

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ambrisentan Mylan 5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 5 mg di ambrisentan.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa contiene circa 26 mg di lattosio e circa 10 microgrammi di Lacca Alluminio Rosso Allura AC.

Ambrisentan Mylan 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 10 mg di ambrisentan.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa contiene circa 52 mg di lattosio e circa 20 microgrammi di Lacca Alluminio Rosso Allura AC.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Ambrisentan Mylan 5 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore rosa, di forma rotonda, biconvessa, marcata con "M" su un lato e "AN" sull'altro, con diametro di circa 5,7 mm.

Ambrisentan Mylan 10 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film di colore rosa, a forma di capsula, biconvessa, marcata con "M" su un lato e "ANI" sull'altro, con lunghezza di circa 9,9 mm e larghezza di 4,8 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ambrisentan Mylan è indicato in pazienti adulti per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa (*Pulmonary Arterial Hypertension*, PAH) di classe 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

Ambrisentan Mylan 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, Ambrisentan Mylan dovrebbe essere titolato 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 ridotte in funzione della tollerabilità.

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

Ambrisentan in associazione con ciclosporina A

Negli adulti, 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

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 (>3× ULN); 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 (vedere paragrafo 5.3 in relazione ai dati disponibili su animali giovani).

Modo di somministrazione

Ambrisentan Mylan è per uso orale. 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 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)) $>3 \times$ ULN (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 con PAH in classe funzionale I della classificazione WHO

L'efficacia di ambrisentan in monoterapia non è stata determinata nei pazienti con PAH in classe IV della classificazione OMS. 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 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 $>3 \times$ ULN (vedere paragrafo 4.3).

Si raccomanda di effettuare il monitoraggio dei pazienti per i sintomi di 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 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 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. Per la maggior parte, i casi di edema periferico negli studi clinici condotti con ambrisentan sono stati di severità da lieve a moderata, nonostante l'edema 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, 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 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 ad una 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 Ambrisentan Mylan 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 stato adottato un metodo 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

Lattosio

Ambrisentan Mylan contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Lacca alluminio rosso allura AC

Ambrisentan Mylan contiene l'agente colorante Lacca Alluminio Rosso Allura AC (E129), che può causare reazioni allergiche.

Sodio

Ambrisentan Mylan contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Negli studi non clinici sia *in vitro* che *in vivo*, Ambrisentan non inibisce né induce gli enzimi di fase I e II del metabolismo dei farmaci alle concentrazioni clinicamente rilevanti, suggerendo un basso potenziale di ambrisentan nell'alterare il profilo dei farmaci che vengono metabolizzati attraverso queste vie.

Il potenziale di ambrisentan di indurre l'attività del CYP3A4 è stato valutato in volontari sani ed i risultati suggeriscono una mancanza di effetto induttivo di ambrisentan sull'isoenzima CYP3A4.

Ciclosporina A

Nei volontari sani, allo stato stazionario la co-somministrazione di ambrisentan e ciclosporina A risulta in un raddoppio dell'esposizione ad ambrisentan. Ciò può 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 viene somministrato contemporaneamente a ciclosporina A (vedere paragrafo 4.2). Dosi multiple di ambrisentan non hanno effetto sull'esposizione alla ciclosporina A e non 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 stato stazionario 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

Nei volontari sani, la co-somministrazione di ambrisentan con un inibitore della fosfodiesterasi, sildenafil o tadalafil (entrambi substrati del CYP3A4), 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 ambrisentan quando viene somministrato contemporaneamente ad altri trattamenti per la PAH (ad esempio prostanoidi e stimolatori della guanilato ciclastasi 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 ciclastasi 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 principi attivi. 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 stato stazionario 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 stato stazionario non ha evidenziato effetti sulla farmacocinetica né sull'attività anticoagulante 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 stato stazionario 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 stato stazionario 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 stato adottato un metodo 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 stato messo in correlazione con la 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 ad ambrisentan, la somministrazione cronica di ambrisentan è stata associata a 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 negli studi clinici non è stata associata ad un cambiamento nel testosterone plasmatico.

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 possono essere influenzati da ambrisentan prima di guidare o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Edema periferico (37%) e cefalea (28%) 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 con età ≥ 65 anni negli studi clinici a breve termine (vedere sezione 4.4).

Reazioni avverse gravi associate all'uso di ambrisentan includono anemia (emoglobina ridotta, ematocrito diminuito) ed epatotossicità.

Riduzione delle concentrazioni dell'emoglobina e dell'ematocrito (10%) è stata associata agli ERA, tra cui ambrisentan. La maggior parte di queste diminuzioni è stata rilevata durante le prime 4 settimane di trattamento e l'emoglobina si è generalmente stabilizzata in seguito (vedere paragrafo 4.4).

Con ambrisentan sono stati osservati alti livelli degli enzimi epatici (2%), lesioni epatiche ed epatite autoimmune (ivi compresa la riacutizzazione della malattia sottostante) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Tabella delle reazioni avverse

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10000$) e non nota (che non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Per le reazioni avverse correlate alle dosi la categoria di frequenza riflette la più alta dose di ambrisentan. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Anemia (emoglobina ridotta, ematocrito ridotto) ¹
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Reazione di ipersensibilità (ad es. angioedema, eruzione cutanea, prurito)
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea (compresa cefalea sinusale, emicrania) ² , capogiri
Patologie dell'occhio	Comune	Visione annebbiata, compromissione della visione
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Tinnito ³
	Non comune	Perdita improvvisa dell'udito ³
Patologie cardiache	Molto comune	Palpitazione
	Comune	Insufficienza cardiaca ⁴
Patologie vascolari	Molto comune	Rossore ⁵
	Comune	Ipotensione, sincope
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Dispnea ⁶ , congestione delle vie respiratorie superiori (ad es. nasale, dei seni paranasali) ⁷ , nasofaringite ⁷
	Comune	Epistassi, rinite ⁷ , sinusite ⁷
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea, diarrea, vomito ⁵
	Comune	Dolore addominale, stipsi
Patologie epatobiliari	Comune	Transaminasi epatiche aumentate
	Non comune	Danno epatico (vedere paragrafo 4.4), epatite autoimmune (vedere paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea ⁸
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Edema periferico, ritenzione di liquidi, dolore o fastidio al torace ⁵ , stanchezza
	Comune	Astenia

¹ Vedere paragrafo "Descrizione delle reazioni avverse selezionate".

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

- ³ I casi sono stati osservati solo in uno studio clinico controllato con placebo di ambrisentan in combinazione con tadalafil.
- ⁴ Molti dei casi riportati di insufficienza cardiaca erano associati a ritenzione di liquidi.
- ⁵ Le frequenze sono state osservate in uno studio clinico controllato con placebo di ambrisentan in combinazione con tadalafil. Una minore incidenza è stata osservata con ambrisentan in monoterapia.
- 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 Eruzione comprende eruzione eritematosa, eruzione generalizzata, eruzione papulare ed eruzione pruriginosa.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Emoglobina ridotta

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

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, capogiro, 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 antagonista del recettore ET_A (all'incirca 4 000 volte più selettivo per il recettore ET_A rispetto al recettore 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 può 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 i 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 e 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).

È 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 elegibili 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 $>3 \times$ ULN 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 $>3 \times$ ULN 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 $>3 \times$ ULN 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, naïve 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 $>2 \times$ ULN al basale.

Al basale, il 96% dei pazienti era naïve 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,

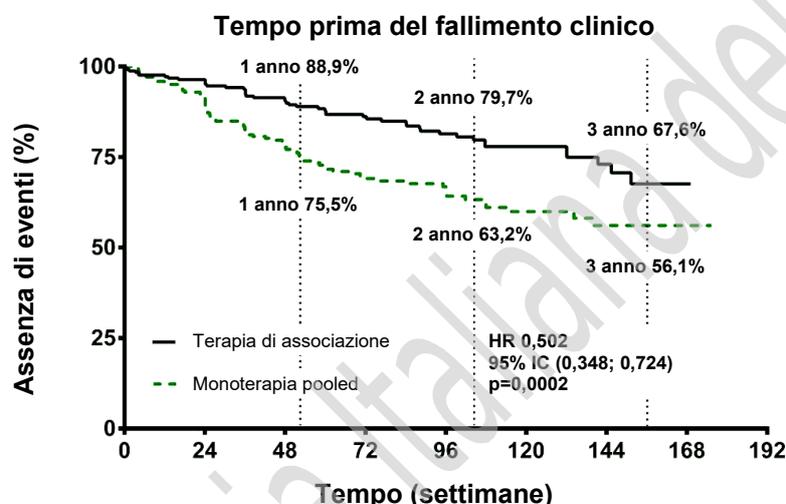
- progressione della malattia,
- insoddisfacente risposta clinica a lungo termine.

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 medicinali 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



Numero a rischio:	0	24	48	72	96	120	144	168	192
Combinazione:	253	229	186	145	106	71	36	4	
Monoterapia pooled:	247	209	155	108	77	49	25	5	

Tabella 1

	Ambrisentan + Tadalafil (N=253)	Monoterapia Pooled (N=247)	Ambrisentan in 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, n. (%)	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	22,75 m; 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).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento contenente ambrisentan nel sottogruppo della popolazione pediatrica di età inferiore a 1 anno per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

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. La 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 stato stazionario 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. insieme. 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 stato stazionario (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 stato stazionario, 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 stato stazionario 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 stato stazionario (100 – 150 mg due volte al giorno). La C_{max} e l' $AUC_{(0-\tau)}$ 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.

Gli effetti di una dose acuta e ripetuta di rifampicina (600 mg una volta al giorno) sulla farmacocinetica di ambrisentan allo stato stazionario (10 mg una volta al giorno) sono stati studiati nei volontari sani. Dopo le prime dosi di rifampicina è stato osservato un incremento transitorio nell' $AUC_{(0-\tau)}$ di ambrisentan (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 per 12 giorni di ambrisentan (10 mg una volta al giorno) 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 l' $AUC_{(0-\infty)}$ 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

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 modesta (20 – 40%) e pertanto non pare essere di rilevanza alcuna dal punto di vista clinico. Tuttavia, occorre procedere con 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 può 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 modesta (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 ($>3 \times$ ULN) (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 una overdose) può 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 stato stazionario) 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.

E' 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.

In ratti giovani trattati con ambrisentan per via orale una volta al giorno nel periodo postnatale nei giorni da 7 a 26, 36 o 62 (corrispondenti allo stadio che intercorre dall'età neonatale alla tarda adolescenza nell'essere umano), è stata osservata diminuzione nel peso del cervello (da -3% a -8%) senza cambiamenti morfologici o neuro comportamentali dopo i sibili, l'apnea e l'ipossia. Questi effetti si sono verificati a livelli di AUC pari a circa da 1,8 a 7 volte più elevati rispetto alle esposizioni pediatriche umane a 10 mg. In un altro studio, in cui sono stati trattati ratti di 5 settimane (corrispondenti ad un'età di circa 8 anni negli esseri umani), è stata osservata una diminuzione del peso del cervello solo a dosi molto alte e solo nei maschi. I dati non clinici a disposizione non consentono di comprendere la rilevanza clinica di questi risultati nei bambini di età inferiore a 8 anni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Interno della compressa

Lattosio
Cellulosa microcristallina (E460i)
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato (E570)

Film di rivestimento

Alcol polivinilico (parzialmente idrolizzato)
Titanio diossido (E171)
Macrogol
Talco (E553b)
Lacca Alluminio Rosso Allura AC (E129)
Lacca Alluminio indigotina (E132)

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

Ambrisentan Mylan 5 mg e 10 mg compresse rivestite con film

Blister in foglio di alluminio PVC/PVDC.
Confezioni di 30 compresse rivestite con film e blister da dose unitaria da 30x1 o 60x1 compresse rivestite con film.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlanda

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

Ambrisentan Mylan 5 mg compresse rivestite con film

EU/1/19/1368/001

EU/1/19/1368/002

EU/1/19/1368/005

Ambrisentan Mylan 10 mg compresse rivestite con film

EU/1/19/1368/003

EU/1/19/1368/004

EU/1/19/1368/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 giugno 2019

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ZZZZZ

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 e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

McDermott Laboratories t/a Gerard Laboratories,
35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road,
Dublin 13,
Irlanda

oppure

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1,
2900 Komárom,
Ungheria

oppure

Mylan Germany GmbH,
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d., Hoeh, Benzstrasse 1,
61352 Bad Homburg v. d. Hoehe,
Germania

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 UTILIZZO

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

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

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

**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 le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato 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 a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima dell'uso di Ambrisentan Mylan in ciascuno Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (titolare dell'AIC) deve concordare con l'Autorità Nazionale Competente il contenuto e il formato del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il titolare dell'AIC deve garantire che in ogni Stato Membro in cui Ambrisentan Mylan è commercializzato, tutti i pazienti che si prevede utilizzino Ambrisentan Mylan siano dotati del seguente materiale di istruzione:

- Scheda promemoria per il paziente

La scheda promemoria del paziente deve includere i seguenti elementi chiave:

- Ambrisentan Mylan è teratogeno negli animali
- Le gestanti non devono assumere Ambrisentan Mylan
- Le donne in età fertile devono utilizzare un mezzo contraccettivo efficace
- Sono necessari test di gravidanza mensili
- Occorre monitorare regolarmente la funzionalità epatica perché Ambrisentan Mylan può provocare danno al fegato.