mg) sono stati studiati in volontarie sane. La C_{max} e la $AUC_{(0-\infty)}$ hanno registrato una lieve riduzione per etinilestradiolo (rispettivamente dell'8% e del 4%) e un lieve aumento per noretindrone (rispettivamente del 13% e del 14%). Queste variazioni dell'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 rivenuto 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 particolari di pazienti

Sulla base dei risultati di un'analisi farmacocinetica di popolazione su volontari sani e pazienti con PAH, la farmacocinetica di ambrisentan non è stata influenzata in modo significativo dal sesso o dall'età (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

Ambrisentan non viene sottoposto in modo significativo a metabolismo o clearance renale (escrezione). In un'analisi farmacocinetica di popolazione, la clearance della creatinina si è rivelata una covariata statisticamente significativa che influisce sulla clearance orale di ambrisentan. L'entità della diminuzione della clearance orale nei pazienti con compromissione renale moderata è modesta (20-40%) e pertanto non pare essere di alcuna rilevanza clinica. Tuttavia, occorre prestare 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) ad ambrisentan. In un'analisi farmacocinetica di popolazione, è stata osservata una riduzione della clearance orale in relazione all'aumento dei livelli di bilirubina. Tuttavia, l'entità dell'effetto della bilirubina è modesto (rispetto al paziente tipico con una bilirubina di 0,6 mg/dl, un paziente con innalzamento del valore di bilirubina di 4,5 mg/dl presenterebbe una clearance orale di ambrisentan più bassa del 30% circa). La farmacocinetica di ambrisentan non è stata studiata in pazienti con compromissione epatica (con o senza cirrosi). Pertanto, il trattamento con 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 dell'effetto farmacologico primario di classe, una singola dose eccessiva di ambrisentan (ossia un sovradosaggio) 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 e di non provocare epatotossicità conclamata.

Nei roditori, dopo somministrazione cronica ad esposizioni inferiori ai livelli terapeutici nell'uomo, sono state riscontrate infiammazione e alterazioni dell'epitelio della cavità nasale. Nei cani, dopo somministrazione cronica di dosi elevate di ambrisentan ad esposizioni 20 volte superiori a quelle osservate nei pazienti, sono state osservate lievi risposte infiammatorie.

Nella cavità nasale dei ratti trattati con ambrisentan a livelli di esposizione 3 volte superiori all'AUC clinica è stata riscontrata iperplasia dei turbinati etmoidi dell'osso nasale. Non è stata osservata iperplasia dell'osso nasale con la 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 a una risposta riconosciuta all'infiammazione nasale.

Ambrisentan, quando testato a concentrazioni elevate in cellule di mammifero *in vitro*, ha dimostrato di essere clastogenico. Non sono state osservate evidenze di effetti mutageni o genotossici di ambrisentan nei batteri né in due studi condotti *in vivo* sui roditori.

Non è stata registrata alcuna evidenza di potenziale cancerogeno negli studi a 2 anni su ratti e topi trattati per via orale. Solo alla dose più elevata è stato osservato un leggero incremento dei fibroadenomi mammari, un tumore benigno, nei ratti maschi. L'esposizione sistemica ad ambrisentan nei ratti maschi a questa dose (in base all'AUC allo *steady state*) era 6 volte più alta di quella raggiunta alla dose clinica di 10 mg/die.

Negli studi di tossicità e fertilità a dosi orali ripetute su ratti e topi maschi senza margini di sicurezza è stata osservata atrofia dei tubuli dei testicoli, occasionalmente associata ad aspermia. Le alterazioni a livello testicolare sono state considerate non completamente recuperabili durante i periodi senza trattamento. Tuttavia, negli studi di durata fino a 39 settimane condotti sui cani con un'esposizione pari a 35 volte quella osservata nell'uomo in base all'AUC non è stata osservata alcuna alterazione a livello testicolare. Nei ratti maschi non sono stati registrati effetti di ambrisentan sulla motilità degli spermatozoi a nessuna delle dosi testate (fino a 300 mg/kg/die). Una lieve (<10%) diminuzione della percentuale di spermatozoi morfologicamente normali è stata osservata a 300 mg/kg/die, ma non a 100 mg/kg/die (>9 volte l'esposizione clinica a 10 mg/die). Non è noto l'effetto di ambrisentan sulla fertilità maschile nell'uomo.

È stato dimostrato che ambrisentan è teratogeno nei ratti e nei conigli. A tutte le dosi testate sono state riscontrate anomalie della mandibola inferiore, della lingua e/o del palato. Inoltre, lo studio sui ratti ha dimostrato un incremento dell'incidenza di difetti del setto interventricolare, difetti dei vasi del tronco, anomalie della tiroide e del timo, ossificazione dell'osso basisfenoidale e 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 dalle ultime fasi della gravidanza all'allattamento ha provocato effetti avversi sul comportamento materno, ha ridotto la sopravvivenza dei neonati e ha comportato un deficit della capacità riproduttiva della prole (con osservazione autoptica di piccoli testicoli) a un'esposizione 3 volte superiore all'AUC alla dose massima raccomandata nell'uomo.

Nei ratti giovani a cui è stato somministrato ambrisentan per via orale una volta al giorno durante i giorni postnatali da 7 a 26, 36 o 62 è stata osservata una diminuzione del peso del cervello (da -3% a -8%) senza cambiamenti morfologici o neurocomportamentali dopo i sibili, l'apnea e l'ipossia. Questi effetti si sono verificati ad esposizioni pari a circa da 1,8 a 7 volte le esposizioni pediatriche umane a 10 mg (età da 9 a 15 anni), sulla base dell'AUC.

La rilevanza clinica di questi risultati sulla popolazione pediatrica non è del tutto chiara.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato

Film di rivestimento

Alcool polivinilico, parzialmente idrolizzato
Biossido di titanio (E171)
Talco
Macrogol 3350
Lecitina di soia (E322)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 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 PVC/PVdC/carta/PET/alluminio.
Blister in scatole da 10, 30, 60 e 120 compresse rivestite con film.
Blister monodose in scatole da 10x1, 30x1, 60x1 e 120x1 compresse rivestite con film.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TEVA B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Paesi Bassi

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

047049010 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 10 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Pap/Pet/Al
047049022 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Pap/Pet/Al
047049034 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Pap/Pet/Al
047049046 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 120 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Pap/Pet/Al
047049059 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 10x1 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Pvc/Pvdc/Pap/Pet/Al
047049061 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30x1 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Pvc/Pvdc/Pap/Pet/Al
047049073 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60x1 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Pvc/Pvdc/Pap/Pet/Al

047049085 - "5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 120x1 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Pvc/Pvdc/Pap/Pet/Al
047049097 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 10 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Pap/Pet/Al
047049109 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Pap/Pet/Al
047049111 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Pap/Pet/Al
047049123 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 120 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Pap/Pet/Al
047049135 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 10x1 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Pvc/Pvdc/Pap/Pet/Al
047049147 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30x1 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Pvc/Pvdc/Pap/Pet/Al
047049150 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60x1 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Pvc/Pvdc/Pap/Pet/Al
047049162 - "10 Mg Compresse Rivestite Con Film" 120x1 Compresse In Blister Divisibile Per Dose Unitaria Pvc/Pvdc/Pap/Pet/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

[Da completare a livello nazionale]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[Da completare a livello nazionale]

Agenzia Italiana del Farmaco