

Spazio riservato al timbro che
indica l'approvazione del testo

Ambrisentan Devatis

Composizione

Principi attivi

Ambrisentan

Sostanze ausiliarie

Compressa rivestita con film da 5 mg: ogni compressa contiene 67,2 mg di lattosio (come monoidrato), cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica (E468) (0,187 mg di sodio), magnesio stearato;

rivestimento: alcool polivinilico, talco, titanio diossido (E171), macrogol 3350, lecitina di soia e 0,0423 mg di rosso allura AC (E129).

Compressa rivestita con film da 10 mg: ogni compressa contiene 134,4 mg di lattosio (come monoidrato), cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica (E468) (0,374 mg di sodio), magnesio stearato;

rivestimento: alcool polivinilico, talco, titanio diossido (E171), macrogol 3350, lecitina di soia e 0,354 mg di rosso allura AC (E129).

Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità

Compresse rivestite con film da 5 mg e 10 mg di ambrisentan.

Indicazioni/possibilità d'impiego

Ambrisentan Devatis è indicato per migliorare i sintomi dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH, *Pulmonary Arterial Hypertension*) in pazienti adulti delle classi funzionali OMS II e III (cfr. "Proprietà/effetti"). La sua efficacia è stata dimostrata nella PAH idiopatica (IPAH) e nella PAH associata a una malattia del tessuto connettivo.

Posologia/impiego

La terapia deve essere avviata solo da un medico con esperienza nel trattamento della PAH.

Ambrisentan Devatis è efficace in monoterapia o in associazione al tadalafil. Per l'associazione al tadalafil vedere "Proprietà/effetti, Efficacia clinica".

Informazione professionale dei medicinali per uso umano

Ambrisentan Devatis deve essere assunto per via orale alla dose di 5 mg una volta al giorno con o senza cibo. La compressa deve essere deglutita intera e non deve essere divisa, frantumata o masticata. Se 5 mg una volta al giorno sono tollerati, e a seconda della risposta clinica, si può prendere in considerazione l'aumento della dose a 10 mg una volta al giorno.

Nell'uso in associazione al tadalafil il trattamento viene avviato con 5 mg di ambrisentan e 20 mg di tadalafil. In funzione della tollerabilità, la dose di tadalafil deve essere aumentata a 40 mg dopo 4 settimane e la dose di ambrisentan a 10 mg dopo 8 settimane.

Istruzioni posologiche speciali

Uso con ciclosporina A

In caso di uso in associazione a ciclosporina A, la dose di ambrisentan deve essere limitata a 5 mg una volta al giorno e il paziente deve essere attentamente monitorato (cfr. "Interazioni").

Bambini e adolescenti

Sull'uso di Ambrisentan Devatis in pazienti di età inferiore ai 18 anni non sono disponibili dati, pertanto l'utilizzo in questa fascia di età non è raccomandato.

Inoltre, studi sugli animali hanno evidenziato un rischio di diminuzione del peso encefalico; la rilevanza clinica di questo risultato non è nota, ma può essere considerato un rischio potenziale più alto per i bambini di età inferiore ai 4 anni (cfr. "Dati preclinici").

Pazienti anziani

Nei pazienti di età superiore a 65 anni non sono necessari aggiustamenti della dose (cfr. "Farmacocinetica").

Pazienti con disturbi della funzionalità renale

Non sono stati eseguiti studi su Ambrisentan Devatis in pazienti con compromissione della funzionalità renale. Ambrisentan Devatis non è soggetto a un metabolismo renale significativo o a clearance (escrezione) renale, pertanto probabilmente non è necessario aggiustare la dose nei pazienti con compromissione della funzionalità renale (cfr. "Avvertenze e misure precauzionali" e "Farmacocinetica"). Tuttavia, nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina <30 ml/min) la terapia deve essere avviata solo con cautela, prestando particolare attenzione se si aumenta la dose di Ambrisentan Devatis a 10 mg.

Pazienti con disturbi della funzionalità epatica

Ambrisentan Devatis non è stato studiato specificamente in persone con grave compromissione della funzionalità epatica o con aumenti clinicamente significativi delle transaminasi epatiche. Poiché la metabolizzazione dell'ambrisentan avviene principalmente tramite glucuronidazione e ossidazione con successiva eliminazione biliare, ci si può attendere che l'esposizione (C_{max} e AUC) all'ambrisentan sia maggiore nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica. Pertanto,

nei pazienti con compromissione grave della funzionalità epatica o con aumenti clinicamente significativi delle transaminasi epatiche (>3 volte il limite superiore della norma) non si deve avviare una terapia con ambrisentan (cfr. "Avvertenze e misure precauzionali" e "Farmacocinetica").

Controindicazioni

- Ipersensibilità all'ambrisentan o a una delle sostanze ausiliarie.
- Gravidanza (cfr. «Gravidanza/allattamento»).
- Grave compromissione della funzionalità epatica (con o senza cirrosi).
- Valori al basale delle transaminasi epatiche (aspartato aminotransferasi [AST] e/o alanina aminotransferasi [ALT]) che superano di più di tre volte il valore superiore dell'intervallo di norma (>3 volte il limite superiore della norma).
- Fibrosi polmonare idiopatica con o senza ipertensione polmonare secondaria.

Avvertenze e misure precauzionali

Disturbi della funzionalità epatica

Nel trattamento con antagonisti dei recettori dell'endotelina (ERA) sono stati osservati valori aumentati degli enzimi epatici (cfr. «Proprietà/effetti, Farmacodinamica»). Pertanto, prima di avviare il trattamento con Ambrisentan Devatis bisogna valutare la funzionalità epatica (aminotransferasi) e, se clinicamente indicato, monitorarla.

Se il valore dell'alanina aminotransferasi (ALT) o dell'aspartato aminotransferasi (AST) supera di più di tre volte il limite superiore dell'intervallo di norma, non si deve avviare una terapia con Ambrisentan Devatis (cfr. "Controindicazioni").

Nei pazienti con insufficienza ventricolare destra clinicamente rilevante, patologia epatica pregressa, anamnesi positiva per aumento delle aminotransferasi indotto da medicinali, o in terapia con medicinali che aumentano le aminotransferasi, il rischio di un aumento delle aminotransferasi durante il trattamento con ambrisentan è maggiore. In questi pazienti le aminotransferasi devono essere controllate periodicamente.

Se nel paziente si sviluppa un aumento clinicamente significativo dei livelli di aminotransferasi o se un aumento dei livelli di aminotransferasi è accompagnato da segni e sintomi di un danno epatico (p. es. ittero), la terapia con Ambrisentan Devatis deve essere sospesa. Nei pazienti senza sintomi clinici di un danno epatico si può valutare se riprendere il trattamento con Ambrisentan Devatis dopo la risoluzione delle anomalie degli enzimi epatici.

È noto che nei pazienti con PAH possono insorgere danni epatici ed epatite autoimmune.

Nell'IPAH vengono spesso trovati autoanticorpi. In relazione alla terapia con ambrisentan sono stati notificati casi di epatite autoimmune, incluse possibili esacerbazioni di un'epatite autoimmune

preesistente, e danni epatici. Tuttavia, il coinvolgimento dell'ambrisentan in questi eventi non è stato chiarito.

Pertanto è richiesta cautela e i pazienti che assumono ambrisentan in monoterapia, o in terapia combinata con altri medicinali associati a danni epatici, devono essere sottoposti a controlli clinici periodici per eventuali danni epatici. Prima di avviare una terapia con ambrisentan si deve ottimizzare la gestione di un'epatite autoimmune preesistente. Nel caso in cui il paziente sviluppi segni di epatite o soffra dell'esacerbazione di un'epatite autoimmune preesistente, ambrisentan deve essere sospeso immediatamente.

Altri ERA sono associati a valori aumentati delle aminotransferasi (AST, ALT), epatotossicità e casi di insufficienza epatica (cfr. "Effetti indesiderati").

Nei pazienti che dopo l'avvio di una terapia con ambrisentan sviluppano un disturbo della funzionalità epatica si deve ricercare con attenzione la causa del danno epatico. Ambrisentan deve essere sospeso se

- le aminotransferasi aumentano a valori superiori a 5 volte il limite superiore della norma o
- tali aumenti sono accompagnati da valori di bilirubina più alti del doppio del limite superiore della norma o
- sono accompagnati da segni o sintomi di un disturbo della funzionalità epatica e sono escluse altre cause.

Alterazioni ematologiche

L'ambrisentan è stato associato a diminuzioni della concentrazione di emoglobina e dell'ematocrito. In alcuni casi ciò ha condotto ad anemia, che a volte ha reso necessaria la trasfusione di sangue. Negli studi clinici le diminuzioni della concentrazione di emoglobina e dell'ematocrito sono state osservate nelle prime settimane di trattamento. Di norma, in seguito i valori si sono stabilizzati. Negli studi controllati con placebo, la diminuzione media di emoglobina dal basale alla fine del trattamento nei pazienti in terapia con ambrisentan è stata di 0,8 g/dl in un periodo di 12 settimane (cfr "Effetti indesiderati", "Efficacia clinica"). La diminuzione media della concentrazione di emoglobina rispetto al basale (da 0,9 a 1,2 g/dl) è persistita per 4 anni nella fase di estensione in aperto degli studi pivotal di fase III.

L'avvio di un trattamento con Ambrisentan Devatis non è raccomandato nei pazienti con un'anemia clinicamente significativa. Durante il trattamento con Ambrisentan Devatis si raccomanda di misurare i valori di emoglobina e/o ematocrito dopo un mese dall'avvio della terapia e in seguito periodicamente in base alla pratica clinica consueta. Se si osserva una diminuzione clinicamente significativa dei valori di emoglobina e/o ematocrito, per la quale sono state escluse altre cause, si deve prendere in considerazione una riduzione della dose o la sospensione del trattamento.

Con la somministrazione combinata di ambrisentan e tadalafil si è verificato un aumento dell'anemia in confronto alle rispettive monoterapie; nella somministrazione di ambrisentan in associazione a tadalafil l'incidenza di anemia è stata del 15%, contro un'incidenza di anemia del 7% e dell'11% rispettivamente con ambrisentan in monoterapia e tadalafil in monoterapia.

Ritenzione di liquidi

Nella terapia con antagonisti dei recettori dell'endotelina (ERA), ambrisentan incluso, sono stati osservati edemi periferici. Gli edemi periferici potrebbero anche essere una conseguenza clinica della PAH. Nell'analisi combinata degli studi pivotal di breve termine, la frequenza con il placebo o con 5 mg e 10 mg nel gruppo dei pazienti ≥ 65 anni è stata del 4%, 33% e 42%, e nel gruppo dei pazienti sotto i 65 anni del 13%, 14% e 26%.

In studi clinici a breve termine l'edema periferico è stato osservato più comunemente nella terapia con ambrisentan da 10 mg (28% con 10 mg, rispetto a 19% con 5 mg e 11% con placebo) (cfr. "Effetti indesiderati").

Dopo l'immissione sul mercato sono stati notificati casi di ritenzione di liquidi nelle prime settimane dopo l'avvio della terapia con ambrisentan. In alcuni dei pazienti colpiti si è reso necessario intervenire con un diuretico o con l'ospedalizzazione per regolare l'equilibrio idrico o a causa di un'insufficienza cardiaca scompensata. Se i pazienti hanno un sovraccarico di volume preesistente, questo deve essere trattato come clinicamente opportuno prima di avviare una terapia con ambrisentan.

In caso di una ritenzione di liquidi clinicamente rilevante, con o senza aumento ponderale, si devono effettuare accertamenti approfonditi per determinarne la causa (p. es. ambrisentan o insufficienza cardiaca) e stabilire se si debba avviare una terapia specifica o interrompere il trattamento con ambrisentan.

Con la somministrazione combinata di ambrisentan e tadalafil si è verificato un aumento degli edemi in confronto alle rispettive monoterapie; nella somministrazione di ambrisentan in associazione a tadalafil l'incidenza di edemi è stata del 45%, contro un'incidenza di edema periferico del 38% e del 28% rispettivamente con ambrisentan in monoterapia e tadalafil in monoterapia. Gli edemi sono comparsi più comunemente entro il primo mese di trattamento.

Malattia polmonare veno-occlusiva

Nei pazienti con malattia polmonare veno-occlusiva sono stati riferiti casi di edema polmonare dopo l'uso di sostanze vasodilatatrici come gli antagonisti dei recettori dell'endotelina.

Qualora i pazienti sviluppino edema polmonare acuto in corso di terapia con ambrisentan, si deve prendere in considerazione la possibilità di una malattia polmonare veno-occlusiva.

Fibrosi polmonare idiopatica

L'ambrisentan non è omologato per il trattamento della fibrosi polmonare idiopatica (IPF, *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*) ed è controindicato nei pazienti con IPF con o senza ipertensione polmonare secondaria (cfr. "Proprietà/effetti", capitolo "Efficacia clinica").

Sostanze ausiliarie

Ambrisentan Devatis contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicamento.

Ambrisentan Devatis contiene il colorante azoico rosso allura AC (E129), che può causare reazioni allergiche.

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

Interazioni

L'ambrisentan viene metabolizzato principalmente per glucuronidazione (UGT1A9S, UGT2B7S, UGT1A3S) ed è soggetto in minor misura anche a degradazione ossidativa, principalmente a opera del CYP3A4 e, in minor grado, del CYP2C19 e del CYP3A5. È anche un substrato debole della glicoproteina P (P-gp).

Dati *in vitro* indicano che, fino a concentrazioni di 300 µM, l'ambrisentan non esplica un'inibizione significativa di UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 o degli enzimi 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 del citocromo P450. Inoltre, studi *in vitro* su linee cellulari trasfettate con i geni di trasportatori umani hanno evidenziato che, fino a concentrazioni di 100 µM, l'ambrisentan non inibisce P-gp, BCRP, MRP2 o BSEP. In queste linee cellulari l'ambrisentan ha esplicito una debole inibizione *in vitro* di OATP1B1, OATP1B3 e del co-trasportatore del sodio taurocolato (NTCP) con valori di IC50 rispettivamente di 47 µM, 45 µM e ca. 100 µM. Invece gli studi *in vitro* su epatociti di ratto e umani non hanno evidenziato alcuna inibizione di NTCP, OATP, BSEP e MRP2 da parte dell'ambrisentan. Inoltre l'ambrisentan non ha determinato alcuna induzione dell'espressione delle proteine MRP2, P-gp o BSEP negli epatociti di ratto. Nel loro insieme, i dati *in vitro* suggeriscono che, a concentrazioni clinicamente rilevanti, l'ambrisentan non dovrebbe avere effetti su UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 né sugli enzimi 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 del citocromo P450 né sul trasporto via BSEP, BCRP, P-gp, MRP2, OATP1B1/3 o NTCP.

La somministrazione concomitante ripetuta di ambrisentan e ciclosporina A (un inibitore di P-gp e OATP) in soggetti sani ha determinato un aumento di 2 volte dell'esposizione all'ambrisentan. Per questo motivo la dose di ambrisentan deve essere limitata a 5 mg in caso di utilizzo in combinazione con ciclosporina A (cfr. "Posologia/impiego"). Non è stato osservato un effetto clinicamente rilevante dell'ambrisentan sull'esposizione alla ciclosporina A.

Informazione professionale dei medicinali per uso umano

La somministrazione concomitante di ambrisentan e rifampicina (inibitore dell'OATP, potente induttore di CYP3A e 2C19, nonché induttore di P-gp e UGT) nei soggetti sani era inizialmente associata a un aumento (di circa 2 volte) transitorio dell'esposizione all'ambrisentan. Tuttavia, allo stato stazionario (giorno 7 della somministrazione concomitante) la rifampicina non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sull'esposizione all'ambrisentan. Non è necessario aggiustare la dose di ambrisentan in caso di somministrazione concomitante con rifampicina, ma all'inizio della terapia con rifampicina i pazienti devono essere tenuti sotto stretto controllo.

L'efficacia e la sicurezza dell'ambrisentan nella somministrazione concomitante con altre terapie della PAH non sono state espressamente indagate, a eccezione del tadalafil, in studi clinici controllati su pazienti con PAH (cfr. "Proprietà/effetti, Efficacia clinica in associazione al tadalafil").

La somministrazione concomitante di ambrisentan e sildenafil o tadalafil (entrambi substrati del CYP3A4) in volontari sani non ha avuto alcun effetto significativo sulla farmacocinetica dell'ambrisentan o su quella dell'inibitore della fosfodiesterasi.

La somministrazione di ketoconazolo (un potente inibitore del CYP3A4) allo stato stazionario non ha determinato un aumento clinicamente rilevante dell'esposizione all'ambrisentan (aumento della media geometrica di C_{max} e $AUC_{0-\infty}$ rispettivamente del 20,0% e 35,3%). In base ai risultati di questo studio, in caso di somministrazione concomitante con inibitori del CYP3A non è necessario alcun aggiustamento della dose di ambrisentan.

In uno studio con soggetti sani, l'ambrisentan non ha modificato né la farmacocinetica allo stato stazionario né l'azione anticoagulante del warfarin. Neanche il warfarin ha avuto un influsso clinicamente rilevante sulla farmacocinetica dell'ambrisentan. Inoltre, nei pazienti l'ambrisentan non ha avuto effetti sulla dose settimanale di anticoagulanti tipo warfarin, sul tempo di protrombina (PT) o sul valore INR (International Normalized Ratio).

Negli studi clinici in pazienti con PAH la farmacocinetica dell'ambrisentan dopo la somministrazione concomitante di ambrisentan e omeprazolo (un inibitore del CYP2C19) non è stata significativamente modificata.

In uno studio clinico con soggetti sani, la somministrazione ripetuta di 10 mg di ambrisentan una volta al giorno non ha avuto alcun influsso clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di una dose singola di etinilestradiolo e noretisterone, componenti di un contraccettivo orale combinato. Sulla base di questo studio di farmacocinetica non ci si attende che l'ambrisentan modifichi in modo significativo l'esposizione ai contraccettivi contenenti estrogeni e progestinici.

In vitro l'ambrisentan non ha alcun effetto inibitorio sull'efflusso della digossina mediato dalla glicoproteina P (P-gp) e in soggetti sani la somministrazione ripetuta di ambrisentan non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di una dose singola di digossina (aumento della media geometrica di C_{max} e $AUC_{0-\infty}$ rispettivamente del 28,5% e del 9,3%).

Gravidanza, allattamento

Fertilità

Negli animali maschi è stato osservato lo sviluppo di atrofia dei tubuli seminiferi. L'effetto sulla fertilità negli uomini non è noto (cfr. «Efficacia clinica», «Dati preclinici»).

Gravidanza

Negli studi sul ratto e sul coniglio è stata riportata un'incidenza aumentata di malformazioni e anomalie fetali in seguito alla somministrazione di ERA, tra cui ambrisentan, durante la gestazione. L'uso di Ambrisentan Devatis in gravidanza è controindicato. Nelle donne in età fertile, prima di avviare un trattamento con Ambrisentan Devatis bisogna escludere che sia in atto una gravidanza e nel corso della terapia si deve impedire l'instaurarsi di una gravidanza mediante l'uso di un metodo contraccettivo affidabile. Durante il trattamento con Ambrisentan Devatis si raccomanda di eseguire test di gravidanza secondo l'indicazione clinica. Le donne che iniziano una gravidanza durante il trattamento con Ambrisentan Devatis devono essere avvisate del rischio di danni al feto e in caso di prosecuzione della gravidanza si deve somministrare una terapia alternativa (cfr. «Controindicazioni» e «Dati preclinici»).

Allattamento

Non è noto se l'ambrisentan sia escreto nel latte materno degli animali o dell'essere umano. L'uso di Ambrisentan Devatis non è raccomandato nelle madri che allattano.

Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine

Non sono stati effettuati studi riguardanti gli effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine. Dalla farmacologia dell'ambrisentan non si desume alcun effetto negativo su attività di questo tipo.

Effetti indesiderati

Esperienza dagli studi clinici chiave

Gli effetti indesiderati (EI) documentati nei dati degli studi clinici sono elencati secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA e secondo la frequenza in base alla seguente convenzione: molto comune: ($\geq 1/10$), comune: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune: ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro: ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) e molto raro: ($< 1/10\ 000$). La sicurezza dell'ambrisentan è stata valutata in più di 480 pazienti con PAH (cfr. "Efficacia clinica"). Per poter stimare la percentuale di reazioni indesiderate provocate dall'ambrisentan, le categorie di frequenza sono state determinate sulla base delle differenze di frequenza tra trattamento e placebo. Per le reazioni indesiderate dose-dipendenti, la categoria di frequenza si riferisce alla dose più alta di Ambrisentan Devatis. Le categorie di frequenza degli effetti collaterali assegnate in base all'esperienza dagli studi clinici in determinate circostanze non rispecchiano la frequenza nella pratica clinica di routine.

Informazione professionale dei medicinali per uso umano

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: anemia* (diminuzione dei livelli di emoglobina, diminuzione dell'ematocrito).

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: reazioni da ipersensibilità (p. es. angioedema, esantema, prurito).

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea* (incluse cefalea da sinusite, emicrania; 15%).

Patologie cardiache

Comune: palpitazioni.

Patologie vascolari

Comune: eritema con sensazione di calore.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: congestione delle vie respiratorie superiori (p. es. naso*, seni paranasali), sinusite, nasofaringite, rinite.

Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale, stipsi.

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: edemi periferici*, ritenzione di liquidi*.

Comune: dolore/sensazione di compressione toracica.

* La frequenza di queste reazioni indesiderate è apparsa maggiore nella terapia con 10 mg di ambrisentan.

Esperienze da studi clinici a lungo termine

La sicurezza a lungo termine (>3 mesi) dell'ambrisentan è stata indagata in più di 500 pazienti con PAH. Gli effetti indesiderati di studi clinici non controllati con placebo sono elencati di seguito. Le frequenze sono definite come segue: molto comune: ($\geq 1/10$) e comune: ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune: anemia (14%) (diminuzione dei livelli di emoglobina, diminuzione dell'ematocrito).

Disturbi del sistema immunitario

Comune: reazioni da ipersensibilità (inclusa ipersensibilità a medicinali).

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: capogiro (20%), cefalea (34%).

Patologie cardiache

Molto comune: palpitazioni (15%).

Patologie vascolari

Informazione professionale dei medicinali per uso umano

Molto comune: eritema con sensazione di calore (15%).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto comune: congestione delle vie respiratorie superiori (16%), sinusite (10%), nasofaringite (20%), dispnea (20%) (inclusa dispnea da sforzo).

Patologie gastrointestinali

Molto comune: dolore addominale (16%) (addome superiore e inferiore), nausea (15%).

Comune: vomito, stipsi.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzione cutanea (eritema, eruzione cutanea generalizzata, maculare, papulare, pruriginosa).

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: stanchezza (14%), ritenzione di liquidi (11%) (incluso accumulo di liquido), edemi periferici (44%).

Comune: astenia.

Patologie dell'occhio

Comune: disturbi della vista (inclusa visione annebbiata).

Esperienze da uno studio clinico con ambrisentan in associazione al tadalafil

La sicurezza dell'ambrisentan in associazione al tadalafil è stata indagata in 302 pazienti con PAH in uno studio clinico controllato con principio attivo in doppio cieco(>3 mesi, esposizione media 551 giorni). Gli effetti indesiderati osservati erano in generale coerenti con il profilo di sicurezza dell'ambrisentan in monoterapia. I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati più comunemente nell'associazione di ambrisentan con tadalafil che nelle rispettive monoterapie.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: vomito (12%).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzione cutanea (9%), (eritema, eruzione cutanea generalizzata, maculare, papulare, pruriginosa).

Inoltre è stato osservato il seguente effetto indesiderato:

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Comune: tinnito.

Ulteriori informazioni sugli effetti indesiderati del tadalafil sono riportate nell'informazione professionale del tadalafil.

Esperienza post-marketing

Oltre agli effetti indesiderati identificati negli studi clinici, con l'uso di ambrisentan dopo l'immissione sul mercato sono stati constatati i seguenti effetti indesiderati. Poiché questi eventi sono stati notificati volontariamente da una popolazione di dimensioni non note, non è possibile stimarne la frequenza.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Anemia che ha richiesto una trasfusione di sangue.

Patologie cardiache

Insufficienza cardiaca (in genere associata a ritenzione di liquidi).

Patologie vascolari

Sincope, ipotensione.

Patologie epatobiliari

Transaminasi epatiche aumentate.

Danno epatico, epatite autoimmune (incl. esacerbazioni).

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

Spossatezza.

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-beneficio del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi nuovo o grave effetto collaterale sospetto attraverso il portale online EIViS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito www.swissmedic.ch.

Posologia eccessiva

In soggetti sani, dopo una singola somministrazione di 50 e 100 mg di ambrisentan (da 5 a 10 volte la dose massima raccomandata) sono comparsi cefalea, eritemi, sonnolenza, nausea e casi di congestione nasale.

Considerato il meccanismo d'azione, un sovradosaggio di ambrisentan potrebbe anche condurre a ipotensione. In caso di ipotensione importante potrebbe essere necessario un supporto attivo del sistema cardiovascolare. Non è disponibile un antidoto specifico.

Proprietà/effetti

Codice ATC

C02KX02

Meccanismo d'azione

L'ambrisentan è un antagonista dei recettori dell'endotelina (ERA) selettivo per ET_A, attivo per somministrazione orale, appartenente alla classe dell'acido propanoico. L'endotelina ha un ruolo

essenziale nella fisiopatologia dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) e agisce tramite due sottotipi recettoriali:

- Il sottotipo recettoriale ET_A è localizzato prevalentemente sulle cellule della muscolatura liscia vascolare e cardiaca, e attiva sistemi di trasmissione dei segnali (secondo messaggero) che determinano la vasocostrizione e la proliferazione delle cellule muscolari lisce.
- L'attivazione del recettore ET_B sulle cellule endoteliali conduce a vasodilatazione, mediata dalla produzione di monossido di azoto e prostaciclina.

Farmacodinamica

Uno studio di fase II in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare (PAH) ha esaminato parametri emodinamici invasivi al basale e dopo 12 settimane (n=29). Il trattamento con ambrisentan ha portato a un significativo aumento dell'indice cardiaco medio (+0,3 l/min/m²; IC 95%: da 0,15 a 0,51; p<0,001), così come a una diminuzione della pressione arteriosa polmonare media (-5,2 mmHg; IC 95%: da -7,6 a -2,9; p <0,001) e della resistenza vascolare polmonare media (-2,8 mmHg/l/min; IC 95%: da -3,8 a -1,8; p <0,001) a dosaggi di 1 mg, 2,5 mg, 5 mg o 10 mg al giorno. Inoltre è stata evidenziata una tendenza alla riduzione della pressione atriale destra media (-0,5 mmHg).

Nei pazienti con PAH si è osservato che la riduzione del peptide natriuretico di tipo B (BNP) è accompagnata da un miglioramento dell'emodinamica e del test del cammino di 6 minuti. L'analisi combinata dei risultati di due studi di fase III controllati con placebo ha evidenziato che nei pazienti che hanno ricevuto ambrisentan per 12 settimane le concentrazioni plasmatiche di BNP sono diminuite. La media geometrica della concentrazione plasmatica di BNP è aumentata dell'11% nel gruppo placebo ed è diminuita del 29% nel gruppo con 2,5 mg, del 30% nel gruppo con 5 mg e del 45% nel gruppo con 10 mg (p<0,001 per ogni gruppo di dosaggio). Si è potuta osservare una correlazione positiva tra la variazione del BNP e il miglioramento della classe OMS dopo 12 settimane.

Effetti farmacodinamici

In confronto ai pazienti che hanno ricevuto ambrisentan o tadalafil in monoterapia, nei pazienti con PAH che nella prima linea di trattamento hanno ricevuto una terapia di associazione con ambrisentan e tadalafil è stata osservata una diminuzione più marcata del frammento N-terminale del peptide natriuretico di tipo B (NT-pro-BNP) rispetto ai relativi valori al basale.

Efficacia clinica

Trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare

Sono stati completati due studi di efficacia e sicurezza di fase III, multicentrici, controllati con placebo, in doppio cieco e randomizzati di 12 settimane di durata in pazienti con PAH. Nel primo

Informazione professionale dei medicinali per uso umano

studio sono state confrontate dosi giornaliere di 5 e 10 mg di ambrisentan (202 pazienti), e il secondo studio ha indagato le dosi da 2,5 e 5 mg al giorno (192 pazienti). I dati dei due studi sono stati combinati. In confronto al placebo, dopo 12 settimane è stato osservato un miglioramento significativo dell'endpoint primario, consistente nella distanza percorsa al test del cammino in 6 minuti (6MWD):

	Ambrisentan 2,5 mg	Ambrisentan 5 mg	Ambrisentan 10 mg
Miglioramento, aggiustato per il placebo, della 6MWD media, (IC 95%)	+31,2 m (da +5,6 a +56,7 m) p=0,022	+44,6 m (da +24,3 a +64,9 m) p <0,001	+52,5 m (da +28,8 a +76,2 m) p <0,001

Per il gruppo ambrisentan combinato, il Borg Dyspnoe Index (BDI; -0,85 unità, IC 95%: da -1,30 a -0,39, p <0,001) e la classe funzionale secondo la classificazione OMS sono migliorati dopo 12 settimane rispetto al placebo (p=0,009). L'analisi a misure ripetute ha evidenziato che il miglioramento delle prestazioni fisiche osservato nel gruppo ambrisentan combinato era significativamente più elevato rispetto al gruppo placebo (p=0,003). Inoltre, negli studi di fase III di 12 settimane, il trattamento con ambrisentan ha allungato il tempo al peggioramento clinico. Gli *hazard ratio* hanno evidenziato una riduzione del 71% (IC 95%: dal 41% all'86%) della probabilità di un peggioramento clinico in qualsiasi momento per i pazienti in terapia con ambrisentan rispetto al placebo. Il parametro ha indicato un beneficio in termini sia di decessi sia di ospedalizzazioni per PAH.

Dati clinici a lungo termine

I pazienti degli studi di fase III hanno potuto scegliere di essere inseriti in uno studio di estensione. Nel follow-up a lungo termine di queste persone, che negli studi di fase III controllati con placebo e nella relativa fase di estensione in aperto erano state trattate con ambrisentan (N = 383), si è osservato che il 93% (IC 95%: da 90,9 a 95,9) è sopravvissuto 1 anno (gruppo di dosi aggregato) e che il 91% (287/314) di coloro che assumevano ancora ambrisentan lo riceveva in monoterapia. Dopo 2 anni l'85% era ancora in vita (IC 95%: da 81,7 a 88,9; stima di Kaplan-Meier) e l'83% (214/259) di coloro che assumevano ancora ambrisentan lo riceveva in monoterapia. Dopo 3 anni il 79% era ancora in vita (IC 95%: da 75,2 a 83,4; stima di Kaplan-Meier) e il 79% (147/186) di coloro che assumevano ambrisentan lo riceveva in monoterapia. Con il trattamento a lungo termine, nella fase di estensione degli studi di fase III il miglioramento di 6MWD, classe funzionale OMS e BDI rispetto al basale si è mantenuto fino a 3 anni.

Informazione professionale dei medicinali per uso umano

Nei pazienti con PAH associata a malattie del tessuto connettivo in studi di fase III con ambrisentan (ARIES 1 e 2 combinato), di norma dopo 12 settimane la 6MWD migliorava con ambrisentan in confronto al placebo.

	Ambrisentan 2,5 mg (n=19)	Ambrisentan 5 mg (n=40)	Ambrisentan 10 mg (n=22)
Miglioramento, aggiustato per il placebo della 6MWD media, (IC 95%)	-1,3 m (da -4,7 a +46,1 m) p = 0,875	+23,5 m (da -8,0 a +54,9 m) p = 0,071	+28,5 m (da -9,7 a +66,8 m) p = 0,067

Il miglioramento si è mantenuto anche nell'uso a lungo termine (48 settimane) ed è stato più marcato nei pazienti in terapia con 10 mg di ambrisentan.

Per essere presi in considerazione per l'arruolamento negli studi di fase II e fase III, i pazienti dovevano avere valori al basale delle aminotransferasi <1,5 volte il limite superiore della norma (ULN). Nell'intero programma di sviluppo clinico, l'incidenza dei valori delle aminotransferasi >3 x ULN è stata di 13/483 (2,7%) nei pazienti che hanno ricevuto ambrisentan in un qualsiasi momento, rispetto a 3/132 (2,3%) nei pazienti che hanno ricevuto il placebo per 12 settimane. In uno studio in aperto, 36 pazienti che in precedenza avevano interrotto una terapia con ERA a causa di anomalie delle aminotransferasi sieriche hanno ricevuto 2,5 mg di ambrisentan al giorno per 4 settimane e successivamente 5 mg al giorno per un periodo di massimo 54 settimane. In nessuno dei pazienti sono state confermate anomalie delle aminotransferasi sieriche >3 x ULN correlate all'ambrisentan che avrebbero richiesto l'interruzione definitiva del medicamento.

L'incidenza cumulativa delle anomalie delle aminotransferasi nel siero >3 x ULN in tutti gli studi di fase II e fase III (incluse le rispettive fasi di estensione in aperto) è stata di 17 su 483 soggetti con una esposizione media di 79,5 settimane. Il tasso di eventi è pertanto di 2,3 per 100 anni-paziente di esposizione ad ambrisentan.

In tutti gli studi clinici di fase III le concentrazioni medie di emoglobina nei pazienti nei gruppi ambrisentan sono diminuite dalla quarta settimana (gruppi ambrisentan combinati: -0,83 g/dl); le variazioni medie rispetto al basale sono apparse relativamente stabili nel corso delle 8 settimane successive. In totale 17 pazienti (6,5%) nel gruppo ambrisentan combinato hanno presentato una diminuzione dell'emoglobina di ≥15% rispetto al basale, e il loro valore è sceso sotto il limite inferiore della norma (LLN). La percentuale di pazienti che soddisfacevano questi criteri era più alta nel gruppo ambrisentan con dose da 10 mg (10,4%) rispetto ai gruppi con dosi da 2,5 e 5 mg (4,7% e 5,4%) e al gruppo placebo (3,8%).

Inoltre già dopo 4 settimane è stata osservata una diminuzione della pressione sistolica e diastolica media (-3,0 mmHg o -4,2 mmHg per il gruppo ambrisentan combinato) con variazioni minime durante il resto dello studio.

I dati limitati forniti dagli studi clinici non hanno evidenziato una variazione significativa dello stato ormonale maschile o della qualità dello sperma.

Efficacia clinica in associazione al tadalafil

L'efficacia di un'iniziale terapia di associazione in pazienti con PAH dal punto di vista di un possibile miglioramento dei sintomi è stata esaminata nell'ambito di uno studio di fase III evento-guidato, controllato con principio attivo, in doppio cieco, multicentrico (AMBITION) per valutare l'efficacia di una terapia di combinazione iniziale con ambrisentan e tadalafil rispetto ad ambrisentan o tadalafil in monoterapia in 500 pazienti con PAH, naive al trattamento, randomizzati in rapporto 2:1:1. All'inizio dello studio il 96% dei pazienti era naive a un precedente trattamento specifico per la PAH. I pazienti hanno iniziato il trattamento con ambrisentan 5 mg e tadalafil 20 mg; le dosi sono state poi aumentate, portando il tadalafil a 40 mg dopo 4 settimane e l'ambrisentan a 10 mg dopo 8 settimane. Il 91% dei pazienti ha ricevuto ambrisentan 10 mg e/o tadalafil 40 mg. Il trattamento in doppio cieco nella terapia di associazione ha avuto una durata mediana >1,5 anni.

In totale il 23% dei pazienti ha interrotto lo studio in anticipo: il 13% a causa di eventi indesiderati, il 5% per decisione dello sperimentatore, il 4% dopo revoca del consenso, <1% per il mancato rispetto del piano sperimentale, <1% non si è più presentato agli esami.

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

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

Endpoint primario

Per la terapia di associazione si è osservata una riduzione del rischio del 50% rispetto ai gruppi in monoterapia aggregati (*hazard ratio* [HR] 0,502; IC 95%: da 0,348 a 0,724; p = 0,0002) relativamente all'ingresso di una componente dell'endpoint composito.

L'efficacia della terapia di associazione per quanto concerne l'endpoint primario era coerente nel confronto con le rispettive monoterapie e per tutti i sottogruppi per età, sesso, origine etnica, regione geografica ed eziologia (IPAH/hPAH e PAH-CTD). L'effetto è stato significativo sia per i pazienti della CF II OMS sia per i pazienti della CF III OMS.

Scarsi benefici e numero aumentato di ospedalizzazioni e decessi nella fibrosi polmonare idiopatica

Uno studio su 492 pazienti (ambrisentan N = 329, placebo N = 163) con fibrosi polmonare idiopatica (IPF, *Idiopathic Pulmonary Fibrosis*), l'11% dei quali soffriva di ipertensione polmonare secondaria (gruppo OMS 3), è stato concluso in anticipo quando è stato accertato che l'endpoint primario di efficacia non poteva essere raggiunto. Nel gruppo ambrisentan sono stati osservati 90 eventi (27%) di progressione dell'IPF (p. es. ospedalizzazioni a causa di disturbi respiratori) o di decesso, contro 28 eventi (17%) nel gruppo placebo. Dalla valutazione delle componenti dell'endpoint primario è risultato che le incidenze di ospedalizzazione, decesso e peggioramento della funzione respiratoria dovuti a disturbi respiratori erano superiori nel gruppo trattato con ambrisentan rispetto al gruppo placebo. Pertanto l'ambrisentan è controindicato nei pazienti con IPF con o senza ipertensione polmonare secondaria.

Farmacocinetica

Assorbimento

Nell'essere umano l'ambrisentan viene assorbito rapidamente. Nella somministrazione orale, le concentrazioni plasmatiche massime (C_{max}) di ambrisentan vengono raggiunte di norma dopo circa 1,5 ore dalla somministrazione della dose, sia in condizioni di digiuno che di non digiuno. La biodisponibilità assoluta non è nota. I valori di C_{max} e AUC aumentano proporzionalmente alla dose nell'intervallo terapeutico. Lo stato stazionario viene raggiunto generalmente 4 giorni dopo la somministrazione di dosi ripetute.

Uno studio sull'effetto dell'assunzione di alimenti, nel quale volontari sani ricevevano ambrisentan a digiuno o con un pasto ad elevato contenuto di grassi, ha rilevato una diminuzione del valore di C_{max} del 12% mentre il valore dell'AUC è rimasto invariato. Questa diminuzione della concentrazione di picco non è clinicamente significativa, pertanto l'ambrisentan può essere assunto con o senza l'assunzione concomitante di alimenti.

Distribuzione

L'ambrisentan si lega in grande misura alle proteine plasmatiche. Il legame dell'ambrisentan alle proteine plasmatiche *in vitro* è stato, in media, del 98,8% e indipendente dalla concentrazione nell'intervallo 0,2-20 microgrammi/ml. L'ambrisentan è principalmente legato all'albumina (96,5%) e in minor misura all'alfa₁ glicoproteina acida.

Con un rapporto medio sangue/plasma di 0,57 negli uomini e 0,61 nelle donne, la distribuzione dell'ambrisentan negli eritrociti non è particolarmente marcata.

Metabolismo

L'ambrisentan viene legato da diversi isoenzimi UGT (UGT1A9S, UGT2B7S e UGT1A3S) all'acido glucuronico, con formazione di ambrisentan glucuronide (13%). Inoltre l'ambrisentan è soggetto a metabolismo ossidativo prevalentemente da parte del CYP3A4 e in misura minore di CYP3A5 e CYP2C19, con formazione di 4-idrossimetil ambrisentan (21%) che, tramite l'ulteriore legame con

l'acido glucuronico, viene trasformato in 4- idrossimetil ambrisentan glucuronide (5%).

L'ambrisentan è anche un substrato debole della glicoproteina P (P-gp). L'affinità di legame del 4-idrossimetil ambrisentan per il recettore umano dell'endotelina è 65 volte inferiore a quella dell'ambrisentan. Pertanto, alle concentrazioni osservate nel plasma (circa il 20% relativamente al composto di partenza ambrisentan), non ci si attende che il 4-idrossimetil ambrisentan contribuisca all'attività farmacologica dell'ambrisentan.

Eliminazione

L'ambrisentan e i suoi metaboliti vengono eliminati principalmente attraverso la bile in seguito a metabolismo epatico e/o extraepatico. Nelle feci si ritrova il 40% di una dose in forma di ambrisentan immodificato e il 21% in forma di 4-idrossimetil ambrisentan. Circa il 22% della dose somministrata per via orale si ritrova nelle urine, con una percentuale del 3,3% di ambrisentan immodificato. L'emivita di eliminazione plasmatica nell'essere umano va da 13,6 a 16,5 ore.

Cinetica di gruppi di pazienti speciali

Sesso, età

Secondo i risultati di un'analisi di farmacocinetica di popolazione su volontari sani e pazienti con PAH, la farmacocinetica dell'ambrisentan non era significativamente influenzata dal sesso né dall'età (cfr. "Posologia/impiego").

Disturbi della funzionalità renale

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica in pazienti con compromissione della funzionalità renale. Poiché, tuttavia, l'escrezione di ambrisentan per via renale è minima, una compromissione della funzionalità renale non dovrebbe comportare un aumento significativo dell'esposizione all'ambrisentan.

Disturbi della funzionalità epatica

La farmacocinetica dell'ambrisentan in pazienti con compromissione grave della funzionalità epatica o con aumenti clinicamente significativi delle transaminasi epatiche non è stata specificamente studiata. Poiché le principali vie metaboliche per l'ambrisentan consistono nel legame con l'acido glucuronico e nell'ossidazione con successiva eliminazione nella bile, ci si aspetterebbe che una compromissione della funzionalità epatica aumenti l'esposizione all'ambrisentan (C_{max} e AUC), tuttavia non sono stati valutati né la portata di questo effetto né altri possibili effetti sulla sicurezza e l'efficacia.

Dati preclinici

Tossicologia generale

Nella somministrazione cronica di ambrisentan e altri ERA sono state osservate infiammazioni e alterazioni dell'epitelio delle cavità nasali e/o dei turbinati in roditori adulti e giovani e, in misura minore, nei cani.

Mutagenicità e cancerogenicità

La genotossicità dell'ambrisentan è stata valutata con un'ampia serie studi *in vitro* e *in vivo*. Nei test *in vitro* su cellule di mammiferi, l'ambrisentan si è dimostrato clastogeno a concentrazioni elevate. Nei batteri l'ambrisentan non ha avuto effetti mutageni, e in due studi *in vivo* su roditori non sono state osservate evidenze di genotossicità.

In studi con somministrazione orale giornaliera a ratti e topi per un periodo di 2 anni non sono state riscontrate evidenze di un potenziale cancerogeno. Nei ratti maschi si è verificato un lieve aumento dell'incidenza di fibroadenoma della mammella, un tumore benigno. Il fibroadenoma della mammella si è sviluppato soltanto al dosaggio più alto.

Tossicità per la riproduzione

È stata riscontrata una correlazione tra lo sviluppo di atrofia dei tubuli seminiferi o sterilità nei roditori e la somministrazione cronica di ERA. Casi di atrofia dei tubuli seminiferi sono stati osservati negli studi di fertilità su ratti maschi in seguito alla somministrazione orale di ambrisentan. Non sono stati osservati effetti omogenei su conta spermatica, motilità spermatica, capacità di accoppiamento o fertilità. L'atrofia dei tubuli seminiferi (focale/multifocale o diffusa) è stata riscontrata anche in uno studio con ratti, topi e cani con somministrazione di dosi ripetute.

La teratogenicità è un effetto di classe degli ERA. L'azione dell'ambrisentan sullo sviluppo embriofetale è stata valutata nel ratto e nel coniglio dopo somministrazione orale nei giorni di gestazione 6-17. In entrambe le specie animali, a tutte le dosi testate sono state osservate anomalie nella regione mandibolare, linguale e/o palatale. Inoltre, lo studio sui ratti ha evidenziato un'incidenza aumentata di difetti del setto interventricolare, difetti dei vasi del tronco, anomalie della tiroide e del timo, ulteriore ossificazione dell'osso basisfenoide e un'incidenza aumentata di feti con arteria ombelicale posizionata a sinistra anziché a destra.

Nei ratti giovani che nel postnatale hanno ricevuto ambrisentan per via orale una volta al giorno nei giorni da 7 a 26, 36 o 62 si sono verificati una diminuzione del peso encefalico (da -3% a -8% rispetto ai controlli) senza alterazioni morfologiche, neurologiche o comportamentali, e un accorciamento dell'ulna dopo che sono stati osservati rumori respiratori, apnea e ipossia. La rilevanza clinica di questa osservazione per la popolazione pediatrica non è stata completamente chiarita; tuttavia, l'ipossia era associata a un'apnea indotta meccanicamente che, considerato lo sviluppo legato all'età dell'orofaringe umana, si può classificare come possibile rischio nei bambini di età inferiore ai 4 anni (cfr. "Posologia/impiego"; "Istruzioni posologiche speciali: bambini e adolescenti"). È stata osservata anche un'incidenza aumentata di membrana pupillare persistente. Tuttavia, non si desume alcun rischio per neonati e bambini, in quanto normalmente le relative strutture nell'occhio regrediscono già *in utero*.

Altre indicazioni

Stabilità

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sul contenitore.

Indicazioni particolari concernenti l'immagazzinamento

Non conservare a temperature superiori a 30 °C.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Numero dell'omologazione

67799 (Swissmedic).

Confezioni

Compresse rivestite con film da 5 mg: 10, 30, [B]

Compresse rivestite con film da 10 mg: 10, 30, [B]

Titolare dell'omologazione

Devatis AG, 6330 Cham.

Stato dell'informazione

Settembre 2025
