

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AMBRISENTAN STRAGEN 10 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ambrisentan 10 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipient(s) à effet notoire : chaque comprimé contient 95 mg de lactose (sous forme monohydratée), environ 0,21 mg de lécithine (de soja) (E322), environ 0,405 mg de laque aluminique rouge Allura AC (E129).

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé rose, oblong, biconvexe, avec la marque « 10 » sur une face et lisse sur l'autre, d'une taille d'environ 11,1 mm et une largeur nominale d'environ 5,6 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

AMBRISENTAN STRAGEN est indiqué, seul ou en association, dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adultes en classe fonctionnelle II et III (classification OMS) (voir rubrique 5.1). L'efficacité a été montrée dans l'HTAP idiopathique et dans l'HTAP associée à une collagénose systémique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.

Posologie

Ambrisentan en monothérapie

L'ambrisentan doit être débuté par voie orale à la dose de 5 mg une fois par jour et peut être augmenté à 10 mg par jour en fonction de la réponse clinique et de la tolérance.

Ambrisentan en association avec le tadalafil

Utilisé en association avec le tadalafil, la dose préconisée d'ambrisentan est de 10 mg une fois par jour.

Dans l'étude AMBITION, les patients recevaient 5 mg par jour d'ambrisentan durant les 8 premières semaines et la dose quotidienne était ensuite augmentée à 10 mg en fonction de la tolérance (voir rubrique 5.1). Associé au tadalafil à la dose de 20 mg, le traitement par ambrisentan était débuté à la dose de 5 mg. En fonction de la tolérance, la dose de tadalafil était ensuite augmentée à 40 mg après 4 semaines et celle de l'ambrisentan était augmentée à 10 mg après 8 semaines. Plus de 90% des patients ont suivi ce schéma posologique. Les doses pouvaient aussi être baissées en fonction de la tolérance.

Des données limitées suggèrent que l'interruption brutale de l'ambrisentan n'est pas associée à un effet rebond avec aggravation de l'hypertension artérielle pulmonaire.

En cas de co-administration avec la ciclosporine A, la dose d'ambrisentan doit être limitée à 5 mg une fois par jour et le patient devra faire l'objet d'une étroite surveillance (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Populations particulières

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients de plus de 65 ans (voir rubrique 5.2).

Patients insuffisants rénaux

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 5.2). Les données d'utilisation de l'ambrisentan étant limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), le traitement doit être initié avec précaution dans cette population et une attention particulière doit être portée en cas d'augmentation de la dose à 10 mg d'ambrisentan.

Patients insuffisants hépatiques

L'ambrisentan n'a pas été étudié chez les sujets présentant une insuffisance hépatique (avec ou sans cirrhose). Comme les principales voies métaboliques de l'ambrisentan sont la glucuroconjugaison et l'oxydation avec élimination par voie biliaire, l'insuffisance hépatique pourrait augmenter l'exposition systémique (C_{max} et ASC) en ambrisentan. Par conséquent, un traitement par ambrisentan ne doit pas être instauré chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou une augmentation des aminotransférases hépatiques cliniquement significative (plus de 3 fois la limite normale supérieure (> 3 x LNS) ; voir rubriques 4.3 et 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'ambrisentan n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Aucune donnée clinique humaine n'est disponible (voir rubrique 5.3 concernant les données disponibles chez les jeunes animaux).

Mode d'administration

Il est recommandé d'avaler le comprimé entier sans le croquer, au cours ou en dehors des repas. Il est recommandé de ne pas couper, écraser ou mâcher le comprimé.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à l'arachide ou au soja, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Grossesse (voir rubrique 4.6).

Femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception fiable (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Allaitement (voir rubrique 4.6).

Insuffisance hépatique sévère (avec ou sans cirrhose) (voir rubrique 4.2).

Taux initial des aminotransférases hépatiques (aspartate aminotransférase (ASAT) et/ou alanine aminotransférase (ALAT) > 3 x LNS (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Fibrose pulmonaire idiopathique avec ou sans hypertension pulmonaire associée (voir rubrique 5.1).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le rapport bénéfice/risque de l'ambrisentan n'a pas été établi chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle I (classification OMS).

L'efficacité de l'ambrisentan en monothérapie n'a pas été établie chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire en classe fonctionnelle IV (classification OMS). En cas de détérioration de l'état clinique, un traitement recommandé pour le stade sévère de la maladie (ex. époprosténol) doit être envisagé.

Fonction hépatique

Des anomalies de la fonction hépatique ont été associées à l'HTAP. Des cas compatibles avec une hépatite auto-immune, incluant une possible exacerbation d'hépatite auto-immune sous-jacente, des cas d'atteinte hépatique et d'élévations des enzymes hépatiques potentiellement liés au traitement ont été observés avec l'ambrisentan (voir rubriques 4.8 et 5.1). Les aminotransférases hépatiques sériques

(ALAT et ASAT) doivent par conséquent être dosées avant l'initiation du traitement par ambrisentan et le traitement ne doit pas être initié chez les patients dont les taux sériques d'ASAT et/ou ALAT sont supérieurs à 3 fois la limite normale supérieure (3 x LNS) (voir rubrique 4.3).

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter tout signe d'atteinte hépatique et un suivi mensuel des taux d'ALAT et ASAT est recommandé. Si un patient présente une augmentation cliniquement significative, prolongée et inexpliquée des taux d'ALAT et/ou d'ASAT, ou si cette augmentation s'accompagne de signes ou de symptômes d'atteinte hépatique (ex. ictère), la prise d'ambrisentan doit être interrompue.

Chez les patients ne présentant pas de symptôme clinique d'atteinte hépatique ou d'ictère, la réintroduction de l'ambrisentan après normalisation des taux sériques d'enzymes hépatiques peut être envisagée. L'avis d'un médecin spécialiste hépatologue est recommandé.

Taux d'hémoglobine

Des diminutions du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite ont été associées aux antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE), y compris avec l'ambrisentan. Dans la majorité des cas, la diminution a été observée au cours des 4 premières semaines de traitement et le taux d'hémoglobine s'est ensuite généralement stabilisé. Au cours de l'étude d'extension en ouvert des études cliniques pivotales de phase 3, les diminutions moyennes des taux d'hémoglobine observées sur le long terme par rapport aux taux à l'inclusion (de 0,9 jusqu'à 1,2 g/dl) ont persisté jusqu'à 4 ans de traitement par ambrisentan. Depuis la mise sur le marché, des cas d'anémie nécessitant une transfusion sanguine ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

L'instauration du traitement par ambrisentan n'est pas recommandée chez des patients présentant une anémie cliniquement significative. Un contrôle des taux d'hémoglobine et/ou de l'hématocrite est recommandé pendant la prise d'ambrisentan, par exemple 1 mois et 3 mois après le début du traitement et ensuite périodiquement selon la pratique clinique. Si une diminution cliniquement significative de l'hémoglobine ou de l'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 lorsque l'ambrisentan était associé avec du tadalafil (15% de la fréquence des événements indésirables), comparativement au traitement en monothérapie par ambrisentan ou tadalafil (7% et 11% respectivement).

Rétention hydrique

Des oedèmes périphériques ont été observés avec les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE), y compris avec l'ambrisentan. La plupart des cas d'oedèmes périphériques rapportés au cours des études cliniques avec l'ambrisentan ont été d'intensité légère à modérée, cependant ils peuvent être plus fréquents et d'intensité plus importante chez les patients d'âge ≥ 65 ans. Les oedèmes périphériques ont été plus fréquemment rapportés avec la dose de 10 mg d'ambrisentan dans les études cliniques à court terme (voir rubrique 4.8).

Des cas de rétention hydrique survenant dans les semaines suivant la mise en route d'un traitement par l'ambrisentan ont été rapportés depuis sa commercialisation. Certains cas ont nécessité un traitement diurétique ou une hospitalisation pour traitement de la surcharge hydrique ou d'une décompensation cardiaque. En cas de rétention hydrique préexistante, le traitement par ambrisentan ne sera initié qu'après traitement approprié de la surcharge hydrique.

Si une rétention hydrique, avec ou sans prise de poids associée, apparaît au cours du traitement par ambrisentan, les investigations appropriées devront être menées afin de distinguer si elle est liée à la prise d'ambrisentan ou à une décompensation cardiaque sous-jacente, et décider en conséquence de la nécessité d'un traitement spécifique ou de l'arrêt du traitement par ambrisentan. L'incidence des oedèmes périphériques était plus élevée lorsque l'ambrisentan était associé avec le tadalafil (45% de la fréquence des événements indésirables), comparativement aux traitements en monothérapie par ambrisentan ou tadalafil (38% et 28% respectivement). Les oedèmes périphériques sont survenus en majorité au cours du premier mois de traitement.

Femmes en âge de procréer

Chez la femme en âge de procréer, une grossesse doit être exclue avant la mise en route du traitement et doit ensuite être évitée par une méthode de contraception fiable. En cas de doute sur le choix du mode de contraception adapté à la patiente, la consultation d'un médecin spécialiste gynécologue doit être envisagée. Des tests de grossesse mensuels sont recommandés pendant le traitement par ambrisentan (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Maladie veino-occlusive pulmonaire

Des cas d'œdème pulmonaire ont été rapportés avec des médicaments vasodilatateurs, tels que les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE), lorsqu'ils sont utilisés chez des patients ayant une maladie veino-occlusive pulmonaire. Par conséquent, si des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire développent un œdème pulmonaire aigu sous traitement par ambrisentan, la possibilité d'une maladie pulmonaire veino-occlusive devra être évoquée.

Utilisation concomitante avec d'autres médicaments

Les patients traités par ambrisentan doivent faire l'objet d'une étroite surveillance lorsqu'ils débutent un traitement par rifampicine (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Excipients

Ce médicament 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 doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (laque aluminique rouge Allura AC (E129)), qui peut provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient de la lécithine de soja, il ne doit pas être utilisé en cas d'allergie à l'arachide ou au soja (voir rubrique 4.3).

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

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Dans des études réalisées *in vitro* et *in vivo* chez l'animal, l'ambrisentan n'a provoqué ni inhibition ni induction des enzymes impliquées dans les phases I ou II du métabolisme des médicaments aux concentrations utilisées en thérapeutique, ce qui suggère un faible potentiel d'interactions sur le profil pharmacocinétique des médicaments métabolisés par ces voies.

L'induction potentielle de l'activité du CYP3A4 par l'ambrisentan a été étudiée chez des volontaires sains ; les résultats suggèrent une absence d'effet inducteur de l'ambrisentan sur l'isoenzyme CYP3A4.

Ciclosporine A

A l'état d'équilibre, la co-administration d'ambrisentan et de ciclosporine A a doublé l'exposition à l'ambrisentan chez des volontaires sains. Ce phénomène peut être dû à l'inhibition par la ciclosporine A des transporteurs et des enzymes métaboliques impliqués dans la pharmacocinétique de l'ambrisentan. Par conséquent, en cas de co-administration avec la ciclosporine A, la dose d'ambrisentan doit être limitée à 5 mg une fois par jour (voir rubrique 4.2). L'administration de doses multiples d'ambrisentan n'a pas eu d'effet sur l'exposition à la ciclosporine A et aucun ajustement posologique de la ciclosporine A n'est justifié.

Rifampicine

L'administration concomitante de rifampicine (qui est un inhibiteur du transporteur polypeptide des anions organiques (OATP), un puissant inducteur des cytochromes CYP3A et 2C19, et un inducteur de la glycoprotéine P (P-gp) et des uridine-diphospho-glucuronosyltransférases [UGT]), a été associée à une augmentation transitoire (environ 2 fois) de l'exposition à l'ambrisentan suite à l'initiation du traitement chez des volontaires sains. Toutefois, à J8, l'administration à l'état d'équilibre de la rifampicine n'a pas entraîné d'effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'ambrisentan. Les patients traités par ambrisentan doivent faire l'objet d'une étroite surveillance lorsqu'ils débutent un traitement par rifampicine (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Inhibiteurs de la phosphodiesterase

L'administration concomitante d'ambrisentan et d'un inhibiteur de la phosphodiesterase, que ce soit le sildénafil ou le tadalafil (tous deux substrats du CYP3A4) chez des volontaires sains, n'a pas entraîné de modifications significatives de la pharmacocinétique de l'inhibiteur de la phosphodiesterase ni de celle de l'ambrisentan (voir rubrique 5.2).

Autres traitements ciblés de l'HTAP

L'efficacité et la sécurité de l'ambrisentan lors de l'administration concomitante avec d'autres traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire (ex. prostanoïdes et stimulateurs de la guanylate cyclase soluble) n'ont pas été spécifiquement étudiées dans des essais cliniques contrôlés menés chez des patients atteints d'HTAP (voir rubrique 5.1). Au vu des données disponibles concernant la métabolisation, il n'est pas attendu d'interaction médicamenteuse avec les stimulateurs de la guanylate cyclase soluble ou les prostanoïdes (voir rubrique 5.2). Cependant aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec ces médicaments. Par conséquent, la prudence est recommandée en cas d'administration concomitante.

Contraceptifs oraux

Dans une étude clinique menée chez des volontaires sains, l'administration à l'état d'équilibre pharmacocinétique de 10 mg d'ambrisentan une fois par jour n'a pas entraîné de modifications significatives de la pharmacocinétique d'une dose unique d'un contraceptif oral associant l'éthinylestradiol et la noréthindrone (voir rubrique 5.2). Selon cette étude pharmacocinétique, l'ambrisentan ne devrait pas avoir d'effet significatif sur l'exposition aux oestrogènes ou à la progestérone des contraceptifs oraux.

Warfarine

L'ambrisentan n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique à l'état d'équilibre et sur l'activité anticoagulante de la warfarine chez le volontaire sain (voir rubrique 5.2). Par ailleurs, la warfarine n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'ambrisentan. De plus, chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire, il n'a pas été observé de retentissement sur la dose hebdomadaire utilisée des anticoagulants de type warfarine nécessaire, sur le temps de prothrombine (TP) et sur le rapport normalisé international (INR).

Kétoconazole

L'administration de kétoconazole (puissant inhibiteur du CYP3A4) à l'état d'équilibre pharmacocinétique n'a pas entraîné d'augmentation cliniquement significative de l'exposition à l'ambrisentan (voir rubrique 5.2).

Effet de l'ambrisentan sur les transporteurs de xénobiotiques

In vitro, l'ambrisentan n'a eu aucun effet inhibiteur sur les transporteurs humains à des concentrations cliniquement significatives, incluant la glycoprotéine P (P-gp), la BCRP (breast cancer resistance protein), la MRP2 (multi-drug resistance protein isoform-2), la BSEP (bile salt export pump), les OATPB1 et OATPB3 (organic anion transporting polypeptides) et le NTCP (sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide).

Ambrisentan est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp).

Des études *in vitro* effectuées sur des hépatocytes de rat ont également montré que l'ambrisentan n'était pas un inducteur des protéines P-gp, BSEP ou MRP2.

L'administration répétée de l'ambrisentan chez des volontaires sains n'a pas eu d'effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique de la digoxine administrée en dose unique, substrat de la P-gp (voir rubrique 5.2).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Chez les femmes en âge de procréer, le traitement par ambrisentan ne doit être initié qu'après obtention d'un test de grossesse négatif et à condition qu'une méthode de contraception fiable soit utilisée. Des tests mensuels de grossesse sont recommandés au cours du traitement par ambrisentan.

Grossesse

L'ambrisentan est contre-indiqué durant la grossesse (voir rubrique 4.3). Les études réalisées chez l'animal ont montré que l'ambrisentan était tératogène. Il n'y a pas de données chez l'homme.

Les femmes traitées par ambrisentan doivent être informées du risque pour le fœtus et un traitement alternatif devra être initié en cas de grossesse (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.3).

Allaitement

Il n'existe pas de données sur le passage de l'ambrisentan dans le lait maternel humain. L'excrétion de l'ambrisentan dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal. L'allaitement est par conséquent contre-indiqué pendant le traitement par ambrisentan (voir rubrique 4.3).

Fertilité masculine

Le développement d'une atrophie tubulaire testiculaire lié à l'administration chronique des antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE) a été observé chez les animaux mâles, y compris avec l'ambrisentan (voir rubrique 5.3). Bien qu'il n'ait pas été clairement mis en évidence d'effet délétère sur le nombre de spermatozoïdes lors d'une administration au long cours de l'ambrisentan dans l'étude ARIES E, l'administration chronique d'ambrisentan a été associée à des modifications des marqueurs de la spermatogénèse. Une diminution de la concentration plasmatique de l'inhibine B et une augmentation de la concentration plasmatique de la FSH ont été observées. L'effet de l'ambrisentan sur la fertilité chez l'homme n'est pas connu mais l'éventualité d'une altération de la spermatogénèse ne peut être exclue. L'administration chronique d'ambrisentan n'a pas été associée à une modification de la testostérone plasmatique dans les études cliniques.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'ambrisentan a un effet mineur ou modéré sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'état clinique du patient et le profil des effets indésirables de l'ambrisentan (tels que hypotension, sensations vertigineuses, asthénie, fatigue) doivent être pris en considération lorsqu'il s'agit d'évaluer l'aptitude du patient à effectuer des tâches nécessitant son discernement, ainsi que ses facultés motrices ou cognitives (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être conscients de l'effet que l'ambrisentan peut avoir sur leurs facultés avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La tolérance de l'ambrisentan a été étudiée chez plus de 1200 patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire en monothérapie ou en association lors d'essais cliniques (voir rubrique 5.1). Les effets indésirables observés dans les essais cliniques contrôlés versus placebo de 12 semaines sont répertoriés ci-dessous par classes organes et par fréquence de survenue.

Les informations provenant des études à long terme non contrôlées contre placebo (ARIES-E et AMBITION en association avec le tadalafil) figurent également ci-dessous. Il n'a pas été identifié de nouvel effet indésirable avec le traitement à long terme ou avec l'ambrisentan en association avec le tadalafil. Le profil de tolérance observé dans les études non contrôlées sur une durée plus longue (en moyenne 79 semaines) est similaire à celui observé dans les études court terme. Les effets indésirables recueillis depuis la mise sur le marché sont également présentés.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec l'ambrisentan ont été : oedème périphérique, rétention hydrique et céphalées (incluant céphalée sinusale et migraine). L'utilisation de la dose la plus forte (10 mg) a été associée à une incidence plus élevée de ces effets indésirables, et une tendance à une majoration de la sévérité des oedèmes périphériques a été observée chez les sujets ≥ 65 ans dans les études cliniques à court-terme (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables

La convention suivante a été utilisée pour la classification des fréquences : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Pour les effets indésirables dose dépendants les fréquences de survenue correspondent à la dose la plus élevée d'ambrisentan. Les fréquences ne tiennent pas compte d'autres facteurs incluant des variations de durée d'étude, les pathologies associées et les caractéristiques des patients à l'inclusion. Les fréquences de survenue des effets indésirables reposent sur l'expérience des essais cliniques et peuvent ne pas refléter les fréquences des effets indésirables survenant dans la pratique clinique. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante.

	Ambrisentan (ARIES-C et depuis la commercialisation)	Ambrisentan (AMBITION et ARIES- E)	Association avec tadalafil (AMBITION)
--	---	---	--

<i>Troubles hématologiques et du système lymphatique</i>			
Anémie (diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite)	Fréquent ¹	Très fréquent	Très fréquent
<i>Troubles du système immunitaire</i>			
Réactions d'hypersensibilité (ex : angioedème, éruption cutanée, prurit)	Fréquence indéterminée	Fréquent	Fréquent
<i>Troubles du système nerveux</i>			
Céphalées (y compris céphalées sinusales, migraine)	Très fréquent ²	Très fréquent	Très fréquent
Sensations vertigineuses	Fréquent ³	Très fréquent	Très fréquent
<i>Affections oculaires</i>			
Vision floue, troubles visuels	Fréquence indéterminée ⁴	Fréquent	Fréquent
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>			
Acouphènes	NR	NR	Fréquent
Perte soudaine de l'audition	NR	NR	Fréquence indéterminée
<i>Troubles cardiaques</i>			
Insuffisance cardiaque	Fréquent ⁵	Fréquent	Fréquent
Palpitations	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
<i>Troubles vasculaires</i>			
Hypotension	Fréquent ³	Fréquent	Fréquent
Bouffées vasomotrices	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Syncope	Fréquence indéterminée ³	Fréquent	Fréquent
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>			
Epistaxis	Fréquent ³	Fréquent	Fréquent
Dyspnée	Fréquent ^{3,6}	Très fréquent	Très fréquent
Congestion des voies respiratoires hautes (ex. nez, sinus), sinusite, rhinopharyngite, rhinite	Fréquent ⁷		
Rhinopharyngite		Très fréquent	Très fréquent
Sinusite, rhinite		Fréquent	Fréquent
Congestion nasale		Très fréquent	Très fréquent

<i>Troubles gastro-intestinaux</i>			
Nausées, vomissements, diarrhée	Fréquent ³		
Nausées		Très fréquent	Très fréquent
Vomissements		Fréquent	Très fréquent
Diarrhée		Très fréquent	Très fréquent
Douleurs abdominales	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Constipation	Fréquent	Fréquent	Fréquent
<i>Troubles hépatobiliaires</i>			
Atteinte hépatique (voir rubrique 4.4)	Fréquence indéterminée ^{3, 8}	NR	NR
Hépatite auto-immune (voir rubrique 4.4)	Fréquence indéterminée ^{3,8}	NR	NR
Elévation des transaminases hépatiques	Fréquent ³	NR	NR
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>			
Eruption cutanée	NR	Fréquent ⁹	Fréquent ⁹
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>			
OEdème périphérique, rétention hydrique	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Douleur/gêne thoracique	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Asthénie	Fréquent ³	Fréquent	Fréquent
Fatigue	Fréquent ³	Très fréquent	Très fréquent

NR - non rapporté

¹ Voir paragraphe « Description de certains effets indésirables ».

² La fréquence des céphalées apparaît plus élevée avec 10 mg d'ambrisentan.

³ Données issues de la pharmacovigilance depuis la mise sur le marché et fréquences de survenue estimées à partir des fréquences observées dans les essais cliniques contrôlés comparativement au placebo.

⁴ Données issues de la pharmacovigilance depuis la mise sur le marché.

⁵ La plupart des cas d'insuffisance cardiaque rapportés étaient associés à une rétention hydrique. Données issues de la pharmacovigilance depuis la mise sur le marché et fréquences de survenue estimées par une modélisation statistique à partir des données issues des essais cliniques contrôlés comparativement au placebo.

⁶ Des cas d'aggravation de dyspnée d'étiologie indéterminée ont été rapportés peu de temps après le début du traitement par ambrisentan.

⁷ L'incidence des congestions nasales s'est révélée dose-dépendante pendant le traitement par ambrisentan.

⁸ Des cas d'hépatite auto-immune, incluant des cas d'exacerbation d'hépatite auto-immune, et d'atteinte hépatique ont été rapportés au cours du traitement par ambrisentan.

⁹ Eruption cutanée incluant des éruptions érythémateuses, des éruptions généralisées, des éruptions papuleuses et des éruptions prurigineuses.

Description de certains effets indésirables

Diminution de l'hémoglobine

Depuis la mise sur le marché, des cas d'anémie nécessitant une transfusion sanguine ont été rapportés (voir rubrique 4.4). La fréquence de diminution de l'hémoglobine (anémie) apparaît plus élevée avec 10 mg d'ambrisentan. Durant les 12 semaines d'études cliniques de Phase 3 contrôlées versus placebo, les taux moyens d'hémoglobine ont diminué chez les patients des groupes ambrisentan et ces diminutions ont été détectées dès la quatrième semaine (diminution de 0,83 g/dl). Les variations par rapport à la valeur à l'inclusion ont semblé se stabiliser au cours des huit semaines suivantes. Au total, 17 patients (6,5 %) des groupes traités par ambrisentan ont présenté une diminution du taux d'hémoglobine d'au moins 15 % par rapport à l'inclusion et le taux était inférieur à la limite inférieure de la normale.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Il n'y a pas de données rapportées chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire traités avec plus de 10 mg par jour d'ambrisentan. Chez des volontaires sains, l'administration d'une dose unique de 50 et 100 mg (5 à 10 fois la dose maximale recommandée) a été associée à des céphalées, des bouffées vasomotrices, des sensations vertigineuses, des nausées et des congestions nasales.

Du fait de son mécanisme d'action, un surdosage par ambrisentan peut potentiellement entraîner une hypotension (voir rubrique 5.3). L'hypotension induite peut être sévère et nécessiter un traitement de réanimation. Aucun antidote n'est disponible.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Anti-hypertenseurs, autres anti-hypertenseurs, code ATC : C02KX02

Mécanisme d'action

Ambrisentan est un antagoniste sélectif des récepteurs de type A de l'endothéline (ET_A), actif par voie orale appartenant à la catégorie des acides propioniques. L'endothéline joue un rôle important dans la physiopathologie de l'hypertension artérielle pulmonaire.

- Ambrisentan est un antagoniste ET_A puissant (K_i 0,016 nM) et hautement sélectif (environ 4000 fois plus sélectif pour ET_A par rapport à ET_B).
- Ambrisentan bloque les récepteurs de sous-type ET_A, principalement localisés sur les cellules des muscles lisses vasculaires et sur les cardiomyocytes, ce qui empêche l'activation des médiateurs de l'endothéline, messagers secondaires dans le processus de vasoconstriction et de prolifération des cellules musculaires lisses.
- La sélectivité d'ambrisentan pour le récepteur ET_A plus que pour le récepteur ET_B permet de respecter la production médiée par le récepteur ET_B de vasodilatateurs comme le monoxyde d'azote et de prostacycline.

Efficacité et sécurité cliniques

Deux essais pivot de phase 3, multicentriques, randomisés, en double aveugle, contrôlés contre placebo ont été réalisés (ARIES-1 et 2). L'essai ARIES-1 incluant 201 patients, a comparé ambrisentan 5 mg et ambrisentan 10 mg au placebo. L'essai ARIES-2 incluant 192 patients, a comparé ambrisentan 2,5 mg

et ambrisentan 5 mg au placebo. Dans ces deux études, l'ambrisentan a été ajouté au traitement pré-existant, qui pouvait inclure une association de digoxine, d'anticoagulants, de diurétiques, d'oxygène et de vasodilatateurs (inhibiteurs des canaux calciques et inhibiteurs ACE). Les patients inclus présentaient une HTAP idiopathique ou une HTAP associée à une collagénose systémique. La majorité des patients était en classe fonctionnelle II (38,4 %) ou III (55,0 %) selon la classification OMS. Les patients atteints d'insuffisance hépatique préexistante (cirrhose ou taux d'aminotransférases cliniquement significatif) et les patients utilisant d'autres thérapies de l'hypertension artérielle pulmonaire (par exemple prostanoïdes) ont été exclus. Les paramètres hémodynamiques n'ont pas été évalués durant ces études.

Le critère principal défini pour ces études de phase 3 était l'amélioration de la capacité à l'exercice mesurée par le changement par rapport à la valeur à l'inclusion des résultats au test de marche de 6 minutes à 12 semaines. Dans les deux études, le traitement par ambrisentan a entraîné une amélioration significative du test de marche à 6 minutes pour chacune des doses d'ambrisentan étudiées.

Dans les études ARIES-1 et ARIES- 2, l'amélioration de la distance moyenne parcourue durant le test de marche pendant 6 minutes à la semaine 12 était, après ajustement de l'effet placebo, respectivement de 30,6 m (IC 95% : 2,9 à 58,3 ; p = 0,008) et de 59,4 m (IC 95 %: 29,6 à 89,3 ; p < 0,001) dans le groupe ambrisentan 5 mg. Pour l'étude ARIES-1, l'amélioration de la distance moyenne parcourue durant le test de marche à 6 minutes à la semaine 12 était de 51,4 m (IC 95 % : 26,6 à 76,2 ; p < 0,001) dans le groupe ambrisentan 10 mg.

Une analyse combinée des études de phase 3 (ARIES-C) conduite selon des modalités pré-spécifiées dans le protocole a retrouvé une amélioration sur la moyenne des différences observées par rapport au placebo des tests de marche à 6 minutes après 12 semaines de traitement : 44,6 m (IC 95 % : 24,3 à 64,9 ; p < 0,001) dans le groupe ambrisentan 5 mg et de 52,5 m (IC 95 % : 28,8 à 76,2 ; p < 0,001) dans le groupe ambrisentan 10 mg.

Dans l'étude ARIES-2 (groupe recevant des doses combinées), l'ambrisentan a significativement retardé l'aggravation clinique de l'HTAP par rapport au placebo (p < 0,001), le Hazard ratio a démontré une réduction de 80 % (IC 95 % : 47 % à 92 %). Cette évaluation englobait : le décès, la transplantation, l'hospitalisation pour HTAP, la septostomie auriculaire, l'ajout d'autres agents thérapeutiques pour le traitement de l'HTAP. Une amélioration statistiquement significative dans le domaine concernant les fonctions physiques évalué par le questionnaire d'échelle de qualité de vie SF-36 Health Survey, a été observée pour le groupe recevant les doses combinées d'ambrisentan ($3,41 \pm 6,96$) par rapport au placebo ($-0,20 \pm 8,14$, p = 0,005). Le traitement par ambrisentan a amélioré de façon statistiquement significative la dyspnée évaluée par l'Index de Dyspnée de Borg (IDB) à la semaine 12 après ajustement de l'effet placebo de -1,1 (IC 95 % : -1,8 à -0,4 ; p = 0,019 ; groupe recevant la dose combinée).

Données à long terme

Les patients inclus dans les études ARIES-1 et 2 étaient éligibles pour entrer dans l'étude d'extension à long terme en ouvert ARIES-E (n=383). L'exposition moyenne calculée sur l'ensemble des données des 2 études était d'environ 145 ± 80 semaines, et l'exposition maximale d'environ 295 semaines. Les critères d'évaluation principaux de cette étude étaient l'incidence et la sévérité des effets indésirables associés à une administration au long cours de l'ambrisentan, incluant les anomalies des tests sanguins de la fonction hépatique. La tolérance observée à long terme dans cette étude était globalement superposable à celle observée dans les études contrôlées comparativement au placebo de 12 semaines.

Le taux de survie des patients sous ambrisentan (tous groupes de doses d'ambrisentan combinés) à 1, 2 et 3 ans était respectivement de 93 %, 85 % et 79 %.

Dans une étude conduite en ouvert (AMB222), l'ambrisentan a été administré chez 36 patients afin d'évaluer l'incidence de l'augmentation des taux sériques d'aminotransférases chez les patients qui avaient précédemment arrêté d'autres traitements avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline en raison d'anomalies des taux d'aminotransférases. Pendant une durée moyenne de 53 semaines de traitement par ambrisentan, aucun des patients inclus n'a présenté un taux d'ALAT sérique confirmé > 3 x LNS nécessitant un arrêt définitif du traitement. Cinquante pour cent des patients étaient passés de 5 mg à 10 mg d'ambrisentan pendant cette période.

L'incidence cumulée des anomalies des taux d'aminotransférases sériques > 3 x LNS dans l'ensemble des études cliniques de phase 2 et 3 (y compris les extensions d'essais) a été de 17 sur 483 patients sur une durée d'exposition moyenne de 79,5 semaines. Soit un taux d'évènements de 2,3 pour 100

patients-années exposés à l'ambrisentan. Au cours de l'étude d'extension à long terme en ouvert ARIES-E, le risque à 2 ans de développer des élévations des aminotransférases sériques > 3 x LNS chez les patients traités par ambrisentan était de 3,9 %.

Autres informations cliniques

Dans l'étude de phase 2 (AMB 220), une amélioration des paramètres hémodynamiques a été observée après 12 semaines de traitement chez les patients (n = 29) présentant une HTAP. Le traitement par ambrisentan a entraîné une augmentation de l'index cardiaque moyen, une diminution de la pression artérielle pulmonaire moyenne et une diminution de la résistance vasculaire pulmonaire moyenne.

Une diminution de la pression artérielle systolique et diastolique a été rapportée sous traitement par ambrisentan. Dans des études cliniques contrôlées comparativement au placebo d'une durée de 12 semaines, la réduction moyenne de la pression artérielle systolique et diastolique entre les valeurs à l'inclusion et celles observées à la fin du traitement ont été respectivement, de 3 mm Hg et 4,2 mm Hg. Au cours de l'étude d'extension en ouvert ARIES E, les diminutions moyennes de la pression artérielle systolique et diastolique ont persisté jusqu'à 4 ans de traitement par ambrisentan.

Aucun effet cliniquement significatif relatif à la pharmacocinétique de l'ambrisentan ou du sildénafil n'a été observé pendant une étude d'interaction médicamenteuse effectuée chez des volontaires sains, et l'association a été bien tolérée. Dans les études ARIES-E et AMB222, 22 patients (5,7 %) et 17 patients (47 %) respectivement ont reçu un traitement concomitant d'ambrisentan et de sildénafil. Aucun problème d'intolérance supplémentaire n'a été détecté chez ces patients.

Efficacité clinique en association avec le tadalafil

Une étude clinique de phase 3 conduite en fonction de la survenue d'événements, multicentrique en double aveugle utilisant un comparateur actif a été menée afin d'évaluer l'efficacité de l'association thérapeutique en première intention d'ambrisentan et de tadalafil (bithérapie) comparativement à un traitement en monothérapie par l'ambrisentan ou le tadalafil chez 500 patients naïfs de traitement pour l'HTAP, randomisés selon le ratio 2:1:1 (AMB112565/AMBITION). Aucun des patients n'avait reçu de placebo seul. L'analyse principale reposait sur la comparaison des données en bithérapie avec celles regroupées des deux en monothérapies. Des comparaisons entre le groupe en bithérapie et chacun des deux groupes en monothérapie ont également été effectuées. Les patients ayant une anémie, une rétention hydrique ou des maladies rares de la rétine cliniquement significatives selon le jugement de l'investigateur, étaient exclus de l'étude. Les patients ayant des valeurs d'ALAT et d'ASAT >2xLNS à l'inclusion ont également été exclus.

A l'inclusion, 96% des patients étaient naïfs de tout traitement spécifique de l'HTAP et le délai médian entre le diagnostic et l'inclusion dans l'étude était de 22 jours. Les patients débutaient leur traitement avec 5 mg d'ambrisentan et 20 mg de tadalafil puis les doses étaient augmentées à 40 mg de tadalafil à la 4^{ème} semaine et à 10 mg d'ambrisentan à la 8^{ème} semaine sauf en cas d'intolérance. La durée médiane de traitement en double aveugle pour la bithérapie était supérieure à 1,5 ans.

Le critère principal était le délai de survenue du premier échec clinique défini par :

- la survenue du décès ou
- une hospitalisation pour aggravation de l'HTAP,
- une progression de la maladie
- une réponse clinique à long terme jugée non satisfaisante

La moyenne d'âge des patients était de 54 ans (DS 15; 18-75 ans). A l'inclusion, les patients étaient en classe fonctionnelle II (31%) et III (69%) (classification de l'OMS). Par ordre de fréquence, l'étiologie de l'HTAP dans la population de l'étude était : HTAP idiopathique ou familiale (56%), HTAP associée à une connectivite (37%), HTAP associée à la prise de médicaments ou une exposition à des toxiques (3%), HTAP associée à une malformation cardiaque congénitale opérée (2%) et HTAP associée à une infection par le VIH (2%).

Les patients en classe fonctionnelle II et III (classification de l'OMS) avaient une distance moyenne de marche de 6 minutes de 353 mètres à l'inclusion

Résultats sur le critère principal combiné

Le traitement par bithérapie a réduit le risque de 50% (hazard ratio [HR] : 0,502 [IC 95%: 0,348 ; 0,724], p = 0,0002) du critère composite de survenue du premier échec clinique jusqu'à la dernière visite d'évaluation par rapport aux monothérapies groupées (figure 1 et tableau 1 ci-dessous). L'effet du

traitement observé était principalement en relation avec à une réduction de 63% des hospitalisations dans le groupe traité par la bithérapie. Cet effet a été observé précocement et s'est maintenu dans le temps. L'efficacité de la bithérapie sur le critère principal a été retrouvée lors de la comparaison avec chacune des monothérapies et dans les sous-groupes d'âge, d'origine ethnique, de région géographique, d'étiologie (HTAP idiopathique ou familiale et HTAP associée à une connectivite). L'effet était significatif pour les patients en classe fonctionnelle II et pour les patients en classe fonctionnelle III.

Figure 1

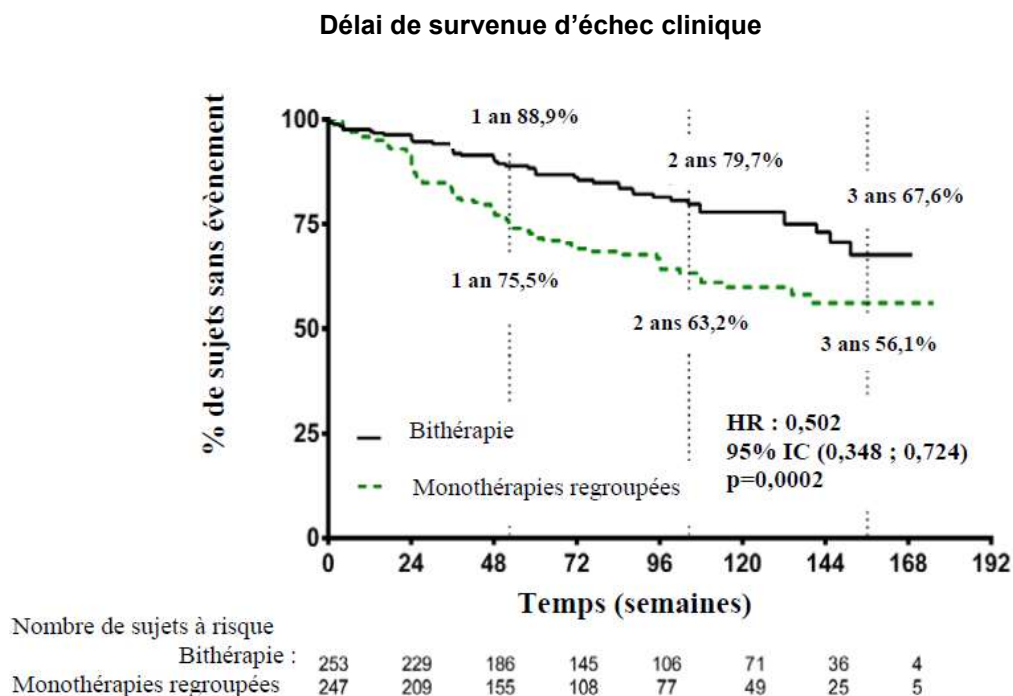


Tableau 1

	Ambrisentan + Tadalafil (N=253)	Monothérapies Regroupées (N=247)	Ambrisentan en monothérapie (N=126)	Tadalafil en monothérapie (N=121)
Délai de survenue du premier échec clinique (adjudiqué)				
Echec clinique, no. (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34%)	34 (28%)
Hazard ratio (95% IC)		0,502 (0,348 ; 0,724)	0,477 (0,314; 0,723)	0,528 (0,338; 0,827)
P-value, test du log-rank		0,0002	0,0004	0,0045
Evènements du critère principal composite (délai de survenue du premier échec clinique) (adjudiqué)				
Décès (toutes causes confondues)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2%)	6 (5%)

Hospitalisation pour aggravation de l'HTAP	10 (4%)	30 (12%)	18 (14%)	12 (10%)
Progression de la maladie	10 (4%)	16 (6%)	12 (10%)	4 (3%)
Réponse clinique insatisfaisante à long terme	17 (7%)	23 (9%)	11 (9%)	12 (10%)
Délai de survenue de la première hospitalisation pour aggravation de l'HTAP (adjudiqué)				
Première hospitalisation, no. (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Hazard ratio (95% IC)		0,372	0,323	0,442
P-value, test du log-rank		0,0002	<0,0001	0,0124

Critères secondaires

Tableau 2

Critères secondaires (changement entre la valeur initiale et la semaine 24)	Ambrisentan + Tadalafil	Monothérapies regroupées	Différence [Intervalle de Confiance] de	p value
NT-pro BNP (% de réduction)	-67,2	-50,4	Différence en %: -33,8; [95% IC: -44,8 ; -20,7]	p<0,0001
% de sujets ayant une réponse clinique satisfaisante à la semaine 24	39	29	Odds ratio 1,56; [95% IC: 1,05 ; 2,32]	p=0,026
Distance de marche à 6 minutes (mètres, changement médian)	49,0	23,8	22,75 [95% IC: 12,00 ; 33,50]	p<0,0001

Fibrose pulmonaire idiopathique

Une étude a été conduite chez 492 patients (ambrisentan N = 329, placebo N = 163) atteints de fibrose pulmonaire idiopathique, parmi lesquels 11 % présentaient une hypertension pulmonaire associée (groupe 3 de la classification OMS) ; cette étude a été prématurément arrêtée lorsqu'il a été mis en évidence que l'objectif sur le critère de jugement principal d'efficacité ne pourrait pas être atteint (étude ARTEMIS-IPF). Quarante-deux patients traités par ambrisentan (27 %) ont présenté des événements correspondant à une progression de la fibrose pulmonaire idiopathique (incluant des hospitalisations pour aggravations respiratoires) ou un décès comparativement à 28 patients (17 %) dans le groupe placebo. L'ambrisentan est par conséquent contre-indiqué chez les patients ayant une fibrose pulmonaire idiopathique avec ou sans hypertension pulmonaire associée (voir rubrique 4.3).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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 C_{max} et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) augmentent proportionnellement à la dose, dans l'intervalle posologique administré. L'état d'équilibre est généralement obtenu après 4 jours de doses répétées.

Une étude de l'influence de l'alimentation portant sur l'administration d'ambrisentan chez des volontaires sains à jeun et après un repas riche en graisses a indiqué que la C_{max} était diminuée de 12 % tandis que l'ASC demeurait identique. Cette diminution du pic de concentration n'est pas cliniquement significative et par conséquent, l'ambrisentan peut être pris avec ou sans repas.

Distribution

L'ambrisentan est fortement lié aux protéines plasmatiques. *In vitro*, l'ambrisentan était lié en moyenne à 98,8 % aux protéines plasmatiques indépendamment de la concentration dans l'intervalle 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 alpha₁.

L'ambrisentan est faiblement distribué dans les érythrocytes, avec un rapport moyen sang/plasma de 0,57 chez l'homme et de 0,61 chez la femme.

Biotransformation

L'ambrisentan n'est pas un ARE du groupe des Sulfonamides (Groupe des acides propioniques).

L'ambrisentan est glucuroconjugué par plusieurs isoenzymes UGT (UGT1A9S, UGT2B7S et UGT1A3S) sous forme de glucuroconjugué 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-hydroxyméthyl ambrisentan (21 %), ensuite glucuroconjugué en glucuroconjugué de 4-hydroxyméthyl ambrisentan (5 %). L'affinité de liaison du 4-hydroxyméthyl ambrisentan au récepteur de l'endothéline humaine est 65 fois moindre que celle de l'ambrisentan. Par conséquent, aux concentrations observées dans le plasma (environ 4 % par rapport à l'ambrisentan parent), le 4 hydroxyméthyl ambrisentan ne devrait pas contribuer à l'activité pharmacologique de l'ambrisentan.

Des données *in vitro* indiquent que l'ambrisentan à une concentration de 300 μ M entraîne moins de 50% d'inhibition des isoenzymes UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (jusqu'à 30%) ou des isoenzymes du cytochrome P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 (jusqu'à 25%). *In vitro*, ambrisentan n'a pas d'effet inhibiteur sur les transporteurs humains à des concentrations cliniquement significatives, y compris P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 et NTCP. En outre, les modèles *in vitro* sur hépatocytes de rats n'ont pas mis en évidence d'effet inducteur d'ambrisentan sur l'expression des protéines MRP2, P-gp ou BSEP. L'analyse globale des données *in vitro* suggère qu'ambrisentan à des concentrations cliniquement significatives (C_{max} plasmatique jusqu'à 3,2 μ M) ne devrait pas avoir d'effet sur UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ou les isoenzymes du cytochrome P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 ou les protéines de transport BSEP, BCRP, P-gp, MRP2, OATP1B1/3 ou NTCP.

Les effets de l'ambrisentan administré à l'état d'équilibre (10 mg, une fois par jour) sur les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'une seule dose de warfarine (25 mg), mesurés par le taux de prothrombine (TP) et le rapport normalisé international (INR), ont été étudiés chez 20 volontaires sains. L'ambrisentan n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique de la warfarine. De même, la co-administration avec la warfarine n'a pas modifié les propriétés pharmacocinétiques de l'ambrisentan (voir rubrique 4.5).

L'effet de l'administration de sildénafil pendant 7 jours (20 mg, trois fois par jour) sur la pharmacocinétique d'une seule dose d'ambrisentan, et les effets de l'administration d'ambrisentan pendant 7 jours (10 mg, une fois par jour) sur la pharmacocinétique d'une seule dose de sildénafil ont été étudiés chez 19 volontaires sains. À l'exception d'une augmentation de 13 % de la C_{max} de sildénafil après co-administration avec l'ambrisentan, il n'y a eu aucun changement dans les paramètres pharmacocinétiques du sildénafil, du N-desméthyl-sildénafil et de l'ambrisentan. Cette faible augmentation de la C_{max} du sildénafil n'est pas considérée comme cliniquement significative (voir rubrique 4.5).

Les effets de l'ambrisentan, administré aux doses permettant d'atteindre l'état d'équilibre pharmacocinétique (10 mg, une fois par jour), sur les propriétés pharmacocinétiques d'une seule dose de tadalafil et les effets de l'administration aux doses permettant d'obtenir l'état d'équilibre pharmacocinétique de tadalafil (40 mg, une fois par jour), sur les propriétés pharmacocinétiques d'une seule dose d'ambrisentan, ont été étudiés chez 23 volontaires sains. L'ambrisentan n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de tadalafil. De même, l'administration concomitante de tadalafil n'a pas eu d'effets sur les paramètres pharmacocinétiques de l'ambrisentan (voir rubrique 4.5).

Les effets des doses répétées de kétoconazole (400 mg, une fois par jour) sur la pharmacocinétique d'une seule dose de 10 mg d'ambrisentan ont été étudiés chez 16 volontaires sains. Les expositions systémiques de l'ambrisentan mesurées par l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques ($ASC_{(0-inf)}$) et la C_{max} ont été légèrement augmentées respectivement de 35 % et de 20 %. Cette modification de l'exposition systémique ne devrait pas avoir de retentissement cliniquement significatif et par conséquent, l'ambrisentan peut être administré de façon concomitante avec le kétoconazole.

Les effets de doses répétées de ciclosporine A (100 - 150 mg deux fois par jour) sur la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de l'ambrisentan (5 mg une fois par jour), et les effets de doses répétées d'ambrisentan (5 mg une fois par jour) sur la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la ciclosporine A (100 - 150 mg deux fois par jour) ont été étudiés chez des volontaires sains. La C_{max} et l' $ASC_{(0-t)}$ de l'ambrisentan ont augmenté (respectivement 48 % et 121 %) en présence de doses multiples de ciclosporine A. Sur la base de ces modifications, la dose d'ambrisentan doit être limitée à 5 mg une fois par jour en cas de co-administration avec la ciclosporine A (voir rubrique 4.2). Toutefois, l'administration de doses multiples d'ambrisentan n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition à la ciclosporine A et aucun ajustement posologique de la ciclosporine A n'est justifié.

Les effets de l'administration en dose unique ou en doses répétées de rifampicine (600 mg une fois par jour) sur les paramètres pharmacocinétiques de l'ambrisentan (10 mg une fois par jour) à l'état d'équilibre ont été étudiés chez des volontaires sains. Après l'initiation du traitement par rifampicine, une augmentation transitoire de l' $ASC_{(0-t)}$ (121 % et 116 % après l'administration de la première et de la seconde dose de rifampicine) a été observée, probablement due à une inhibition de l'OATP par la rifampicine. Toutefois, il n'a pas été observé de modification cliniquement significative de l'exposition systémique de l'ambrisentan au 8^{ème} jour suivant l'administration de rifampicine en doses répétées. Les patients traités par ambrisentan doivent faire l'objet d'une étroite surveillance lorsqu'ils débutent un traitement par rifampicine (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Les effets de doses répétées d'ambrisentan (10 mg) sur la pharmacocinétique d'une seule dose de digoxine ont été étudiés chez 15 volontaires sains. L'administration de doses répétées d'ambrisentan augmente légèrement l' ASC_{0-last} et les concentrations résiduelles de la digoxine, la C_{max} de la digoxine est augmentée de 29 %. L'augmentation de l'exposition à la digoxine en présence de doses multiples d'ambrisentan n'a pas été considérée cliniquement significative, et aucun ajustement de dose de la digoxine n'est nécessaire (voir rubrique 4.5).

Les effets de l'administration de l'ambrisentan pendant 12 jours (10 mg, une fois par jour) sur les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique d'un contraceptif oral associant de l'éthinylestradiol (35 µg) et de la noréthindrone (1 mg) ont été étudiés chez des femmes volontaires saines. La C_{max} et l' $ASC_{(0-inf)}$ ont été légèrement diminuées pour l'éthinylestradiol (respectivement 8 % et 4 %) et légèrement augmentées pour la noréthindrone (respectivement 13 % et 14 %). Ces modifications d'expositions systémiques de l'éthinylestradiol ou de la noréthindrone sont considérées comme faibles et ne devraient pas avoir de retentissement cliniquement significatif (voir rubrique 4.5).

Élimination

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

Populations spécifiques

D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population réalisée sur des volontaires sains et des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire, les propriétés pharmacocinétiques de l'ambrisentan n'ont pas été significativement influencées par le sexe ou l'âge (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

L'élimination rénale ou la clairance rénale (excrétion) de l'ambrisentan ne sont pas significatifs. Dans une analyse pharmacocinétique de population, la clairance de la créatinine était une covariable affectant la pharmacocinétique de l'ambrisentan de façon statistiquement significative. L'intensité de la diminution de la clairance est modeste (20 à 40 %) chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée et cette diminution est par conséquent peu susceptible d'avoir une pertinence clinique quelconque. Toutefois, la prudence s'impose chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2)

Insuffisance hépatique

Les principales voies métaboliques de l'ambrisentan sont la glucurono-conjugaison et l'oxydation, avec élimination dans la bile ; par conséquent, l'insuffisance hépatique devrait augmenter l'exposition systémique (C_{max} et ASC) de l'ambrisentan. Une analyse pharmacocinétique de population a montré que la clairance orale de l'ambrisentan diminuait en fonction de l'augmentation de la bilirubine. Toutefois, l'effet de la bilirubine apparaît mineur : pour une élévation du taux de bilirubine de 4,5 mg/dl, (par rapport à la valeur normale de 0,6 mg/dl) la clairance de l'ambrisentan serait environ 30 % moindre. La pharmacocinétique de l'ambrisentan n'a pas été étudiée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique avec ou sans cirrhose. Par conséquent, un traitement par ambrisentan ne doit pas être instauré chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère ou présentant une augmentation des aminotransférases hépatiques cliniquement significative (plus de 3 fois la limite normale supérieure (> 3 x LNS) ; voir rubriques 4.3 et 4.4).

5.3. Données de sécurité préclinique

En raison de l'effet pharmacologique de classe, une forte dose unique d'ambrisentan (correspondant à un surdosage), pourrait réduire la pression artérielle et provoquer une hypotension et des symptômes liés à la vasodilatation.

Ambrisentan n'a pas montré un effet inhibiteur du transport des acides biliaires ou une hépatotoxicité.

Chez le rongeur, lors de l'administration chronique d'ambrisentan à des niveaux d'exposition inférieurs aux doses thérapeutiques utilisées chez l'homme, une inflammation et des modifications de l'épithélium de la cavité nasale ont été observées. Et, dans une moindre mesure, chez le chien des réponses inflammatoires légères ont été observées lors de l'administration chronique d'ambrisentan à des doses élevées répétées correspondant à une exposition 20 fois plus importante que celle observée chez les patients.

Une hyperplasie osseuse des cornets ethmoïdaux a été observée dans la cavité nasale de rats traités par l'ambrisentan, à des niveaux d'exposition 3 fois supérieurs à l'ASC en clinique humaine. L'hyperplasie de l'os nasal n'a pas été observée avec ambrisentan chez les souris ou les chiens. Chez le rat, une hyperplasie osseuse des cornets ethmoïdaux est reconnue comme une conséquence de l'inflammation nasale, compte tenu de l'expérience acquise avec d'autres composés.

Utilisé en concentrations élevées sur des cellules de mammifères *in vitro*, l'ambrisentan s'est révélé clastogène. Les tests sur bactéries n'ont pas retrouvé d'effet mutagène et il n'a pas été observé de génotoxicité chez les rongeurs dans deux études menées *in vivo*.

Aucun potentiel carcinogène n'a été mis en évidence dans des études par voie orale de 2 ans menées chez le rat et la souris. Une légère augmentation de l'incidence des fibroadénomes mammaires, tumeurs bénignes, a été observée chez le rat mâle, uniquement à la dose la plus élevée. L'exposition systémique avec ambrisentan chez le rat mâle à cette dose, mesurée par l'aire sous la courbe (ASC) à l'état d'équilibre, était 6 fois celle obtenue à la dose clinique de 10 mg/jour.

Une atrophie tubulaire testiculaire, occasionnellement associée à une aspermie, a été observée dans des études de toxicité et de fertilité effectuées avec des doses orales répétées proches des doses utilisées en thérapeutique (sans marge de sécurité) sur des souris et des rats mâles. Les modifications au niveau testiculaire n'ont pas entièrement régressé au cours du suivi mené après arrêt du traitement. Cependant aucunes modifications n'ont été observées au cours des études chez les chiens, jusqu'à la 39^{ème} semaine à une exposition de 35 fois la dose utilisée chez l'homme sur la base de l'ASC. Chez les rats mâles, aucun effet de l'ambrisentan sur la mobilité des spermatozoïdes n'a été mis en évidence, quelle que soit la dose testée (jusqu'à 300 mg/kg/jour). Une légère réduction (< 10 %) du pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux a été observée à la dose de 300 mg/kg/jour, mais pas à celle de 100 mg/kg/jour (> 9 fois l'imprégnation clinique obtenue à une dose de 10 mg/jour). L'effet de l'ambrisentan sur la fertilité masculine humaine n'est pas connu.

Ambrisentan s'est révélée tératogène chez le rat et le lapin. Des anomalies de la mâchoire inférieure, de la langue et/ou du palais ont été observées à toutes les doses testées. De plus, l'étude chez le rat a montré une augmentation de l'incidence des défauts du septum interventriculaire et des troncs vasculaires, des anomalies de la thyroïde et du thymus, une ossification du basi-sphénoïde et la survenue de cas de position de l'artère ombilicale du côté gauche de la vessie au lieu du côté droit. La tératogénicité est associée à la classe des antagonistes des récepteurs aux endothélines.

L'administration d'ambrisentan à des rats femelles à partir de la fin de la gestation et pendant la lactation a provoqué des anomalies du comportement maternel, une réduction de la survie des portées et de la capacité reproductive de la descendance (avec l'observation de petits testicules à l'autopsie) lors d'une exposition de 3 fois l'ASC de la dose maximale tolérée chez l'homme.

Chez des rats juvéniles, auxquels ambrisentan a été administré par voie orale une fois par jour aux jours 7 à 26, 36 ou 62 après la naissance, une diminution du poids du cerveau (-3% à -8%) sans modification morphologique ni neuro-comportementale a été constatée après observation de sons respiratoires, d'apnée et d'hypoxie. Ces effets sont apparus suite à des expositions correspondant à environ 1,8 à 7 fois l'exposition pédiatrique humaine de 10 mg (de 9 à 15 ans), sur la base de l'ASC. La pertinence clinique de ces résultats pour la population pédiatrique n'est pas totalement élucidée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E460), croscarmellose sodique (E468), stéarate de magnésium (E572).

Pelliculage :

Alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane (E171), macrogol, lécithine (de soja) (E322), laque aluminique rouge Allura AC (E129).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Pour les plaquettes blanches en PVC/PVDC/Aluminium :
30 mois.

Pour les plaquettes transparentes en PVC/PE/PVDC/Aluminium :
30 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes blanches en PVC/PVDC/Aluminium et/ou transparentes en PVC/PE/PVDC/Aluminium.

Boîte de 30 comprimés pelliculés sous plaquettes en conditionnement unitaire.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

STRAGEN FRANCE

30 RUE EDOUARD NIEUPORT

69008 LYON

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 302 013 9 8 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 302 014 0 4 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

05/03/2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/10/2022

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes et services CARDIOLOGIE.

Prescription réservée aux spécialistes et services MEDECINE INTERNE.

Prescription réservée aux spécialistes et services PNEUMOLOGIE.