

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ambrisentan Zentiva 5 mg compresse rivestite con film  
Ogni compressa contiene circa 47,50 mg di lattosio (come monoidrato), 0,14 mg di lecitina di soia e 0,022 mg di Rosso Allura AC (E129).

Ambrisentan Zentiva 10 mg compresse rivestite con film  
Ogni compressa contiene circa 95 mg di lattosio (come monoidrato), 0,21 mg di lecitina di soia e 0,405 mg di Rosso Allura AC (E129).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Ambrisentan Zentiva 5 mg compresse rivestite con film:  
Compresse rivestite con film di colore rosa pallido, di forma quadrata, convesse, con impresso "5" su un lato, lisce sull'altro con una lunghezza/larghezza nominale di circa 5,9 mm.

Ambrisentan Zentiva 10 mg compresse rivestite con film:  
Compresse rivestite con film di colore rosa, oblunghe, biconvesse, con impresso "10" su un lato, lisce sull'altro con una lunghezza nominale di circa 11,1 mm e una larghezza nominale di circa 5,6 mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ambrisentan Zentiva è indicato per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa (IPA) nei pazienti adulti nelle classi II e III della classificazione funzionale (FC) dell'OMS, ivi incluso il trattamento in combinazione (vedere paragrafo 5.1). La sua efficacia è stata dimostrata nei pazienti con IPA idiopatica (IPAI) e nell'IPA associata a malattia del tessuto connettivo.

Ambrisentan Zentiva è indicato per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa (Pulmonary Arterial Hypertension, PAH) negli adolescenti e bambini (di età compresa tra 8 e 18 anni) nelle classi II e III della classificazione funzionale dell'OMS, ivi incluso il trattamento in combinazione. La sua efficacia è stata dimostrata nei pazienti con PAH idiopatica (IPAH), familiare, congenita e nella PAH associata a malattia del tessuto connettivo (vedere paragrafo 5.1).

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata da medici esperti nel trattamento dell'IPA.

### Posologia

#### *Adulti*

##### *Ambrisentan in monoterapia*

Ambrisentan Zentiva 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 Zentiva deve essere usato alla dose aumentata a 10 mg una volta al giorno.

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

Dati limitati suggeriscono che una interruzione improvvisa di ambrisentan non è associata ad un peggioramento di rimbalzo dell'IPA.

##### *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).

##### *Pazienti pediatrici di età compresa tra 8 e 18 anni*

##### *Ambrisentan in monoterapia o in associazione ad altre terapie per la PAH*

Ambrisentan Zentiva deve essere assunto per via orale in base al regime descritto di seguito:

Peso corporeo (kg)	Dose giornaliera iniziale (mg)	Dose giornaliera successiva (mg) <sup>a</sup>
≥ 50	5	10
≥ 35 to < 50	5	7,5*
≥ 20 to < 35	2,5*	5

<sup>a</sup> = in dipendenza dalla risposta clinica e dalla tollerabilità (vedere paragrafo 5.1)

##### *Ambrisentan in combinazione con ciclosporina A*

Nei pazienti pediatrici, quando somministrato contemporaneamente a ciclosporina A, la dose di ambrisentan per i pazienti ≥50 kg deve essere limitata a 5 mg una volta al giorno o, per i pazienti da ≥20 a <50 kg, deve essere limitata a 2,5 mg\* una volta al giorno. Il paziente deve essere attentamente monitorato (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

\* Per dosi che richiedono un dosaggio di 2,5 mg o da 7,5 mg, deve essere utilizzato un altro medicinale disponibile sul mercato.

### Popolazioni speciali

#### *Pazienti anziani*

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

#### Pazienti con compromissione renale

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

#### Pazienti con compromissione epatica

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

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ambrisentan in bambini di età inferiore a 8 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

Ambrisentan Zentiva 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, alla soia, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1).
- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Donne in età fertile che non facciano uso di un metodo contraccettivo efficace (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Allattamento con latte materno (vedere paragrafo 4.6).
- Compromissione epatica severa (con o senza cirrosi) (vedere paragrafo 4.2).
- Valori basali delle aminotransferasi epatiche (aminotransferasi aspartato (AST) e/o alanina aminotransferasi (ALT)) >3xULN (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).
- Fibrosi polmonare idiopatica (IPF), con o senza ipertensione polmonare secondaria (vedere paragrafo 5.1).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

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

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

#### Funzionalità epatica

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

Si raccomanda di effettuare il monitoraggio dei pazienti per i sintomi del danno epatico e, su base mensile, delle ALT e delle AST. Si deve interrompere la terapia con ambrisentan nel caso in cui i pazienti sviluppino

un innalzamento sostenuto, inspiegato, clinicamente significativo delle ALT e/o delle AST, oppure quando l'innalzamento di ALT e/o AST sia accompagnato da segni o sintomi di danno epatico (ad esempio ittero). Nei pazienti privi di sintomi clinici di danno epatico o di ittero, dopo la risoluzione delle anomalie epatiche si può prendere in considerazione la ripresa della terapia con ambrisentan. Si raccomanda di chiedere consiglio ad un epatologo.

#### Concentrazione di emoglobina

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

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

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

#### Ritenzione di liquidi

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

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

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

#### Donne in età fertile

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

in trattamento con ambrisentan sviluppi edema polmonare acuto, si deve prendere in considerazione la possibilità di una malattia polmonare veno-occlusiva.

#### Uso concomitante di altri medicinali

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

#### Eccipienti

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

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg), cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Questo medicinale contiene lecitina di soia (vedere paragrafo 4.3). La lecitina di soia può contenere proteine di soia residue e pertanto i pazienti ipersensibili alla soia o alle arachidi non devono assumere questo medicinale.

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

### **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 alle concentrazioni clinicamente rilevanti negli studi non clinici sia *in vitro* che *in vivo*; suggerendo un basso potenziale di ambrisentan nell'alterare il profilo dei farmaci che vengono metabolizzati attraverso queste vie.

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

#### Ciclosporina A

Allo steady-state la co-somministrazione di ambrisentan e ciclosporina A risulta in un raddoppio dell'esposizione ad ambrisentan nei volontari sani. Ciò può essere imputabile all'inibizione dei trasportatori e degli enzimi metabolici coinvolti nella farmacocinetica di ambrisentan da parte della ciclosporina A. Quindi, quando somministrato contemporaneamente a ciclosporina A, la dose di ambrisentan nei pazienti adulti o pediatrici di peso corporeo  $\geq 50$  kg deve essere limitata a 5 mg una volta al giorno; nei pazienti pediatrici di peso corporeo da  $\geq 20$  a  $< 50$  kg la dose deve essere limitata a 2,5 mg una volta al giorno (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 steady state non ha determinato effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione ad ambrisentan. I pazienti in terapia con ambrisentan devono essere strettamente monitorati qualora inizino il trattamento con rifampicina (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### Inibitori della fosfodiesterasi

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

#### Altri trattamenti mirati per l'IPA

L'efficacia e la sicurezza di ambrisentan quando viene somministrato contemporaneamente ad altri trattamenti per l'IPA (ad esempio 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 specifiche tra ambrisentan e 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 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 effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di ambrisentan. Inoltre, nei pazienti, ambrisentan non ha complessivamente avuto effetti sulla dose settimanale, sul Tempo di Protrombina (PT) e sull'International Normalized Ratio (INR) di un anticoagulante tipo warfarin.

#### Ketoconazolo

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

#### Effetto di ambrisentan sui trasportatori di xenobiotici

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

Ambrisentan è un substrato per il trasporto, mediato dalla Pgp.

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

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

#### Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Donne in età fertile

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

#### Gravidanza

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

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

#### Allattamento

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

#### Fertilità maschile

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

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

Ambrisentan ha una lieve o moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Lo stato clinico del paziente ed il profilo delle reazioni avverse di ambrisentan (quali ipotensione, capogiri, astenia, affaticamento) deve essere considerato quando si valuta la capacità del paziente di eseguire compiti che richiedono giudizio, abilità motorie o cognitive (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere consapevoli di come 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 mal di testa (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  $\geq 65$  anni negli studi clinici a breve termine (vedere sezione 4.4).

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

Riduzione delle concentrazioni di emoglobina e dell'ematocrito (10%) sono state associate agli ERA, tra cui ambrisentan. La maggior parte di queste diminuzioni sono state rilevate 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 ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (che non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Per le reazioni avverse correlate alla dose 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) <sub>1</sub>
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) <sup>2</sup> , capogiri
Patologie dell'occhio	Comune	Visione annebbiata, compromissione della visione
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Tinnito <sub>3</sub>
	Non comune	Improvvisa perdita dell'udito <sub>3</sub>
Patologie cardiache	Molto comune	Palpitazioni

	Comune	Insufficienza cardiaca <sup>4</sup>
Patologie vascolari	Molto comune	Vampate <sup>5</sup>
	Comune	Ipotensione, sincope
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Dispnea <sup>6</sup> , Congestione delle vie respiratorie superiori (ad es. nasale, dei seni paranasali) <sup>7</sup> , rinosinfingite <sup>7</sup>
	Comune	Epistassi, rinite <sup>7</sup> , sinusite <sup>7</sup>
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea, diarrea, vomito <sup>5</sup>
	Comune	Dolore addominale, stipsi
Patologie epatobiliari	Comune	Aumento delle transaminasi epatiche
	Non comune	Danno epatico (vedere paragrafo 4.4), epatite autoimmune (see paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea <sup>8</sup>
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Edema periferico, Ritenzione di liquidi, Dolore o fastidio al torace <sup>5</sup> , affaticamento
	Comune	Astenia

<sup>1</sup> Vedere paragrafo “Descrizione delle reazioni avverse selezionate”.

<sup>2</sup> La frequenza della cefalea è maggiore con ambrisentan 10 mg.

<sup>3</sup> I casi sono stati osservati solo in uno studio clinico controllato con placebo di ambrisentan in combinazione con tadalafil.

<sup>4</sup> Molti dei casi riportati di insufficienza cardiaca erano associati a ritenzione di liquidi.

<sup>5</sup> 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.

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

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

<sup>8</sup> L'eruzione comprende eruzione eritematosa, eruzione generalizzata, eruzione papulare ed eruzione pruriginosa.

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

##### Diminuzione dell'emoglobina

Nel periodo successivo alla commercializzazione, sono stati riportati casi di anemia che hanno richiesto trasfusione di sangue (vedere paragrafo 4.4). La frequenza della diminuzione dei valori di emoglobina (anemia) è stata maggiore con ambrisentan 10 mg.

Trasversalmente agli studi clinici di Fase 3 controllati con placebo a 12 settimane, le concentrazioni medie di emoglobina diminuivano nei pazienti del gruppo ambrisentan ed erano osservate già dopo 4 settimane (diminuzione di 0,83 g/dL); le variazioni medie dal basale sembravano stabilizzarsi nelle 8 settimane seguenti. In un totale di 17 pazienti (6,5%) nel gruppo trattato 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.

## Popolazione pediatrica

La sicurezza di ambrisentan nei pazienti pediatrici con PAH di età compresa tra 8 e 18 anni è stata valutata in 41 pazienti in trattamento con ambrisentan 2,5 mg o 5 mg una volta al giorno (gruppo a bassa dose) o ambrisentan 2,5 mg o 5 mg una volta al giorno titolato a 5 mg, 7,5 mg, o 10 mg in base al peso corporeo (gruppo ad alta dose) da solo o in combinazione con altri medicinali per PAH per 24 settimane in uno studio in aperto di Fase 2b. La sicurezza è stata ulteriormente valutata in uno studio di estensione a lungo termine in corso in 38 dei 41 soggetti. Le reazioni avverse osservate, valutate come correlate all'ambrisentan, erano coerenti con quelle osservate in studi controllati su pazienti adulti, con cefalea (15%, 6/41 soggetti durante le 24 settimane dello studio in aperto di Fase 2b e 8%, 3/38 soggetti durante lo studio di estensione a lungo termine) e congestione nasale (8%, 3/41 soggetti durante le 24 settimane dello studio in aperto di Fase 2b) che si verificavano più comunemente.

## 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 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, capogiri, nausea e congestione nasale.

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

#### Meccanismo di azione

Ambrisentan è un ERA per somministrazione orale, che appartiene alla classe dell'acido propanoico, selettivo per il recettore dell'endotelina A (ET<sub>A</sub>). L'endotelina ha un ruolo significativo nella fisiopatologia dell'IPA.

- Ambrisentan è un ET<sub>A</sub> antagonista (all'incirca 4000 volte più selettivo per ET<sub>A</sub> rispetto a ET<sub>B</sub>).
- Ambrisentan blocca il sottotipo del recettore ET<sub>A</sub>, 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<sub>A</sub> rispetto al recettore ET<sub>B</sub> conservi la produzione mediata dal recettore ET<sub>B</sub> 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 IPA Idiopatica (IPAI) o IPA associata a malattia del tessuto connettivo (PAH-CTD). La maggioranza dei pazienti aveva sintomi di Classe funzionale OMS II (38,4%) o III (55,0%). I pazienti con malattia epatica preesistente (cirrosi o aminotransferasi elevate in modo clinicamente significativo) e pazienti che usavano altra terapia specifica

per l'IPA (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) a 12 settimane. In entrambi gli studi, il trattamento con ambrisentan ha portato ad un significativo miglioramento del 6MWD per ciascuna delle dosi di ambrisentan.

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

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

Nello studio ARIES-2, ambrisentan (gruppo dosi combinate) ha significativamente migliorato il tempo del peggioramento clinico dell'IPA 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 l'IPA e criteri precoci di uscita dallo studio predefiniti. Un miglioramento statisticamente significativo ( $3,41 \pm 6,96$ ) è stato osservato nel gruppo dosi combinate della scala fisica funzionale SF-36 Health Survey rispetto al placebo ( $-0,20 \pm 8,14$ ; p=0.005). Il trattamento con ambrisentan porta ad un significativo miglioramento nel Borg Dispnea Index (BDI) alla 12° settimana (BDI corretto per il placebo  $-1,1$  (95% CI:  $-1.8$  a  $-0.4$ ; p=0.019; gruppo dosi combinate)).

#### Dati da studi clinici a lungo termine

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

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

In uno studio in aperto (AMB222), ambrisentan è stato studiato in 36 pazienti per valutare l'incidenza dell'incremento delle concentrazioni delle aminotransferasi sieriche in pazienti che avevano precedentemente interrotto la terapia con altri ERA a causa di anomalie nelle aminotransferasi.

Durante un periodo medio di 53 settimane di trattamento con ambrisentan, nessuno dei pazienti arruolati ha avuto un valore confermato di ALT >3xULN nel plasma da richiedere l'interruzione del trattamento. Il cinquanta per cento dei pazienti ha avuto incrementi nella dose di ambrisentan da 5 mg a 10 mg durante questo periodo.

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

#### Altre informazioni cliniche

In uno studio di Fase 2 (AMB220) è stato osservato il miglioramento nei parametri emodinamici nei pazienti con IPA 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 persistiti 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 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 IPA, naive al trattamento, randomizzati 2: 1: 1, rispettivamente. Nessun paziente ha ricevuto il solo placebo. L'analisi primaria è stata fatta tra il gruppo di combinazione vs i gruppi in monoterapia raggruppati. Sono stati inoltre effettuati confronti a supporto del gruppo in terapia di combinazione rispetto ai singoli gruppi in monoterapia. I pazienti con anemia significativa, ritenzione di liquidi o malattie retiniche rare sono stati esclusi in base ai criteri degli investigatori. Sono stati inoltre esclusi i pazienti con valori di ALT e AST >2xULN al basale.

Al basale, il 96% dei pazienti era naive a qualsiasi trattamento precedente specifico per l'IPA, 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 dell'IPA,
- 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 l'IPA idiopatica o ereditaria (56%), seguita da IPA a causa di malattie del tessuto connettivo (37%), IPA associata a farmaci e tossine (3%), cardiopatia congenita corretta semplice (2%), e HIV (2%). I pazienti in classe FC II e III dell'OMS avevano una media del 6MWD al basale di 353 metri.

#### Esito degli Endpoint

Il trattamento con la terapia di combinazione ha portato alla riduzione del rischio del 50% (hazard ratio [HR] 0,502; IC 95%: 0,348-0,724; p = 0,0002) dell'endpoint fallimento clinico composito fino a visita di valutazione finale, rispetto al gruppo in monoterapia raggruppati [Figura 1 e Tabella 1].

L'effetto del trattamento è stato guidato da una riduzione del 63% delle ospedalizzazioni in terapia di combinazione, è stato stabilito precocemente e mantenuto. L'efficacia della terapia combinata sull'endpoint primario era coerente in confronto alla monoterapia individuale e in tutti i sottogruppi di età, origine etnica, regione geografica, eziologia (IPAH / hPAH e PAH-CTD). L'effetto è stato significativo sia per i pazienti nella classe FC II che in FC III.

Figura 1

### Time to Clinical Failure

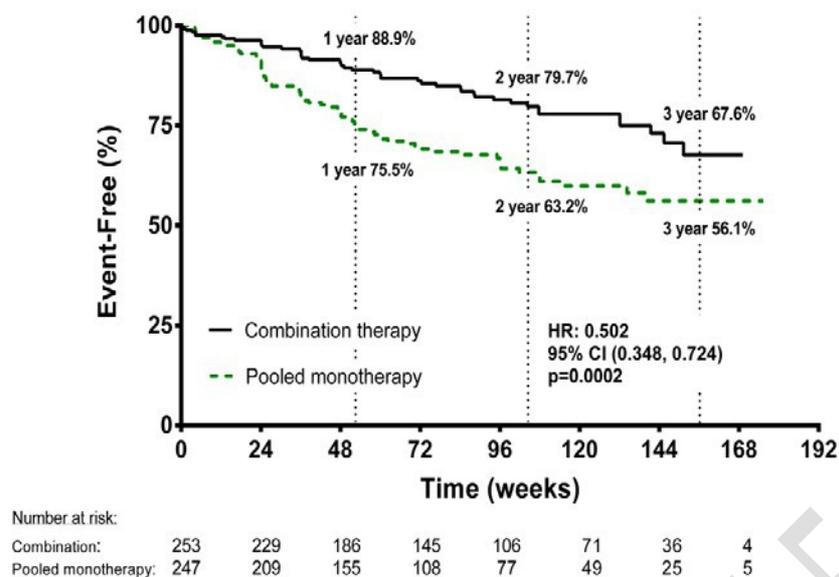


Tabella 1

	Ambrisentan + Tadalafil (N=253)	Monoterapia Pooled (N=247)	Ambrisentan monoterapia (N=126)	Tadalafil monoterapia (N=121)
<b>Tempo al primo evento di fallimento clinico (aggiudicato)</b>				
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
<b>Componente come Primo evento di Fallimento clinico (Aggiudicato)</b>				
Morte (tutte le cause)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2)	6 (5)
Ospedalizzazione per peggioramento dell'IPA	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)
<b>Tempo alla prima ospedalizzazione per peggioramento dell'IPA (Aggiudicato)</b>				
Prima ospedalizzazione, no. (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Hazard ratio (95% IC)		0,372	0,323	0,442
Valore di P, Log-rank test		0,0002	<0,0001	0,0124

### Endpoint secondari

Endpoint secondari testati:

Tabella 2

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

### Fibrosi Polmonare Idiopatica

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

### Popolazione pediatrica

#### Studio AMB112529

La sicurezza e la tollerabilità di ambrisentan una volta al giorno per 24 settimane sono state valutate in uno studio non controllato in aperto su 41 pazienti pediatrici con PAH di età compresa tra 8 e 18 anni (mediana: 13 anni). L'eziologia della PAH era idiopatica (n=26; 63%), PAH congenita persistente nonostante la riparazione chirurgica (n=11; 27%), secondaria alla malattia del tessuto connettivo (n=1; 2%) o familiare (n=3; 7,3%). Tra gli 11 soggetti con cardiopatia congenita, 9 avevano difetti del setto ventricolare, 2 avevano difetti del setto atriale e 1 aveva un dotto pervio persistente. I pazienti erano nella classe funzionale II dell'OMS (n=32; 78%) o classe III (n=9; 22%) all'inizio del trattamento di studio. All'ingresso nello studio, i pazienti sono stati trattati con medicinali per PAH (più frequentemente PDE5i in monoterapia [n=18; 44%], terapie di combinazione di PDE5i con prostanoidi [n=8; 20%]) o monoterapia con prostanoidi [n=1; 2%], e hanno continuato il proprio trattamento per la PAH durante lo studio. I pazienti sono stati divisi in due gruppi di dosaggio: ambrisentan 2,5 mg o 5 mg una volta al giorno (dose bassa, n=21) e ambrisentan 2,5 mg o 5 mg una volta al giorno, titolato a 5 mg, 7,5 mg o 10 mg in base al peso corporeo (dose alta, n=20). Un totale di 20 pazienti di entrambi i gruppi di dosaggio sono stati titolati a 2 settimane in base alla risposta clinica e alla tollerabilità; 37 pazienti hanno completato lo studio; 4 pazienti si sono ritirati dallo studio. Non si è osservato alcun trend correlato alla dose nell'effetto dell'ambrisentan sul principale esito di efficacia della capacità di esercizio (6MWD). La variazione media rispetto al basale alla settimana 24 in 6MWD per i pazienti nei gruppi a bassa e alta dose con una misurazione al basale e a 24 settimane è stata di +55,14 m (95% CI: 4,3 da 2 a 105,95) in 18 pazienti e +26,25 m (95% CI: da 4,59 a 57,09) in 18 pazienti, rispettivamente. La variazione media rispetto al basale alla settimana 24 in 6MWD per i 36 pazienti totali (entrambe le dosi messe insieme) è stata di +40,69 m (95% CI: da 12,08 a 69,31). Questi risultati sono stati coerenti con quelli osservati negli adulti. Alla settimana 24, rispettivamente il 95% e il 100% dei pazienti dei gruppi a bassa e alta dose sono rimasti stabili (classe funzionale invariata o

migliorata). La stima dei sopravvissuti senza eventi in base alla curva di Kaplan-Meier per il peggioramento della PAH (morte [tutte le cause], trapianto polmonare o ricovero ospedaliero per peggioramento della PAH o deterioramento correlato alla PAH) a 24 settimane è stato rispettivamente dell'86% e dell'85% nei gruppi a bassa e alta dose. L'emodinamica è stata misurata in 5 pazienti (gruppo a bassa dose). L'aumento medio rispetto al basale nell'indice cardiaco è stato di +0,94 L/min/m<sup>2</sup>, la diminuzione media della pressione arteriosa polmonare media è stata di -2,2 mmHg e la diminuzione media della PVR è stata di -277 dyn s/cm<sup>5</sup> (-3,46 mmHg/L/min). Nei pazienti pediatrici con PAH che hanno ricevuto ambrisentan per 24 settimane, la diminuzione media geometrica dal basale in NT-pro-BNP è stata del 31% nel gruppo a bassa dose (2,5 e 5 mg) e del 28% nel gruppo ad alta dose (5, 7,5 e 10 mg).

#### Studio AMB112588

I dati a lungo termine sono stati generati da 38 dei 41 pazienti che sono stati trattati con ambrisentan nello studio randomizzato di 24 settimane. La durata media dell'esposizione al trattamento con ambrisentan è stata di 3,4 ± 1,8 anni (fino a 6,4 anni), con il 63% dei pazienti trattati per almeno 3 anni e il 42% per almeno 4 anni. I pazienti potevano ricevere un trattamento aggiuntivo di PAH come richiesto nell'estensione in aperto. Alla maggior parte dei pazienti è stata diagnosticata una PAH idiopatica o ereditaria (68%). Complessivamente, il 46% dei pazienti è rimasto nella classe funzionale dell'OMS II. Le stime di Kaplan-Meier sulla sopravvivenza erano rispettivamente del 94,42% e del 90,64% a 3 e 4 anni dall'inizio del trattamento. Allo stesso tempo, il 77,09% e il 73,24% dei pazienti sono rimasti liberi dal peggioramento della PAH, dove il peggioramento è stato definito come morte (tutte le cause), inserimento in lista per trapianto polmonare o settotomia atriale, o deterioramento della PAH che ha portato al ricovero ospedaliero, modifica della dose di ambrisentan, aggiunta o modifica della dose di un agente terapeutico esistente specifico per la PAH, aumento della classe funzionale dell'OMS; diminuzione di 6MWD o segni/sintomi di insufficienza cardiaca laterale destra.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

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

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

### Distribuzione

Ambrisentan ha un legame con le proteine plasmatiche molto forte. Il legame con le proteine plasmatiche di ambrisentan *in vitro* è stato, in media, del 98,8% e indipendente dalla concentrazione in un intervallo compreso tra 0,2 - 20 microgrammi/ml. Ambrisentan è principalmente legato all'albumina (96,5%) ed in minor misura alla glicoproteina acida alfa<sub>1</sub>.

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

### Biotrasformazione

Ambrisentan è un ERA non sulfonamidico (acido propanoico).

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

plasma (all'incirca il 4% imputabili al progenitore ambrisentan), non ci si attende che il 4-idrossimetil ambrisentan contribuisca all'attività farmacologica di ambrisentan.

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

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

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

Gli effetti di ambrisentan (10 mg una volta al giorno), allo steady state, sulla farmacocinetica di una singola dose di tadalafil, e gli effetti di tadalafil (40 mg una volta al giorno), allo steady state, sulla farmacocinetica di una singola dose di ambrisentan, sono stati studiati in 23 volontari sani.

Ambrisentan non ha mostrato effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di tadalafil. In modo simile, la co-somministrazione con tadalafil non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di ambrisentan (vedere paragrafo 4.5).

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

Sono stati studiati nei volontari sani gli effetti di una dose ripetuta di ciclosporina A (100-150 mg due volte al giorno) sulla farmacocinetica allo steady-state di ambrisentan (5 mg al giorno), e gli effetti di una dose ripetuta di ambrisentan (5 mg al giorno) sulla farmacocinetica della ciclosporina A allo steady-state (100-150 mg due volte al giorno). La  $C_{max}$  e l' $AUC_{(0-t)}$  di ambrisentan aumentano (del 48% e del 121%, rispettivamente) in presenza di dosi multiple di ciclosporina A. quando somministrato contemporaneamente a ciclosporina A, la dose di ambrisentan deve essere limitata a 5 mg una volta al giorno nei pazienti adulti o pediatrici di peso corporeo  $\geq 50$  kg; la dose deve essere limitata a 2,5 mg una volta al giorno per i pazienti pediatrici di peso corporeo da  $\geq 20$  a  $< 50$  kg (vedere paragrafo 4.2). Tuttavia, dosi multiple di ambrisentan non hanno effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a ciclosporina A, e non è richiesto alcun aggiustamento della dose di ciclosporina A.

Sono stati studiati nei volontari sani gli effetti di una dose acuta e ripetuta di rifampicina (600 mg una volta al giorno) sulla farmacocinetica di ambrisentan allo steady state (10 mg una volta al giorno).

Dopo le prime dosi di rifampicina è stato osservato un incremento transitorio nell' $AUC$  di ambrisentan ( $0-t$ ) (121% e 116% dopo la prima e la seconda dose di rifampicina, rispettivamente), presumibilmente dovuto a inibizione dell'OATP mediata da rifampicina. Tuttavia, dopo somministrazione di dosi multiple di rifampicina non si è verificato alcun effetto clinicamente rilevante sull'esposizione ad ambrisentan a partire dall'ottavo giorno. I pazienti in terapia con ambrisentan devono essere strettamente monitorati qualora inizino il trattamento con rifampicina (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

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

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

### Eliminazione

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

### Popolazioni speciali di pazienti

#### *Popolazione adulta (genere, età)*

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

#### *Popolazione pediatrica*

Nella popolazione pediatrica sono disponibili dati limitati di farmacocinetica. La farmacocinetica è stata studiata in soggetti pediatrici di età compresa tra 8 e 18 anni in uno studio clinico (AMB112529).

La farmacocinetica di ambrisentan dopo somministrazione orale in soggetti di età compresa tra 8 e 18 anni con PAH era ampiamente coerente con la farmacocinetica negli adulti dopo aver considerato il peso corporeo. Il modello derivato da esposizioni pediatriche allo steady state ( $AUC_{ss}$ ) per le basse dosi e le dosi elevate per tutti i gruppi di peso corporeo si trovavano rispettivamente all'interno del 5° e 95° percentile del dato storico di esposizione degli adulti a dosi basse (5 mg) o alte (10 mg).

#### *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 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 modesto (in confronto al paziente tipico con una bilirubina di 0,6 mg/dl, un paziente con innalzamento della bilirubina di 4,5 mg/dl avrebbe una clearance orale di ambrisentan più bassa di circa il 30%). Le farmacocinetiche di ambrisentan non sono state studiate in pazienti affetti da compromissione epatica (con o senza cirrosi). Pertanto ambrisentan non deve essere iniziato in pazienti con compromissione epatica severa, oppure con valori delle aminotransferasi epatiche significativamente elevati dal punto di vista clinico ( $>3 \times ULN$ ) (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 un'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 steady-state) era 6 volte più alta di quella raggiunta alla dose clinica di 10 mg/die.

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

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

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

In ratti giovani ambrisentan somministrato per via orale una volta al giorno durante i giorni da 7 a 26, 36 o 62 dopo la nascita (che corrispondono allo stadio da età neonatale a tarda adolescenza nell'uomo) è stata osservata diminuzione nel 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 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 i ratti di 5 settimane (che corrispondono ad un'età di circa 8 anni negli umani) sono stati trattati, 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

### Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina (E460)

Lattosio monoidrato

Croscarmellosa sodica (E468)

Magnesio stearato (E572)

### Rivestimento della compressa:

Alcol polivinilico (E1203)

Titanio diossido (E171)

Macrogol MW 3350 / Glicole polietilenico (E1521)

Talco (E553b)

Rosso Allura AC (E129)

Lecitina (soia) (E322)

## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

## 6.3 Periodo di validità

3 anni.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister bianchi in PVC/PVDC/alluminio:

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura speciale di conservazione. Conservare nella confezione originale in blister per proteggere il medicinale dalla luce.

Blister trasparenti in PVC/PE/PVDC/alluminio:

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura speciale di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister bianchi in PVC/PVDC/alluminio e/o blister trasparenti in PVC/PE/PVDC/alluminio.

Confezione: scatole di cartone contenenti 10, 30 compresse rivestite con film in blister o 10x1, 30x1 compresse rivestite con film in blister monodose.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con i requisiti locali.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva Italia S.r.l.

Via P. Paleocapa, 7

20121 Milano

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

049229014 - "5mg Compresse Rivestite Con Film", 10 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

049229026 - "5mg Compresse Rivestite Con Film", 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al

049229038 - "5mg Compresse Rivestite Con Film", 10x1 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al divisibile per dose unitaria

049229040 - "5mg Compresse Rivestite Con Film", 30x1 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al divisibile per dose unitaria  
049229053 - "5mg Compresse Rivestite Con Film", 10 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al  
049229065 - "5mg Compresse Rivestite Con Film", 30 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al  
049229077 - "5mg Compresse Rivestite Con Film", 10x1 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al divisibile per dose unitaria  
049229089 - "5mg Compresse Rivestite Con Film", 30x1 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al divisibile per dose unitaria  
049229091 - "10mg Compresse Rivestite Con Film", 10 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
049229103 - "10mg Compresse Rivestite Con Film", 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al  
049229115 - "10mg Compresse Rivestite Con Film", 10x1 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al divisibile per dose unitaria  
049229127 - "10mg Compresse Rivestite Con Film", 30x1 Compresse In Blister Pvc/Pvdc/Al divisibile per dose unitaria  
049229139 - "10mg Compresse Rivestite Con Film", 10 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al  
049229141 - "10mg Compresse Rivestite Con Film", 30 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al  
049229154 - "10mg Compresse Rivestite Con Film", 10x1 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al divisibile per dose unitaria  
049229166 - "10mg Compresse Rivestite Con Film", 30x1 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al divisibile per dose unitaria

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 21 Giugno 2021

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**