

*Espace réservé au cachet
indiquant que le texte a été
approuvé*

Ambrisentan Devatis

Composition

Principes actifs

Ambrisentan

Excipients

Comprimé pelliculé à 5 mg: Chaque comprimé contient 67,2 mg lactose (sous forme de monohydrate), cellulose microcristalline, croscarmellose sodique (E468) (0,187 mg de sodium), stéarate de magnésium,

l'enrobage: alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, lécithine de soja et 0,0423 mg de rouge allura AC (E129).

Comprimé pelliculé à 10 mg: Chaque comprimé contient 134,4 mg lactose (sous forme de monohydrate), cellulose microcristalline, croscarmellose sodique (E468) (0,374 mg de sodium), stéarate de magnésium,

l'enrobage: alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, lécithine de soja et 0,354 mg de rouge allura AC (E129).

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Comprimés pelliculés à 5 mg et 10 mg d'ambrisentan.

Indications/Possibilités d'emploi

Ambrisentan Devatis est indiqué pour améliorer les symptômes de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adultes en classe fonctionnelle OMS II à III (voir «Propriétés/Effets»). L'efficacité a été démontrée dans l'HTAP idiopathique (HTAPI) et dans l'HTAP associée à une collagénose.

Posologie/Mode d'emploi

Le traitement ne doit être instauré que par un médecin expérimenté dans le traitement de l'HTAP.

Ambrisentan Devatis est efficace en monothérapie ou en association avec le tadalafil. Pour l'association avec le tadalafil, voir «Propriétés/Effets, Efficacité clinique».

Ambrisentan Devatis doit être administré par voie orale à la dose de 5 mg une fois par jour, pendant ou en dehors des repas. Le comprimé doit être avalé entier et ne pas être divisé, broyé ou croqué. Si

5 mg une fois par jour sont bien tolérés et en fonction de la réponse clinique, une augmentation de la dose à 10 mg une fois par jour peut être considérée.

Lors de l'utilisation en association avec le tadalafil, le traitement est instauré à la dose de 5 mg d'ambrisentan et 20 mg de tadalafil. En fonction de la tolérance, la dose de tadalafil doit ensuite être augmentée à 40 mg après 4 semaines et celle d'ambrisentan à 10 mg après 8 semaines.

Instructions posologiques particulières

Utilisation avec la ciclosporine A

Dans le cas d'une utilisation en association avec la ciclosporine A, la dose d'ambrisentan doit être restreinte à 5 mg une fois par jour et le patient doit être surveillé soigneusement (voir «Interactions»).

Enfants et adolescents

En l'absence de données sur l'utilisation d'Ambrisentan Devatis chez des patients de moins de 18 ans, son utilisation n'est pas recommandée pour ce groupe d'âge.

De plus, des études menées chez l'animal ont mis en évidence un risque de diminution du poids du cerveau. La pertinence clinique de ce résultat n'est pas connue, mais cela peut être considéré comme un risque potentiel plus élevé pour les enfants de moins de 4 ans (voir «Données précliniques»).

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients de plus de 65 ans (voir «Pharmacocinétique»).

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

Aucune étude n'a été réalisée sur Ambrisentan Devatis chez des patients insuffisants rénaux. Ambrisentan Devatis ne subit pas de métabolisme rénal important ni de clairance rénale (excrétion), si bien qu'aucune adaptation posologique n'est vraisemblablement nécessaire chez les patients insuffisants rénaux (voir «Mises en garde et précautions» et «Pharmacocinétique»). Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min), il convient cependant de n'instaurer le traitement qu'avec précaution, une attention particulière étant de rigueur lorsqu'il s'agit d'augmenter la dose d'Ambrisentan Devatis à 10 mg.

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

Aucune étude spécifique sur Ambrisentan Devatis n'a été effectuée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou une augmentation cliniquement significative des transaminases hépatiques. Comme les principales voies métaboliques de l'ambrisentan sont la glucuronoconjugaison et l'oxydation avec élimination par voie biliaire, il y a lieu de s'attendre à une augmentation de l'exposition ($C_{\max}$ et AUC) à l'ambrisentan chez les patients insuffisants hépatiques. Par conséquent, le traitement à l'ambrisentan ne doit pas être instauré chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou une augmentation cliniquement significative des transaminases

hépatiques (>3 fois la limite supérieure de la valeur normale) (voir «Mises en garde et précautions» et «Pharmacocinétique»).

Contre-indications

- Hypersensibilité à l'ambrisentan ou à l'un des excipients.
- Grossesse (voir «Grossesse/Allaitement»).
- Insuffisance hépatique sévère (avec ou sans cirrhose).
- Valeurs initiales des transaminases hépatiques (aspartate aminotransférase [ASAT] et/ou alanine aminotransférase [ALAT]) dépassant le triple de la limite supérieure de la normale (>3x LSN).
- Fibrose pulmonaire idiopathique avec ou sans hypertension pulmonaire secondaire.

Mises en garde et précautions

Troubles de la fonction hépatique

Des taux accrus d'enzymes hépatiques ont été observés sous antagonistes des récepteurs d'endothéline (ARE) (voir «Propriétés/Effets, Pharmacodynamique»). La fonction hépatique (aminotransférases) devrait donc être évaluée avant l'instauration d'un traitement par Ambrisentan Devatis et faire l'objet d'une surveillance par la suite si cliniquement indiqué.

Le traitement par Ambrisentan Devatis ne doit pas être instauré si les taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) dépassent le triple de la limite supérieure de la normale (voir «Contre-indications»).

Le risque d'une augmentation des aminotransférases sous ambrisentan est supérieur chez les patients présentant une insuffisance cardiaque droite cliniquement significative ou une affection hépatique préexistante, en cas d'antécédent d'élévation des aminotransférases due à des médicaments ainsi que chez les patients traités par des médicaments susceptibles de faire augmenter les taux d'aminotransférases. Les aminotransférases doivent être surveillées régulièrement chez ces patients.

Le traitement par Ambrisentan Devatis doit être arrêté si une augmentation cliniquement significative du taux des aminotransférases se développe chez le patient ou si une augmentation du taux des aminotransférases s'accompagne de signes et de symptômes d'une atteinte hépatique (p.ex. ictère). Chez les patients ne présentant pas de symptôme clinique d'atteinte hépatique, la reprise du traitement par Ambrisentan Devatis peut être envisagée après normalisation des enzymes hépatiques.

Il est connu que des atteintes du foie et des hépatites auto-immunes peuvent se développer chez les patients souffrant d'HTAP. Des auto-anticorps sont souvent présents en cas d'HTAPI. On a rapporté sous ambrisentan des cas d'hépatite auto-immune, des cas d'exacerbations d'hépatite auto-immune

préexistante et des cas d'altérations du foie. On ignore cependant comment l'ambrisentan est impliqué dans ces événements.

La prudence est donc de rigueur et les patients sous ambrisentan en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments susceptibles de provoquer des altérations du foie doivent être régulièrement surveillés cliniquement en ce qui concerne les altérations du foie. Le traitement d'une hépatite auto-immune préexistante doit être optimisé avant l'initiation d'un traitement par ambrisentan. Si le patient développe des signes d'hépatite ou souffre d'une exacerbation d'une hépatite auto-immune préexistante, l'administration d'ambrisentan doit être immédiatement arrêtée.

D'autres ARE sont associés à des taux accrus d'aminotransférases (ASAT, ALAT), à une hépatotoxicité et à des cas d'insuffisance hépatique (voir «Effets indésirables»).

Chez les patients qui développent des troubles de la fonction hépatique après le début du traitement par l'ambrisentan, une exploration complète des causes de ces dommages hépatiques est nécessaire. L'administration d'ambrisentan doit être arrêtée dans les cas suivants:

- si les taux d'aminotransférases augmentent à plus de 5 fois la limite supérieure de la normale ou
- si l'augmentation des taux d'aminotransférases est associée à une augmentation du taux de bilirubine à plus du double de la limite supérieure de la normale ou
- si elle est associée à des signes ou symptômes de troubles de la fonction hépatique pour laquelle d'autres causes sont exclues.

Modifications hématologiques

L'ambrisentan a été associé à des diminutions du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite qui ont parfois entraîné une anémie exigeant dans certains cas une transfusion sanguine. Dans des études cliniques, des diminutions des taux d'hémoglobine et de l'hématocrite ont été observées dans les premières semaines du traitement. Ensuite, les valeurs se sont en général stabilisées. Dans les études contrôlées par placebo sur 12 semaines, la diminution moyenne d'hémoglobine observée entre le début et la fin du traitement chez les patients sous ambrisentan était de l'ordre de 0,8 g/dl (voir «Effets indésirables», «Efficacité clinique»). La réduction moyenne de la concentration d'hémoglobine par rapport à la valeur initiale (de 0,9 à 1,2 g/dl) s'est maintenue pendant 4 ans dans la phase d'extension en ouvert de l'étude pivotale de phase III.

L'instauration du traitement par Ambrisentan Devatis n'est pas recommandée chez les patients présentant une anémie cliniquement significative. La mesure des valeurs d'hémoglobine et/ou d'hématocrite est recommandée un mois après le début du traitement par Ambrisentan Devatis, puis à intervalles réguliers selon la pratique clinique usuelle. Si une diminution cliniquement significative du taux d'hémoglobine et/ou du taux d'hématocrite est observée, alors que d'autres causes ont été exclues, une diminution de la dose ou une interruption du traitement devra être envisagée.

L'incidence des anémies était plus élevée en cas de co-administration d'ambrisentan et de tadalafil en comparaison à chacune des monothérapies; elle était de 15% en cas d'administration d'ambrisentan avec le tadalafil, par rapport à 7% avec l'ambrisentan en monothérapie et 11% avec le tadalafil en monothérapie.

Rétention hydrique

Des œdèmes périphériques ont été observés avec les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE), y compris l'ambrisentan. Les œdèmes périphériques pourraient aussi être une conséquence clinique de l'HTAP. Dans l'analyse combinée des études pivotales à court terme, les incidences observées avec le placebo, la dose de 5 mg et la dose de 10 mg étaient de 4%, 33% et 42% respectivement dans le groupe des patients âgés de ≥ 65 ans et de 13%, 14% et 26% respectivement dans le groupe des patients de moins de 65 ans.

Dans les études cliniques à court terme, un œdème périphérique a été observé plus souvent sous 10 mg d'ambrisentan ((28%) sous 10 mg en comparaison à (19%) sous 5 mg et (11%) sous placebo) (voir «Effets indésirables»).

Des cas de rétention hydrique survenant dans les premières semaines après le début du traitement par l'ambrisentan ont été rapportés depuis la commercialisation. Certains des patients concernés ont nécessité la mise en route d'un traitement diurétique ou une hospitalisation pour contrôler le bilan hydrique ou à cause d'une insuffisance cardiaque décompensée. Dans le cas où les patients auraient une surcharge volumique préexistante, celle-ci devra être traitée de façon adéquate avant qu'un traitement avec ambrisentan soit initié.

En cas de rétention hydrique cliniquement significative avec ou sans prise de poids, une évaluation approfondie devra être menée afin d'en déterminer la cause (p.ex. ambrisentan ou insuffisance cardiaque) et décider de la nécessité ou non d'instaurer un traitement spécifique ou d'arrêter le traitement par l'ambrisentan.

L'incidence des œdèmes était plus élevée en cas de co-administration d'ambrisentan et de tadalafil en comparaison à chacune des monothérapies; l'incidence des œdèmes était de 45% en cas d'administration d'ambrisentan avec le tadalafil, par rapport à une incidence des œdèmes périphériques de 38% avec l'ambrisentan en monothérapie et de 28% avec le tadalafil en monothérapie. Les œdèmes sont apparus le plus souvent au cours du premier mois de traitement.

Maladie veino-occlusive pulmonaire

Des cas d'œdème pulmonaire ont été rapportés après l'utilisation de substances vasodilatatrices telles que les antagonistes des récepteurs de l'endothéline chez des patients souffrant d'une maladie veino-occlusive pulmonaire.

Si des patients développent un œdème pulmonaire aigu lors d'un traitement à l'ambrisentan, la possibilité d'une maladie veino-occlusive pulmonaire doit être considérée.

Fibrose pulmonaire idiopathique

L'ambrisentan n'est pas homologué pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) et est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une FPI avec ou sans hypertension pulmonaire secondaire (voir «Propriétés/Effets», rubrique «Efficacité clinique»).

Excipients

Ambrisentan Devatis contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne devraient pas prendre ce médicament.

Ambrisentan Devatis contient le colorant azoïque rouge allura AC (E129), qui peut déclencher des réactions allergiques.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement «sans sodium».

Interactions

L'ambrisentan est métabolisé principalement par glucuronoconjugaison (UGT1A9S, UGT2B7S, UGT1A3S) et subit aussi à un plus faible degré une dégradation oxydative, essentiellement par le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par le CYP2C19 et le CYP3A5. Il est également un faible substrat pour la glycoprotéine P (P-gp).

Les données *in vitro* suggèrent que l'ambrisentan à des concentrations jusqu'à 300 µM n'inhibe pas significativement l'UGT1A1, l'UGT1A6, l'UGT1A9, l'UGT2B7 ou les enzymes du cytochrome P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4. De plus, les études *in vitro* sur des lignées cellulaires transfectées par les gènes humains de transporteurs ont montré que l'ambrisentan à des concentrations allant jusqu'à 100 µM n'inhibe ni la P-gp, ni les protéines BCRP, MRP2 ou BSEP. Dans les cellules de ces lignées, l'ambrisentan a exercé une faible inhibition *in vitro* sur l'OATP1B1, l'OATP1B3 et le cotransporteur de sodium-taurocholate (NTCP) avec des valeurs de CI₅₀ de 47 µM, 45 µM et ~100 µM respectivement. Des études *in vitro* sur des hépatocytes de rat et des hépatocytes humains n'ont apporté aucun indice d'une inhibition du NTCP, de l'OATP, de la BSEP ou de la MRP2 par l'ambrisentan. À part cela, l'ambrisentan n'a causé aucune induction de l'expression des protéines MRP2, P-gp ou BSEP dans les hépatocytes de rat.

Dans leur ensemble, les données *in vitro* suggèrent que l'ambrisentan aux concentrations cliniquement significatives ne devrait pas avoir d'effets sur l'UGT1A1, l'UGT1A6, l'UGT1A9, l'UGT2B7 ou sur les enzymes du cytochrome P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 ou sur le transport via BSEP, BCRP, P-gp, MRP2, OATP1B1/3 ou NTCP.

L'administration concomitante répétée d'ambrisentan et de ciclosporine A (un inhibiteur de la P-gp et de l'OATP) a fait doubler l'exposition à l'ambrisentan chez des volontaires sains. C'est pourquoi la dose d'ambrisentan doit être limitée à 5 mg dans le cas d'une association avec la ciclosporine A (voir

«Posologie/Mode d'emploi»). Un effet clinique de l'ambrisentan sur l'exposition à la ciclosporine A n'a pas été observé.

L'administration concomitante d'ambrisentan et de rifampicine (un inhibiteur de l'OATP, un inducteur puissant des CYP3A et 2C19 et un inducteur de la P-gp et des UGT) chez des sujets sains a été associée initialement à une augmentation transitoire de l'exposition à l'ambrisentan (environ du double). À l'état d'équilibre (jour 7 de l'administration concomitante), la rifampicine n'a cependant pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'ambrisentan. Un ajustement de la dose d'ambrisentan n'est pas nécessaire lors d'une administration concomitante de rifampicine, mais les patients doivent être étroitement surveillés au début du traitement à la rifampicine.

L'efficacité et la sécurité de l'ambrisentan en association avec d'autres traitements de l'HTAP (à l'exception de l'association avec tadalafil) n'ont pas été spécifiquement évaluées dans des études cliniques contrôlées chez des patients atteints d'HTAP (voir «Propriétés/Effets», «Efficacité clinique en association avec le tadalafil»).

L'administration concomitante d'ambrisentan et de sildénafil ou de tadalafil (tous deux substrats du CYP3A4) chez des volontaires sains, n'a pas affecté significativement la pharmacocinétique de l'ambrisentan ni celle de l'inhibiteur de la phosphodiesterase.

L'administration de kétoconazole (un puissant inhibiteur du CYP3A4) n'a pas entraîné d'augmentation cliniquement significative de l'exposition à l'ambrisentan à l'état d'équilibre (augmentation de la C_{max} et de l' $AUC_{0-\infty}$ en moyenne géométrique de 20,0% et de 35,3% respectivement). Sur la base des résultats de cette étude, aucun ajustement de la dose d'ambrisentan n'est nécessaire lors d'une administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A.

Dans une étude chez des volontaires sains, l'ambrisentan n'a eu d'effet ni sur la pharmacocinétique à l'état d'équilibre ni sur l'activité anticoagulante de la warfarine. Inversement, la warfarine n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'ambrisentan. En outre, chez les patients, l'ambrisentan n'a pas eu d'effet sur la dose hebdomadaire d'anticoagulants de type warfarine, sur le temps de prothrombine (TP) ou sur l'IRN (International Normalized Ratio).

Dans des études cliniques chez des patients atteints d'HTAP, l'administration simultanée d'ambrisentan et d'oméprazole (un inhibiteur du CYP2C19) n'a pas entraîné de modifications significatives de la pharmacocinétique de l'ambrisentan.

Dans une étude clinique chez des volontaires sains, l'administration répétée de 10 mg d'ambrisentan une fois par jour n'avait pas d'influence cliniquement significative sur la pharmacocinétique d'une dose unique d'un contraceptif oral combiné associant l'éthinylestradiol et la noréthistérone. Selon cette étude pharmacocinétique, aucun effet significatif sur l'exposition aux contraceptifs oraux œstroprogestatifs n'est à prévoir avec l'ambrisentan.

In vitro, l'ambrisentan n'a pas eu d'effet inhibiteur sur l'efflux de digoxine passant par la glycoprotéine P (P-gp) et l'administration répétée d'ambrisentan à des volontaires sains n'a pas eu d'effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique d'une dose unique de digoxine (accroissement de la C_{max} et de l' $AUC_{0-\infty}$ en moyenne géométrique de 28,5% et de 9,3% respectivement).

Grossesse, Allaitement

Fertilité

Un développement d'une atrophie tubulaire testiculaire a été observé chez des animaux mâles. L'effet sur la fertilité chez l'homme n'est pas connu (voir «Efficacité clinique», «Données précliniques»).

Grossesse

Les expérimentations animales chez le rat et le lapin ont révélé une incidence accrue de malformations et d'anomalies fœtales après l'administration d'ARE dont l'ambrisentan pendant la gestation. L'utilisation d'Ambrisentan Devatis est contre-indiquée pendant la grossesse. Chez la femme en âge de procréer, une grossesse doit être exclue avant l'instauration du traitement par Ambrisentan Devatis et empêchée par la suite par l'utilisation d'une méthode de contraception fiable. Des tests de grossesse sont recommandés durant le traitement sous Ambrisentan Devatis, selon l'indication clinique. Les femmes qui deviennent enceintes pendant le traitement par Ambrisentan Devatis devront être informées du risque encouru par le fœtus et un traitement alternatif devra être administré en cas de poursuite de la grossesse (voir «Contre-indications» et «Données précliniques»).

Allaitement

On ignore si l'ambrisentan est excrété dans le lait maternel animal ou humain. L'utilisation d'Ambrisentan Devatis n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets sur l'aptitude à la conduite et à l'utilisation de machines. La pharmacologie de l'ambrisentan ne suggère pas d'effet délétère sur les activités de ce type.

Effets indésirables

Expérience des études cliniques pivotales

Les effets indésirables (EI) issus dans les données des études cliniques sont rangés par classe de système d'organes de la classification MedDRA et par fréquence selon la convention suivante: très fréquents: ($\geq 1/10$), fréquents: ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), occasionnels: ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rares: ($\geq 1/10'000$ à $< 1/1000$), et très rares: ($< 1/10'000$). La sécurité d'emploi de l'ambrisentan a été évaluée chez plus de 480 patients atteints d'HTAP (voir «Efficacité clinique»). Pour pouvoir évaluer la proportion de réactions indésirables liées à l'ambrisentan, les catégories de fréquence ont été déterminées sur la base de la différence entre les fréquences observées sous traitement et sous placebo. Pour les effets

indésirables dépendants de la dose, la catégorie de fréquence correspond à la dose la plus élevée d'Ambrisentan Devatis. Les catégories de fréquence des effets secondaires, attribuées sur la base de l'expérience des études cliniques, ne reflètent éventuellement pas les fréquences survenant dans la pratique clinique.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquents: anémie* (diminution du taux d'hémoglobine, diminution du taux d'hématocrite).

Affections du système immunitaire

Occasionnels: réactions d'hypersensibilité (p. ex. angioedème, exanthème, prurit).

Affections du système nerveux

Très fréquents: céphalées* (y compris céphalées sinusales, migraine; 15%).

Affections cardiaques

Fréquents: palpitations.

Affections vasculaires

Fréquents: rougeur cutanée avec sensation de chaleur.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquents: obstruction des voies aériennes supérieures (p. ex. nez*, sinus), sinusite, rhinopharyngite, rhinite.

Affections gastro-intestinales

Fréquents: douleurs abdominales, constipation.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquents: œdèmes périphériques*, rétention hydrique*.

Fréquents: douleurs thoraciques/sensation d'oppression.

* La fréquence de ces effets indésirables a semblé être plus élevée sous 10 mg d'Ambrisentan.

Expériences provenant d'études cliniques à long terme

La sécurité à long terme (>3 mois) de l'ambrisentan a été étudiée auprès de plus de 500 patients atteints d'HTAP. Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques sans contrôle versus placebo sont présentés ci-dessous. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquents: ($\geq 1/10$) et fréquents: ($\geq 1/100$ à $< 1/10$).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquents: anémie (14%) (réduction du taux d'hémoglobine, réduction de l'hématocrite)

Affections du système immunitaire

Fréquents: réactions d'hypersensibilité (y compris hypersensibilité au médicament).

Affections du système nerveux

Très fréquents: vertige (20%), céphalées (34%).

Affections cardiaques

Très fréquents: palpitations (15%).

Affections vasculaires

Très fréquents: rougeur cutanée avec sensation de chaleur (15%).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Très fréquents: obstruction des voies aériennes supérieures (16%), sinusite (10%), rhinopharyngite (20%), dyspnée (20%) (y compris dyspnée d'effort).

Affections gastro-intestinales

Très fréquents: douleurs abdominales (16%) (abdomen supérieur et inférieur), nausées (15%).

Fréquents: vomissements, constipation.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents: éruption cutanée (rougeur érythémateuse, éruption cutanée généralisée, maculeuse, papuleuse, prurigineuse).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquents: épuisement (14%), rétention hydrique (11%) (y compris surcharge liquidienne), œdèmes périphériques (44%).

Fréquents: asthénie.

Affections oculaires

Fréquents: troubles visuels (y compris vue trouble).

Expérience provenant d'une étude clinique avec l'ambrisentan en association avec le tadalafil

La sécurité de l'ambrisentan associé au tadalafil a été évaluée dans une étude clinique en double aveugle, contrôlée versus traitement actif (>3 mois, exposition moyenne de 551 jours) chez 302 patients atteints d'HTAP. Les effets médicamenteux indésirables observés étaient globalement en accord avec le profil de sécurité de l'ambrisentan en monothérapie. Les effets indésirables suivants ont été observés plus fréquemment avec l'association ambrisentan-tadalafil qu'avec chacune des monothérapies.

Affections gastro-intestinales

Très fréquents: vomissements (12%).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents: éruption cutanée (9%), (rougeur érythémateuse, éruption cutanée généralisée maculeuse, papuleuse, prurigineuse).

De plus, l'effet indésirable suivant a été observé:

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Fréquents: acouphènes.

Consulter l'information professionnelle du tadalafil pour de plus amples informations sur les effets indésirables du tadalafil.

Expérience depuis la mise sur le marché

En plus des effets médicamenteux indésirables qui ont été identifiés lors des études cliniques, les effets indésirables suivants ont été constatés lors de l'utilisation de l'ambrisentan depuis la mise sur le marché. Etant donné que ces événements ont été annoncés de façon volontaire par une population de taille inconnue, des évaluations de la fréquence ne sont pas possibles.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Anémie exigeant une transfusion sanguine.

Affections cardiaques

Insuffisance cardiaque (généralement associée à une rétention hydrique).

Affections vasculaires

Syncope, hypotension.

Affections hépatobiliaires

Augmentation des taux de transaminases hépatiques.

Altérations du foie, hépatite auto-immune (y compris exacerbations).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Épuisement.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne ELVIS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Chez des volontaires sains, l'administration d'une dose unique de 50 et 100 mg d'Ambrisentan (5 à 10 fois la dose maximale recommandée) a entraîné des céphalées, des rougeurs cutanées, une obnubilation, des nausées et des cas d'obstruction nasale.

Compte tenu du mécanisme d'action, un surdosage d'Ambrisentan pourrait éventuellement aussi provoquer une hypotension. Une hypotension prononcée peut nécessiter une assistance cardiovasculaire active. Aucun antidote spécial n'est disponible.

Propriétés/Effets

Code ATC

C02KX02

Mécanisme d'action

L'ambrisentan est un antagoniste sélectif des récepteurs ET_A de l'endothéline (ARE), actif par voie orale, qui appartient à la classe des acides propioniques. L'endothéline joue un rôle important dans la physiopathologie de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et agit par l'intermédiaire de deux sous-types de récepteurs:

- Le sous-type de récepteurs ET_A se trouve essentiellement sur les cellules musculaires lisses vasculaires et sur les cardiomyocytes et il active le système de transmission du signal (messenger secondaire) qui provoque une vasoconstriction et une prolifération des cellules musculaires lisses.
- L'activation du récepteur ET_B sur les cellules endothéliales entraîne une vasodilatation qui résulte de la production de monoxyde d'azote et de prostacycline.

Pharmacodynamique

Dans une étude de phase II, des paramètres hémodynamiques invasifs ont été étudiés chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) au début de l'étude et au bout de 12 semaines (n=29). Le traitement par l'ambrisentan a entraîné une augmentation significative de l'index cardiaque moyen (+0,3 l/min/m²; IC à 95%: de 0,15 à 0,51; p<0,001), une diminution de la pression artérielle pulmonaire moyenne (-5,2 mmHg; IC à 95%: de -7,6 à -2,9; p<0,001) et de la résistance vasculaire pulmonaire moyenne (-2,8 mmHg/l/min; IC à 95%: de -3,8 à -1,8; p<0,001) pour les posologies de 1 mg, 2,5 mg, 5 mg ou de 10 mg par jour. En outre, une tendance à une réduction de la pression artérielle droite moyenne (-0,5 mmHg) s'est dégagée.

Il s'est avéré chez les patients atteints d'HTAP qu'une réduction du peptide natriurétique de type B (BNP) s'accompagne d'une amélioration de l'hémodynamique et du test de marche de 6 minutes. L'analyse combinée des résultats de deux études de phase III contrôlées par placebo, a montré une diminution des concentrations plasmatiques de BNP chez les patients qui avaient reçu de l'ambrisentan durant 12 semaines. La moyenne géométrique de la concentration plasmatique de BNP a augmenté de 11% dans le groupe sous placebo et a diminué de 29% dans le groupe traité par 2,5 mg, de 30% dans le groupe traité par 5 mg et de 45% dans le groupe traité par 10 mg (p<0,001 pour chaque groupe de dose). Une corrélation positive a été observée entre la variation du BNP et l'amélioration de la classe de l'OMS au bout de 12 semaines.

Effets pharmacodynamiques

Les patients atteints d'HTAP ayant été traités en première ligne par l'ambrisentan associé au tadalafil ont présenté une plus forte réduction du taux de NT-pro-BNP (fraction N-terminale du propeptide natriurétique de type B) par rapport à la valeur initiale que ceux traités par l'ambrisentan ou le tadalafil en monothérapie.

Efficacité clinique

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire

Deux études d'efficacité et de sécurité de phase III, multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo, d'une durée de 12 semaines, chez des patients atteints d'HTAP ont été achevées. Des doses journalières d'ambrisentan de 5 et 10 mg ont été comparées pour la première étude (202 patients) et la deuxième étude a évalué les doses de 2,5 et 5 mg par jour (192 patients). Les données des deux études ont été combinées. Une amélioration significative du critère primaire du test de marche de 6 minutes (6MWD) a été observée au bout de 12 semaines par rapport au placebo:

	Ambrisentan 2,5 mg	Ambrisentan 5 mg	Ambrisentan 10 mg
Amélioration du 6MWD moyen, ajusté par rapport au placebo (IC à 95%)	+31,2 m (+5,6 à +56,7 m) p=0,022	+44,6 m (+24,3 à +64,9 m) p <0,001	+52,5 m (+28,8 à +76,2 m) p <0,001

L'indice de dyspnée de Borg (IDB; -0,85 unités, IC à 95%: -1,30 à -0,39, p<0,001) et la classe fonctionnelle selon la classification de l'OMS se sont améliorés au bout de 12 semaines pour le groupe ambrisentan combiné par rapport au placebo (p=0,009). L'analyse à mesures répétées a montré que l'amélioration des performances physiques, observée dans le groupe ambrisentan combiné, était significativement plus élevée que celle observée sous le placebo (p=0,003). Dans les études de phase III d'une durée de 12 semaines, le traitement par l'ambrisentan a en outre retardé le délai jusqu'à l'aggravation clinique. Les hazard ratios ont montré une réduction de 71% (IC à 95%: de 41% à 86%) de la probabilité d'aggravation clinique à un moment quelconque pour les patients sous ambrisentan par rapport au placebo. Les valeurs mesurées ont révélé un bénéfice en matière non seulement de décès mais aussi d'hospitalisation pour HTAP.

Données cliniques à long terme

Les patients des études de phase III pouvaient choisir de participer à une étude d'extension. Dans le suivi à long terme de ces personnes qui avaient été traitées à l'ambrisentan dans le cadre des études de phase III contrôlées par placebo et dans le cadre de leurs extensions ouvertes (N = 383), il est apparu que 93% (IC à 95%: 90,9 à 95,9) ont survécu un an (groupe cumulé de dosage) et que 91% (287/314) de ceux qui prenaient encore de l'ambrisentan étaient sous ambrisentan en monothérapie. Au bout de 2 ans, 85% (IC à 95%: 81,7 à 88,9; estimation de Kaplan-Meier) des patients avaient survécu et 83% (214/259) de ceux qui prenaient encore de l'ambrisentan étaient sous ambrisentan seul. Au bout de 3 ans, 79% (IC à 95%: 75,2 à 83,4; estimation de Kaplan-Meier) étaient encore en vie et 79% (147/186) des patients sous ambrisentan étaient sous ambrisentan seul. Les améliorations du 6MWD, de la classe fonctionnelle d'après l'OMS et de l>IDB par rapport aux valeurs initiales se

sont maintenues jusqu'à 3 ans sous le traitement à long terme dans le cadre de la phase d'extension des études de phase III.

Chez les patients souffrant d'une HTAP associée à des maladies du tissu conjonctif dans les études de phase III sur l'ambrisentan (ARIES 1 et 2 combinées), le 6MWD s'est, en règle générale, amélioré au bout de 12 semaines sous ambrisentan par rapport au placebo.

	Ambrisentan 2,5 mg (n=19)	Ambrisentan 5 mg (n=40)	Ambrisentan 10 mg (n=22)
Amélioration du 6MWD moyen, ajusté par rapport au placebo (IC à 95%)	-1,3 m (-4,7 à +46,1 m) p=0,875	+23,5 m (-8,0 à +54,9 m) p=0,071	+28,5 m (-9,7 à +66,8 m) p=0,067

Cette amélioration s'est maintenue même lors de l'administration à long terme (48 semaines) et a été la plus marquée chez les patients recevant 10 mg d'ambrisentan.

Pour pouvoir être admis dans les études de phase II et III, les patients devaient avoir des taux initiaux d'aminotransférases <1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Dans l'ensemble du programme de développement clinique, l'incidence des taux d'aminotransférases >3x la LSN a été de 13/483 (2,7%) chez les patients ayant reçu l'ambrisentan à un moment quelconque et de 3/132 (2,3%) chez les patients ayant reçu le placebo pendant 12 semaines.

Dans une étude ouverte, 36 patients qui avaient interrompu auparavant un traitement par un ARE en raison d'anomalies des aminotransférases sériques, ont reçu 2,5 mg d'ambrisentan par jour durant 4 semaines, puis 5 mg par jour pendant une durée allant jusqu'à 54 semaines. Aucun des patients n'a présenté d'anomalie confirmée des aminotransférases sériques >3x la LSN liée à l'ambrisentan, qui aurait imposé l'arrêt durable du médicament.

L'incidence cumulée des augmentations des taux sériques d'aminotransférases à >3x la LSN dans toutes les études de phases II et III (y compris leurs phases d'extension ouverte) a été de 17 sur 483 personnes pour une durée d'exposition moyenne de 79,5 semaines. Le taux d'événements est donc de 2,3 sur 100 patients-années d'exposition à l'Ambrisentan.

Dans toutes les études cliniques de phase III, les taux moyens d'hémoglobine ont diminué à partir de la quatrième semaine chez les patients des groupes sous ambrisentan (groupes sous ambrisentan combinés: -0,83 g/dl); les modifications moyennes par rapport à la valeur initiale semblaient être relativement stables au cours des 8 semaines suivantes. Au total, 17 patients (6,5%) du groupe sous ambrisentan combiné ont présenté une diminution de l'hémoglobine $\geq 15\%$ par rapport à la valeur initiale et leur taux a diminué en dessous de la limite inférieure de la normale (LIN). La proportion de patients remplissant ces critères a été plus élevée dans le groupe ayant reçu la dose de 10 mg

d'ambrisentan (10,4%) que dans les groupes traités par 2,5 mg et 5 mg (resp. 4,7% et 5,4%) et dans le groupe placebo (3,8%).

Par ailleurs, une diminution de la pression artérielle systolique et diastolique moyenne (resp. -3,0 mmHg et -4,2 mmHg pour le groupe sous ambrisentan combiné) a déjà été observée au bout de 4 semaines, avec des fluctuations minimales pendant le reste de l'étude.

Des données limitées provenant d'études cliniques n'ont pas révélé de modification significative du bilan hormonal masculin ou de la qualité du sperme.

Efficacité clinique en association avec le tadalafil

L'efficacité d'une association en première intention sur l'amélioration possible des symptômes chez des patients atteints d'HTAP a été évaluée dans le cadre d'une étude de phase III multicentrique, en double aveugle, contrôlée contre un traitement actif et axée sur la survenue d'événements (AMBITION) dont le but était d'évaluer l'efficacité du traitement associé de première intention d'ambrisentan et de tadalafil versus ambrisentan ou tadalafil en monothérapie chez 500 patients HTAP naïfs de traitement randomisés selon un ratio 2:1:1. Au début de l'étude, 96% des patients étaient naïfs de tout traitement spécifique de l'HTAP. Les patients ont commencé le traitement par 5 mg d'ambrisentan et 20 mg de tadalafil. La dose de tadalafil a été augmentée à 40 mg au bout de 4 semaines et la dose d'ambrisentan a été augmentée à 10 mg au bout de 8 semaines. 91% des patients ont reçu 10 mg d'ambrisentan et/ou 40 mg de tadalafil. Pour l'association, le traitement en double aveugle a été poursuivi en médiane >1,5 an.

23% des patients au total ont quitté l'étude prématurément: 13% à cause d'effets indésirables, 5% sur décision de l'investigateur, 4% après retrait du consentement, <1% pour violation du protocole d'étude; <1% ne sont plus venus aux visites prévues pour l'étude.

Le critère d'évaluation principal était le délai jusqu'à la survenue d'un événement d'échec clinique défini comme:

- le décès,
- une hospitalisation en raison d'une aggravation de l'HTAP, d'une progression de la maladie ou
- une réponse clinique à long terme insatisfaisante.

Critère d'évaluation principal

Par rapport aux groupes sous monothérapie réunis, la bithérapie a été associée à une réduction de 50% du risque (hazard ratio [HR] de 0,502; IC à 95%: 0,348 à 0,724; $p = 0,0002$) de survenue d'une composante du critère d'évaluation composite.

L'efficacité de l'association thérapeutique concernant le critère d'évaluation principal a été homogène dans la comparaison avec chacune des monothérapies et dans tous les sous-groupes d'âge, de sexe, d'origine ethnique, de région géographique et d'étiologie (HTAPI/HTAPH et HTAP-CTD). L'effet était significatif aussi bien chez les patients en CF OMS II que chez les patients en CF OMS III.

Absence d'utilité et nombre accru d'hospitalisations et de décès lors de fibrose pulmonaire idiopathique

Une étude auprès de 492 patients (ambrisentan N = 329, placebo N = 163) souffrant de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), dont 11% présentant une hypertension pulmonaire secondaire (groupe OMS 3), a été entreprise, mais terminée prématurément suite à la constatation que le critère primaire d'efficacité ne pourrait pas être atteint. On a observé 90 cas (27%) de progression de la FPI (par exemple hospitalisation pour problèmes respiratoires) ou de décès sous ambrisentan, par rapport à 28 cas (17%) dans le groupe placebo. L'analyse des éléments du critère primaire a démontré que les incidences d'hospitalisations pour problèmes respiratoires, de décès et de détérioration supplémentaire de la fonction respiratoire étaient plus élevées sous ambrisentan que sous placebo. L'ambrisentan est par conséquent contre-indiqué chez les patients présentant une FPI avec ou sans hypertension pulmonaire secondaire.

Pharmacocinétique

Absorption

L'ambrisentan est rapidement absorbé chez l'homme. Après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales ($C_{\max}$) de l'ambrisentan sont obtenues généralement en 1,5 h environ après la prise, à jeun ou non. La biodisponibilité absolue n'est pas connue. La $C_{\max}$ et l'AUC augmentent proportionnellement à la dose dans la fourchette thérapeutique. L'état d'équilibre est généralement atteint après 4 jours de doses répétées.

Une étude sur l'influence de l'alimentation dans laquelle des volontaires sains ont reçu l'ambrisentan à jeun ou après un repas riche en graisses a indiqué une diminution de la $C_{\max}$ de 12%, tandis que l'AUC demeurait inchangée. Cette diminution du pic de concentration n'est pas cliniquement significative et, par conséquent, l'ambrisentan peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Distribution

L'ambrisentan est fortement lié aux protéines plasmatiques. In vitro, l'ambrisentan était lié en moyenne à 98,8% aux protéines plasmatiques et cela indépendamment de la concentration dans la fourchette de 0,2 à 20 microgrammes/ml. L'ambrisentan est lié principalement à l'albumine (96,5%) et dans une moindre mesure, à la glycoprotéine acide α_1 .

La distribution de l'ambrisentan dans les érythrocytes n'est pas particulièrement prononcée, avec un rapport moyen sang/plasma de 0,57 chez l'homme et de 0,61 chez la femme.

Métabolisme

L'ambrisentan est couplé à l'acide glucuronique par plusieurs isoenzymes UGT (UGT1A9S, UGT2B7S et UGT1A3S) pour former le glucuronide d'ambrisentan (13%). L'ambrisentan subit également un métabolisme oxydatif, principalement par le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par le CYP3A5 et le CYP2C19, pour former le 4-hydroxyméthylambrisentan (21%), lui-même ensuite

glucuronoconjugué en 4-hydroxyméthylglucuronide d'ambrisentan (5%). L'ambrisentan est également un faible substrat pour la glycoprotéine P (P-gp). L'affinité de liaison du 4-hydroxyméthylambrisentan au récepteur de l'endothéline humaine est 65 fois plus faible que celle de l'ambrisentan. Par conséquent, aux concentrations observées dans le plasma (environ 20% par rapport aux molécules initiales d'ambrisentan), le 4 hydroxyméthylambrisentan ne devrait pas contribuer à l'activité pharmacologique de l'ambrisentan.

Élimination

L'ambrisentan et ses métabolites sont éliminés principalement dans la bile après le métabolisme hépatique et/ou extra-hépatique. 40% de la dose administrée sont retrouvés sous forme d'ambrisentan inchangé et 21% sous forme de 4-hydroxyméthylambrisentan dans les fèces. Environ 22% d'une dose administrée par voie orale sont retrouvés dans l'urine, dont 3,3% sous forme d'ambrisentan inchangé. La demi-vie d'élimination plasmatique chez l'homme est comprise entre 13,6 et 16,5 heures.

Cinétique pour certains groupes de patients

Sexe, âge:

Les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population réalisée chez des volontaires sains et des patients atteints d'HTAP ont révélé que la pharmacocinétique de l'ambrisentan n'est pas significativement influencée par le sexe ou l'âge (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Troubles de la fonction rénale

Aucune étude de pharmacocinétique n'a été effectuée chez des patients présentant une diminution de la fonction rénale. L'excrétion de l'ambrisentan par les reins étant toutefois minime, une insuffisance rénale ne devrait pas entraîner d'augmentation importante de l'exposition à l'ambrisentan.

Troubles de la fonction hépatique

Aucune étude spécifique n'a été réalisée sur la pharmacocinétique de l'ambrisentan chez les patients insuffisants hépatiques sévères ni chez ceux présentant une augmentation cliniquement significative des transaminases hépatiques. Les principales voies métaboliques de l'ambrisentan étant la glucuronoconjugaison et l'oxydation avec élimination par la bile, une insuffisance hépatique devrait augmenter l'exposition à l'ambrisentan ($C_{\max}$ et AUC).

L'ampleur de cet effet et d'éventuels autres effets sur la sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont cependant pas été évalués.

Données précliniques

Toxicologie générale

Lors de l'administration chronique de l'ambrisentan et d'autres ARE, des inflammations et des modifications de l'épithélium des fosses nasales et/ou des cornets nasaux ont été observées chez le rongeur au stade adulte et au stade juvénile et, dans une moindre mesure, chez le chien.

Mutagenicité et cancérogénicité

La génotoxicité de l'ambrisentan a été évaluée dans de nombreuses études *in vitro* et *in vivo*.

L'ambrisentan s'est avéré clastogène à fortes concentrations dans des tests sur des cellules de mammifères dans des conditions *in vitro*. L'ambrisentan n'a pas été mutagène chez les bactéries et n'a montré aucun indice de génotoxicité chez les rongeurs dans deux études *in vivo*.

Des études sur l'administration orale quotidienne de la substance à des rats et à des souris pendant une période de 2 ans n'ont fourni aucun indice suggérant un potentiel cancérigène. Une légère augmentation de l'incidence de fibro-adénomes de la glande mammaire – une tumeur bénigne – a été observée chez les rats mâles. Ces tumeurs n'ont été observées qu'avec les doses les plus élevées.

Toxicologie de reproduction

Un lien a été établi entre le développement d'une atrophie tubulaire testiculaire ou d'une stérilité chez des rongeurs et l'administration chronique d'ARE. Des cas d'atrophie tubulaire testiculaire ont été observés dans des études de fertilité chez le rat mâle après administration orale d'ambrisentan. Il n'a pas été observé d'effets homogènes sur le nombre de spermatozoïdes, la motilité des spermatozoïdes, les performances d'accouplement ou la fertilité. Une atrophie tubulaire testiculaire (focale/multifocale ou diffuse) a aussi été constatée dans une étude chez le rat, la souris et le chien avec des doses répétées.

La tératogénicité est un effet de classe des ARE. L'action de l'ambrisentan sur le développement embryo- fœtal a été évaluée chez le rat et le lapin après administration orale aux jours 6 à 17 de la gestation. Chez les deux espèces d'animaux, des anomalies ont été observées sous toutes les doses au niveau de la mandibule, de la langue et/ou du palais. De plus, l'étude sur les rats a révélé une incidence accrue de défauts du septum interventriculaire, de défauts de vaisseaux du tronc, d'anomalies de la thyroïde et du thymus, d'ossifications supplémentaires de l'os basisphénoïde et une incidence accrue de fœtus portant l'artère ombilicale à gauche au lieu de la porter à droite.

Chez de jeunes rats qui ont reçu de l'ambrisentan par voie orale une fois par jour aux jours 7 à 26, 36 ou 62 après la naissance, une diminution du poids du cerveau (de -3% à -8% par rapport au groupe témoin) sans modification morphologique, neurologique ou comportementale ainsi qu'une réduction de la longueur des cubitus ont été relevées après observation de bruits respiratoires, d'une apnée et d'une hypoxie. La pertinence clinique de ces résultats pour la population pédiatrique n'est pas entièrement élucidée; toutefois, l'hypoxie était associée à une apnée induite mécaniquement qui, vu

le développement en fonction de l'âge de l'oropharynx humain, peut être considérée comme un risque éventuel chez les enfants de moins de 4 ans (voir sous «Posologie/Mode d'emploi»; «Instructions posologiques particulières: Enfants et adolescents»). Une incidence plus élevée de membranes pupillaires persistantes a également été constatée. On suppose néanmoins qu'il n'y a aucun risque chez le nouveau-né ou l'enfant car normalement, les structures oculaires correspondantes disparaissent déjà *in utero*.

Remarques particulières

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

Remarques particulières concernant le stockage

Ne pas conserver au-dessus de 30°C.

Conserver hors de portée des enfants.

Numéro d'autorisation

67799 (Swissmedic).

Présentation

Comprimés pelliculés à 5 mg: 10, 30, [B]

Comprimés pelliculés à 10 mg: 10, 30, [B]

Titulaire de l'autorisation

Devatis AG, 6330 Cham.

Mise à jour de l'information

Septembre 2025.