

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ambrisentan Mylan 5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 5 mg d'ambrisentan.

Excipients à effet notable

Chaque comprimé contient environ 26 mg de lactose et 10 microgrammes de laque aluminique rouge Allura AC.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Comprimé pelliculé biconvexe rond et rose, avec un « M » gravé sur une face et « AN » sur l'autre face, d'un diamètre d'environ 5,7 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ambrisentan Mylan est indiqué, seul ou en association, dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adultes en classes fonctionnelles II et III (classification de l'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

Ambrisentan Mylan doit être administré 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 Mylan 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 doit 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).

Insuffisance rénale

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.

Insuffisance hépatique

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) à l'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 ($> 3 \times LNS$)) ; 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 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 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 × 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 de l'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 de l'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 d'ALAT sont supérieurs à 3 fois la limite normale supérieure (3 × LNS) (voir rubrique 4.3).

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de déceler tout signe d'atteinte hépatique et un suivi mensuel des taux d'ALAT et d'ASAT est recommandé. Si un patient présente une augmentation cliniquement significative, prolongée et inexplicite 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 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 œdèmes périphériques ont été observés avec les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE), y compris avec l'ambrisentan. La plupart des cas d'œdèmes 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 âgés de 65 ans ou plus. Les œdèmes 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 un 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 de décider en conséquence de la nécessité d'un traitement spécifique ou de l'arrêt du traitement par ambrisentan. L'incidence des œdèmes 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 (respectivement 38 % et 28 %). Les œdèmes périphériques sont survenus en majorité au cours du premier mois de traitement.

Femmes en âge de procréer

Chez les femmes en âge de procréer, le traitement par Ambrisentan Mylan ne doit être initié qu'après obtention d'un test de grossesse négatif et à condition qu'une méthode de contraception fiable soit utilisée. 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 débütent un traitement par rifampicine (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Excipients

Les comprimés pelliculés d'Ambrisentan Mylan 5 mg contiennent 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.

Les comprimés pelliculés d'Ambrisentan Mylan 5 mg contiennent des agents colorants azoïques dont la laque aluminique rouge Allura AC (E129), qui peut provoquer des réactions allergiques.

Les comprimés pelliculés d'Ambrisentan Mylan 5 mg contiennent moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'ils sont essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

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

À 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, au 8e jour, 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. prostanoides 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 prostanoides (voir rubrique 5.2). Cependant aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec ces substances actives. 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 œstrogènes 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 OATP1B1 et OATP1B3 (organic anion transporting polypeptides) et le NTCP (sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide).

L'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

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 spermatogenèse. 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 spermatogenèse 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 de vertige, 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 1 200 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 d'organes et par fréquence de survenue.

Des informations provenant d'études sur le long terme non contrôlées par placebo (ARIES-E et AMBITION (en association avec le tadalafil)) sont également indiquées 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 à 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 : œdème 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 œdèmes périphériques a été observée chez les sujets âgés de 65 ans ou plus 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 le tadalafil (AMBITION)
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>			
Anémie (diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite)	Fréquent ¹	Très fréquent	Très fréquent
<i>Affections du système immunitaire</i>			
Réactions d'hypersensibilité (ex : angioedème, éruption cutanée, prurit)	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
<i>Affections du système nerveux</i>			
Céphalées (y compris céphalées sinusales, migraine)	Très fréquent ²	Très fréquent	Très fréquent
Sensations de vertige	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	Peu fréquent
<i>Affections cardiaques</i>			
Insuffisance cardiaque	Fréquent ⁵	Fréquent	Fréquent
Palpitations	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
<i>Affections vasculaires</i>			
Hypotension	Fréquent ³	Fréquent	Fréquent
Bouffées vasomotrices	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Syncope	Peu fréquent ³	Fréquent	Fréquent
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</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

	Ambrisentan (ARIES-C et depuis la commercialisation)	Ambrisentan (AMBITION et ARIES-E)	Association avec le tadalafil (AMBITION)
<i>Affections gastro-intestinales</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>Affections hépatobiliaires</i>			
Atteinte hépatique (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent ^{3,8}	NR	NR
Hépatite auto-immune (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent ^{3,8}	NR	NR
Élévation des transaminases hépatiques	Fréquent ³	NR	NR
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>			
Éruption cutanée	NR	Fréquent ⁹	Fréquent ⁹
<i>Affections générales et anomalies au site d'administration</i>			
Œdème 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 la rubrique « *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 Éruption 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 doivent signaler tout effet indésirable suspecté via le [système national de déclaration – voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'informations sur l'administration de doses quotidiennes supérieures à 10 mg chez les patients atteints d'HTAP. 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 de vertige, 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

L'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.

L'ambrisentan est un antagoniste ET_A puissant (K_i 0,016 nM) et hautement sélectif (environ 4 000 fois plus sélectif pour ET_A par rapport à ET_B).

L'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 la prostacycline.

Efficacité et sécurité cliniques

Deux études pivot de phase 3, multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo ont été réalisées (ARIES-1 et 2). L'étude ARIES-1 incluant 201 patients, a comparé l'ambrisentan 5 mg et l'ambrisentan 10 mg au placebo. L'étude ARIES-2 incluant 192 patients, a comparé l'ambrisentan 2,5 mg et l'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 de l'OMS. Les patients atteints d'insuffisance hépatique préexistante (cirrhose ou taux d'aminotransférases cliniquement significatif) et les patients utilisant d'autres traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire (par exemple prostanoides) 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.

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 à l'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 à l'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 : 44,6 m (IC 95 % : 24,3 à 64,9 ; $p < 0,001$) dans le groupe à l'ambrisentan 5 mg et 52,5 m (IC 95 % : 28,8 à 76,2 ; $p < 0,001$) dans le groupe à l'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 évaluées 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 $> 3 \times$ 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 $> 3 \times$ 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'événements 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 $> 3 \times$ 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, respectivement 22 patients (5,7 %) et 17 patients (47 %) 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'événement, multicentrique, en double aveugle et utilisant un comparateur actif (AMB112565/AMBITION) 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. 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 monothérapie. 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, ont été exclus de l'étude. Les patients ayant des valeurs d'ALAT et d'ASAT $> 2 \times$ LNS à l'inclusion ont également été exclus.

À 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^e semaine et à 10 mg d'ambrisentan à la 8^e semaine, sauf en cas d'intolérance. La durée médiane de traitement en double aveugle pour la bithérapie était supérieure à 1,5 an.

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). À l'inclusion, les patients étaient en classes fonctionnelles 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 à une exposition à des toxines (3 %), HTAP associée à une malformation cardiaque congénitale opérée (2 %) et HTAP associée à une infection par le VIH (2 %). Les patients en classes fonctionnelles 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 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

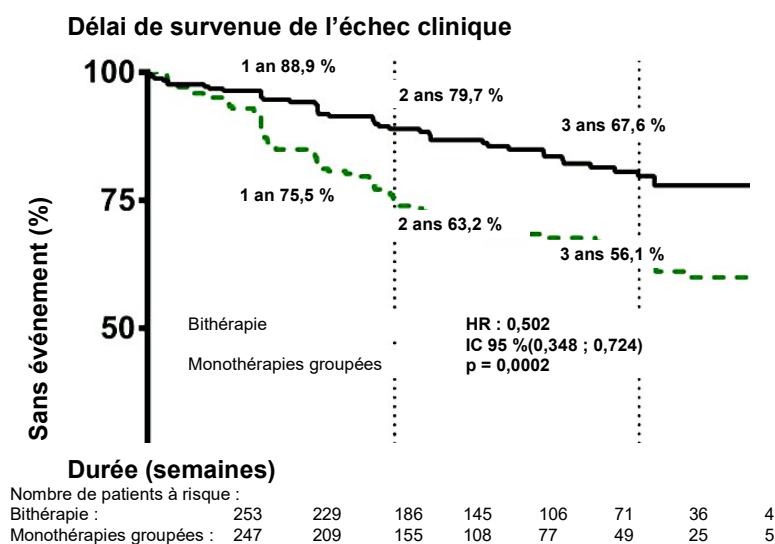


Tableau 1

	Ambrisentan + tadalafil (N = 253)	Monothérapies groupées (N = 247)	Ambrisentan en monothérapie (N = 126)	Tadalafil en monothérapie (N = 121)
Délai de survenue du premier échec clinique (adjudiqué)				
Échec 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)
Valeur de p, test du log-rank		0,0002	0,0004	0,0045
Événements 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
Valeur de p, test du log-rank		0,0002	< 0,0001	0,0124

Critères secondaires

Des critères secondaires ont été évalués :

Tableau 2

Critères secondaires (changement entre la valeur initiale et la semaine 24)	Ambrisentan + tadalafil	Monothérapies groupées	Différence [Intervalle de confiance]	Valeur de p
NT-proBNP (% 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	Risque relatif estimé 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 de l'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). Quatre-vingt-dix 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 contre 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 généralement obtenues 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 α_1 .

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 300 μ M a permis d'obtenir une réduction inférieure à 50 % de l'UGT1A1, de l'UGT1A6, de l'UGT1A9, de l'UGT2B7 (jusqu'à 30 %) ou des enzymes du cytochrome P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 (jusqu'à 25 %). *In vitro*, l'ambrisentan n'a pas d'effet inhibiteur sur les transporteurs humains à des concentrations

cliniquement significatives, y compris la protéine 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 que l'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 du 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 de respectivement 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' $ASC_{(0-\tau)}$ de l'ambrisentan ont été augmentées (de respectivement 48 % et 121 %) en présence de doses multiples de ciclosporine A. En fonction de ces modifications, 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). 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' $ASC_{(0-\tau)}$ (121 % et 116 % après l'administration de la première et de la seconde dose de rifampicine) a été observée, et est 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^e 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, et 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 comme 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-∞) 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 significatives. 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 × 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.

L'ambrisentan n'a pas montré d'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. De plus, 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 l'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 des 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 à l'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 aucune modification n'a été observée au cours des études chez les chiens, jusqu'à la 39^e 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.

L'ambrisentan s'est révélé 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose
Cellulose microcristalline (E460i)
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium (E570)

Pelliculage

Polyalcool de vinyle (partiellement hydrolysé)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol
Talc (E553b)
Laque aluminique rouge Allura AC (E129)
Laque aluminique indigo carmine (E132)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne requiert pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC/PVdC.
Boîte de 30 comprimés pelliculés et plaquettes thermoformées de doses unitaires de 30 × 1 comprimés pelliculés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

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

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

EU/1/19/1368/001
EU/1/19/1368/002
EU/1/19/1368/005

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

Date de première autorisation : 20 juin 2019
Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ambrisentan Mylan 10 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 10 mg d'ambrisentan.

Excipients à effet notable

Chaque comprimé contient environ 52 mg de lactose et 20 microgrammes de laque aluminique rouge Allura AC.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Comprimé pelliculé biconvexe rose en forme de gélule, avec un « M » gravé sur une face et « AN1 » sur l'autre face, d'environ 9,9 mm de long et 4,8 mm de large.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ambrisentan Mylan est indiqué, seul ou en association, dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adultes en classes fonctionnelles II et III (classification de l'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

Ambrisentan Mylan doit être administré 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 Mylan 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 doit 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).

Insuffisance rénale

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.

Insuffisance hépatique

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) à l'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 ($> 3 \times LNS$)) ; 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 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 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 × 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 de l'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 de l'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 d'ALAT sont supérieurs à 3 fois la limite normale supérieure (3 × LNS) (voir rubrique 4.3).

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de déceler tout signe d'atteinte hépatique et un suivi mensuel des taux d'ALAT et d'ASAT est recommandé. Si un patient présente une augmentation cliniquement significative, prolongée et inexplicite 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 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 œdèmes périphériques ont été observés avec les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE), y compris avec l'ambrisentan. La plupart des cas d'œdèmes 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 âgés de 65 ans ou plus. Les œdèmes 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 un 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 de décider en conséquence de la nécessité d'un traitement spécifique ou de l'arrêt du traitement par ambrisentan. L'incidence des œdèmes 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 (respectivement 38 % et 28 %). Les œdèmes périphériques sont survenus en majorité au cours du premier mois de traitement.

Femmes en âge de procréer

Chez les femmes en âge de procréer, le traitement par Ambrisentan Mylan ne doit être initié qu'après obtention d'un test de grossesse négatif et à condition qu'une méthode de contraception fiable soit utilisée. 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 débudent un traitement par rifampicine (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Excipients

Les comprimés pelliculés d'Ambrisentan Mylan 10 mg contiennent 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.

Les comprimés pelliculés d'Ambrisentan Mylan 10 mg contiennent des agents colorants azoïques dont la laque aluminique rouge Allura AC (E129), qui peut provoquer des réactions allergiques.

Les comprimés pelliculés d'Ambrisentan Mylan 10 mg contiennent moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'ils sont essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

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

À 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, au 8e jour, 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. prostanoides 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 prostanoides (voir rubrique 5.2). Cependant aucune étude spécifique d'interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec ces substances actives. 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 œstrogènes 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 OATP1B1 et OATP1B3 (organic anion transporting polypeptides) et le NTCP (sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide).

L'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

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 spermatogenèse. 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 spermatogenèse 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 de vertige, 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 1 200 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 d'organes et par fréquence de survenue.

Des informations provenant d'études sur le long terme non contrôlées par placebo (ARIES-E et AMBITION (en association avec le tadalafil)) sont également indiquées 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 à 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 : œdème 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 œdèmes périphériques a été observée chez les sujets âgés de 65 ans ou plus 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 le tadalafil (AMBITION)
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>			
Anémie (diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite)	Fréquent ¹	Très fréquent	Très fréquent
<i>Affections du système immunitaire</i>			
Réactions d'hypersensibilité (ex : angioedème, éruption cutanée, prurit)	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
<i>Affections du système nerveux</i>			
Céphalées (y compris céphalées sinusales, migraine)	Très fréquent ²	Très fréquent	Très fréquent
Sensations de vertige	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	Peu fréquent
<i>Affections cardiaques</i>			
Insuffisance cardiaque	Fréquent ⁵	Fréquent	Fréquent
Palpitations	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
<i>Affections vasculaires</i>			
Hypotension	Fréquent ³	Fréquent	Fréquent
Bouffées vasomotrices	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Syncope	Peu fréquent ³	Fréquent	Fréquent
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</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

	Ambrisentan (ARIES-C et depuis la commercialisation)	Ambrisentan (AMBITION et ARIES-E)	Association avec le tadalafil (AMBITION)
<i>Affections gastro-intestinales</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>Affections hépatobiliaires</i>			
Atteinte hépatique (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent ^{3,8}	NR	NR
Hépatite auto-immune (voir rubrique 4.4)	Peu fréquent ^{3,8}	NR	NR
Élévation des transaminases hépatiques	Fréquent ³	NR	NR
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>			
Éruption cutanée	NR	Fréquent ⁹	Fréquent ⁹
<i>Affections générales et anomalies au site d'administration</i>			
Œdème 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 la rubrique « *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 de la dose 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 Éruption 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 doivent signaler tout effet indésirable suspecté via le [système national de déclaration – voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'informations sur l'administration de doses quotidiennes supérieures à 10 mg chez les patients atteints d'HTAP. 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 de vertige, 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

L'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.

L'ambrisentan est un antagoniste ET_A puissant (K_i 0,016 nM) et hautement sélectif (environ 4 000 fois plus sélectif pour ET_A par rapport à ET_B).

L'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 la prostacycline.

Efficacité et sécurité cliniques

Deux études pivot de phase 3, multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo ont été réalisées (ARIES-1 et 2). L'étude ARIES-1 incluant 201 patients, a comparé l'ambrisentan 5 mg et l'ambrisentan 10 mg au placebo. L'étude ARIES-2 incluant 192 patients, a comparé l'ambrisentan 2,5 mg et l'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 de l'OMS. Les patients atteints d'insuffisance hépatique préexistante (cirrhose ou taux d'aminotransférases cliniquement significatif) et les patients utilisant d'autres traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire (par exemple prostanoides) 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.

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 à l'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 à l'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 : 44,6 m (IC 95 % : 24,3 à 64,9 ; $p < 0,001$) dans le groupe à l'ambrisentan 5 mg et 52,5 m (IC 95 % : 28,8 à 76,2 ; $p < 0,001$) dans le groupe à l'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 évaluées 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 $> 3 \times$ 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 $> 3 \times$ 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'événements 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 $> 3 \times$ 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, respectivement 22 patients (5,7 %) et 17 patients (47 %) 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'événement, multicentrique, en double aveugle et utilisant un comparateur actif (AMB112565/AMBITION) 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. 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 monothérapie. 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, ont été exclus de l'étude. Les patients ayant des valeurs d'ALAT et d'ASAT $> 2 \times$ LNS à l'inclusion ont également été exclus.

À 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^e semaine et à 10 mg d'ambrisentan à la 8^e semaine, sauf en cas d'intolérance. La durée médiane de traitement en double aveugle pour la bithérapie était supérieure à 1,5 an.

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). À l'inclusion, les patients étaient en classes fonctionnelles 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 à une exposition à des toxines (3 %), HTAP associée à une malformation cardiaque congénitale opérée (2 %) et HTAP associée à une infection par le VIH (2 %). Les patients en classes fonctionnelles 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 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

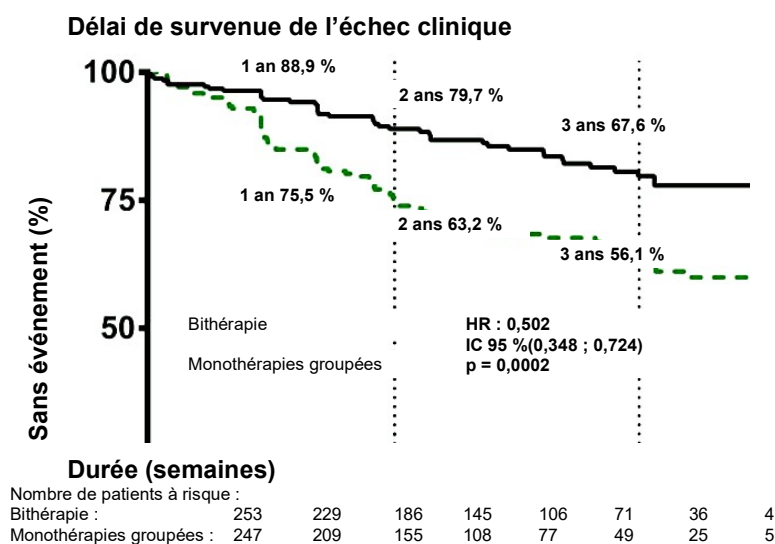


Tableau 1

	Ambrisentan + tadalafil (N = 253)	Monothérapies groupées (N = 247)	Ambrisentan en monothérapie (N = 126)	Tadalafil en monothérapie (N = 121)
Délai de survenue du premier échec clinique (adjudiqué)				
Échec 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)
Valeur de p, test du log-rank		0,0002	0,0004	0,0045
Événements 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
Valeur de p, test du log-rank		0,0002	< 0,0001	0,0124

Critères secondaires

Des critères secondaires ont été évalués :

Tableau 2

Critères secondaires (changement entre la valeur initiale et la semaine 24)	Ambrisentan + tadalafil	Monothérapies groupées	Différence [Intervalle de confiance]	Valeur de p
NT-proBNP (% 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	Risque relatif estimé 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 de l'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). Quatre-vingt-dix 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 contre 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 généralement obtenues 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 α_1 .

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 300 μ M a permis d'obtenir une réduction inférieure à 50 % de l'UGT1A1, de l'UGT1A6, de l'UGT1A9, de l'UGT2B7 (jusqu'à 30 %) ou des enzymes du cytochrome P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 (jusqu'à 25 %). *In vitro*, l'ambrisentan n'a pas d'effet inhibiteur sur les transporteurs humains à des concentrations cliniquement significatives, y compris la protéine 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 que l'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 du 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 de respectivement 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' $ASC_{(0-\tau)}$ de l'ambrisentan ont été augmentées (de respectivement 48 % et 121 %) en présence de doses multiples de ciclosporine A. En fonction de ces modifications, 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). 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' $ASC_{(0-\tau)}$ (121 % et 116 % après l'administration de la première et de la seconde dose de rifampicine) a été observée, et est 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^e 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, et 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 comme 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-∞) 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 significatives. 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 × 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.

L'ambrisentan n'a pas montré d'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. De plus, 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 l'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 des 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 à l'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 aucune modification n'a été observée au cours des études chez les chiens, jusqu'à la 39^e 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.

L'ambrisentan s'est révélé 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose
Cellulose microcristalline (E460i)
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium (E570)

Pelliculage

Polyalcool de vinyle (partiellement hydrolysé)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol
Talc (E553b)
Laque aluminique rouge Allura AC (E129)
Laque aluminique indigocarmin (E132)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne requiert pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC/PVdC
Boîte de 30 comprimés pelliculés et plaquettes thermoformées de doses unitaires de 30 × 1 or 60x1 comprimés pelliculés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

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

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

EU/1/19/1368/003

EU/1/19/1368/004

EU/1/19/1368/006

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

Date de première autorisation : 20 juin 2019

Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

ou

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

ou

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2)

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que dans toutes les mises à jour ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.
- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché élabore le programme de distribution avec l'autorité compétente nationale avant la commercialisation du produit sur chaque territoire et s'assure que tous les patients qui prennent Ambrisentan Mylan ont reçu les supports d'information pertinents.

- Carte aide-mémoire destinée aux patients

La carte aide-mémoire destinée aux patients doit comporter les messages suivants

- Ambrisentan Mylan est tératogène chez l'animal.
- Les femmes enceintes ne doivent pas prendre Ambrisentan Mylan.
- Les femmes capables de procréer doivent utiliser une contraception efficace.
- Il est nécessaire d'effectuer un test de grossesse tous les mois.
- Il est nécessaire d'effectuer une surveillance régulière de la fonction hépatique, car Ambrisentan Mylan peut entraîner des lésions hépatiques.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ambrisentan Mylan 5 mg comprimés pelliculés

ambrisentan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 5 mg d'ambrisentan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et de la laque aluminique rouge Allura AC (E129). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés pelliculés

30 × 1 comprimés pelliculés

60 × 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1368/001
EU/1/19/1368/002
EU/1/19/1368/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ambrisentan Mylan 5 mg comprimés pelliculés

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ambrisentan Mylan 10 mg comprimés pelliculés

ambrisentan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 10 mg d'ambrisentan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose et de la laque aluminique rouge Allura AC (E129). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés pelliculés

30 × 1 comprimés pelliculés

60 × 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1368/003
EU/1/19/1368/004
EU/1/19/1368/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ambrisentan Mylan 10 mg comprimés pelliculés

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDES

Plaquette

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ambrisentan Mylan 5 mg comprimés pelliculés

ambrisentan

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDES

Plaquette

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ambrisentan Mylan 10 mg comprimés pelliculés

ambrisentan

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information pour l'utilisateur

Ambrisentan Mylan 5 mg comprimés pelliculés Ambrisentan Mylan 10 mg comprimés pelliculés

ambrisentan

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Ambrisentan Mylan et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ambrisentan Mylan ?
3. Comment prendre Ambrisentan Mylan ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ambrisentan Mylan ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. Qu'est-ce qu'Ambrisentan Mylan et dans quels cas est-il utilisé ?

Ambrisentan Mylan contient la substance active « ambrisentan ». Il appartient à une classe de médicaments appelés « autres anti-hypertenseurs » (utilisés pour traiter une pression artérielle élevée).

Il est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez l'adulte. L'HTAP est définie par une élévation de la pression artérielle dans les vaisseaux sanguins (les artères pulmonaires) qui transportent le sang entre le cœur et les poumons. Chez les patients atteints d'HTAP, ces artères se rétrécissent, et le cœur doit fournir un effort supplémentaire pour pomper le sang. Ceci provoque une fatigue, des vertiges et des essoufflements.

Ambrisentan Mylan élargit les artères pulmonaires et facilite ainsi le pompage du sang par le cœur. Ceci fait diminuer la pression sanguine et réduit les symptômes.

Ambrisentan Mylan peut aussi être utilisé en association avec d'autres médicaments pour traiter l'HTAP.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ambrisentan Mylan ?

Ne prenez pas Ambrisentan Mylan :

- si vous êtes **allergique** à l'ambrisentan ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6) ;
- **si vous êtes enceinte**, si vous **prévoyez d'être enceinte** ou si vous **pourriez tomber enceinte** parce que vous n'utilisez pas une méthode de contraception fiable. Veuillez lire les informations indiquées au paragraphe « Grossesse » ;
- si vous **allaitez**. Lisez les informations du paragraphe « Allaitement » ;

- si vous souffrez d'une **maladie du foie**. Parlez-en à votre médecin ; il décidera si vous pouvez prendre ce médicament ;
- si vous présentez une **fibrose pulmonaire** idiopathique (maladie du tissu pulmonaire dont la cause n'est pas connue).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre ce médicament si vous avez :

- des problèmes au niveau du foie,
- une anémie (diminution du nombre de globules rouges dans le sang),
- un gonflement au niveau des mains, des chevilles ou des pieds causé par une accumulation de liquide (*œdème périphérique*),
- une maladie des poumons caractérisée par l'obstruction des veines pulmonaires (*maladie pulmonaire veino-occlusive*).

Votre médecin décidera si vous pouvez prendre Ambrisentan Mylan.

Vous devrez effectuer régulièrement des analyses de sang

Avant un traitement par Ambrisentan Mylan, puis à intervalles réguliers lorsque vous prendrez ce médicament, votre médecin vous prescrira des analyses de sang afin de vérifier :

- si vous souffrez d'anémie ;
- si votre foie fonctionne normalement.

→ Il est important de faire régulièrement ces analyses de sang pendant toute la durée du traitement par Ambrisentan Mylan.

Signes pouvant indiquer que votre foie ne fonctionne pas correctement :

- Perte d'appétit
- Envie de vomir (nausées)
- Vomissements
- Fièvre
- Douleur d'estomac (maux de ventre)
- Coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse)
- Urines foncées
- Démangeaisons de la peau

Si vous présentez l'un de ces signes :

→ **Informez-en immédiatement votre médecin.**

Enfants et adolescents

Ambrisentan Mylan n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, sa sécurité et son efficacité n'étant pas connues dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Ambrisentan Mylan

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Votre médecin peut être amené à modifier votre dose d'Ambrisentan Mylan si vous commencez un traitement par ciclosporine A (un médicament utilisé après une transplantation d'organe ou dans le traitement du psoriasis).

Si vous prenez de la rifampicine (un antibiotique utilisé dans le traitement d'infections graves), vous serez attentivement suivi par votre médecin lors de l'initiation de votre traitement par Ambrisentan Mylan.

Si vous prenez d'autres médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (par exemple : iloprost, époprosténol, sildénafil), une surveillance par votre médecin pourra être nécessaire.

→ **Informez votre médecin ou votre pharmacien** si vous prenez l'un de ces médicaments.

Grossesse

Ambrisentan Mylan peut présenter des risques pour le bébé conçu avant, pendant ou peu après le traitement.

→ **Si vous êtes en âge d'être enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception fiable** pendant le traitement par Ambrisentan Mylan. Parlez-en à votre médecin.

→ **Ne prenez pas Ambrisentan Mylan si vous êtes enceinte ou si vous envisagez une grossesse.**

→ **Si vous découvrez que vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte** pendant votre traitement par Ambrisentan Mylan, consultez immédiatement votre médecin.

Si vous êtes une femme en âge d'être enceinte, votre médecin vous demandera de réaliser un test de grossesse avant de prendre Ambrisentan Mylan, puis à intervalles réguliers tout au long de votre traitement par ce médicament.

Allaitement

Le passage d'Ambrisentan Mylan dans le lait maternel n'est pas connu.

→ **Vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez** Ambrisentan Mylan. Parlez-en à votre médecin.

Fertilité

Si vous êtes un homme et que vous prenez Ambrisentan Mylan, il est possible que ce médicament diminue le nombre de vos spermatozoïdes. Si vous avez des questions ou des inquiétudes à ce sujet, parlez-en à votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ambrisentan Mylan peut avoir des effets indésirables, tels qu'une baisse de la pression artérielle, des sensations de vertige ou de la fatigue (voir rubrique 4), qui peuvent altérer votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les symptômes de votre maladie peuvent également compromettre votre aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

→ **Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines si vous ne vous sentez pas bien.**

Les comprimés d'Ambrisentan Mylan contiennent du lactose et de la laque aluminique rouge Allura AC (E129)

Les comprimés d'Ambrisentan Mylan contiennent en faible quantité un sucre appelé lactose. Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres :

→ **Contactez votre médecin** avant de prendre ce médicament.

Les comprimés d'Ambrisentan Mylan contiennent un agent colorant azoïque appelé laque aluminique rouge Allura AC (E129), qui peut provoquer des réactions allergiques.

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

3. Comment prendre Ambrisentan Mylan ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Quelle quantité d'Ambrisentan Mylan faut-il prendre ?

La dose habituelle d'Ambrisentan Mylan est un comprimé de 5 mg, une fois par jour. Votre médecin peut décider d'augmenter votre dose à 10 mg, une fois par jour.

Si vous prenez de la ciclosporine A, ne prenez pas plus d'un comprimé de 5 mg d'Ambrisentan Mylan par jour.

Comment prendre Ambrisentan Mylan ?

Il est préférable de prendre votre comprimé chaque jour à la même heure. Avalez le comprimé entier, avec un grand verre d'eau, sans le couper, le croquer, ni le mâcher. Vous pouvez prendre Ambrisentan Mylan pendant ou en dehors des repas.

Si vous avez pris plus d'Ambrisentan Mylan que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de comprimés, vous serez davantage susceptible d'avoir des effets indésirables tels que des maux de tête, des bouffées de chaleur, des sensations de vertige, des nausées (envie de vomir) ou une pression artérielle basse pouvant entraîner des étourdissements.

→ **Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien** si vous avez pris plus de comprimés que ce qui vous a été prescrit.

Si vous oubliez de prendre Ambrisentan Mylan

Si vous avez oublié de prendre une dose d'Ambrisentan Mylan, prenez un comprimé dès que vous vous en apercevez, puis continuez normalement le traitement.

→ **Ne prenez pas deux doses en même temps pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.**

N'arrêtez pas de prendre Ambrisentan Mylan sans l'avis de votre médecin.

Ambrisentan Mylan est un traitement que vous devrez continuer à prendre pour contrôler votre HTAP.

→ **N'arrêtez pas de prendre Ambrisentan Mylan sans en avoir discuté avec votre médecin et sans avoir obtenu son accord.**

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Situations nécessitant votre vigilance, ainsi que celle de votre médecin :

Réactions allergiques

Il s'agit d'un effet indésirable fréquent pouvant concerner **jusqu'à une personne sur 10**. Vous pouvez présenter une éruption cutanée, des démangeaisons ou un gonflement (habituellement au niveau du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge), susceptibles d'entraîner des difficultés pour respirer ou avaler.

Gonflement (œdème), plus particulièrement au niveau des chevilles et des pieds

Il s'agit d'un effet indésirable très fréquent qui peut concerner **plus d'une personne sur 10**.

Insuffisance cardiaque

Elle est due au fait que le cœur ne pompe pas suffisamment de sang, ce qui entraîne un essoufflement, une intense fatigue et un gonflement au niveau des chevilles et des jambes. Il s'agit d'un effet indésirable fréquent pouvant concerner **jusqu'à une personne sur 10**.

Anémie (diminution du nombre de globules rouges dans le sang)

Il s'agit d'un trouble sanguin pouvant entraîner une fatigue, une faiblesse, un essoufflement et généralement une sensation de malaise, et nécessitant parfois une transfusion sanguine. Il s'agit d'un effet indésirable très fréquent qui peut concerner **plus d'une personne sur 10**.

Hypotension (pression artérielle basse)

Ceci peut entraîner des étourdissements. Il s'agit d'un effet indésirable fréquent pouvant concerner **jusqu'à une personne sur 10**.

→ **Informez immédiatement votre médecin** si vous observez ces effets indésirables ou s'ils surviennent soudainement après la prise d'Ambrisentan Mylan.

Il est important d'effectuer régulièrement des analyses de sang afin de rechercher une éventuelle anémie et de vérifier que votre foie fonctionne correctement. **Veillez également à prendre connaissance des informations mentionnées à la rubrique 2**, aux paragraphes « Vous devez effectuer régulièrement des analyses de sang » et « Signes pouvant indiquer que votre foie ne fonctionne pas correctement ».

Les autres effets indésirables incluent :

Effets indésirables très fréquents :

- Maux de tête
- Sensations de vertige
- Palpitations (accélération ou irrégularité des battements cardiaques)
- Aggravation de l'essoufflement peu de temps après le début du traitement par Ambrisentan Mylan
- Écoulement ou sensation de nez bouché, congestion ou douleur dans les sinus
- Envie de vomir (nausée)
- Diarrhée
- Sensation de fatigue

En cas d'association avec du tadalafil (un autre médicament pour l'HTAP), en plus des informations ci-dessus :

- Bouffées de chaleur (rougeurs de la peau)
- Vomissements
- Douleur ou gêne dans la poitrine

Effets indésirables fréquents :

- Vision floue ou autres altérations de la vision
- Évanouissements
- Résultats anormaux des analyses de sang destinées à contrôler la fonction hépatique
- Écoulement du nez
- Constipation
- Douleur d'estomac (maux de ventre)
- Douleur ou gêne dans la poitrine
- Bouffées de chaleur (rougeurs de la peau)
- Vomissements
- Sensation de faiblesse générale
- Saignement de nez
- Éruption cutanée

En association avec le tadalafil

Peuvent également survenir, en plus de ce qui est décrit ci-dessus, à l'exception des résultats anormaux des analyses de sang destinées à contrôler la fonction hépatique :

- Bourdonnements d'oreilles (*acouphènes*) seulement en cas de prise avec du tadalafil

Effets indésirables peu fréquents :

- Atteinte du foie
- Inflammation du foie provoquée par le système de défense de l'organisme (hépatite auto-immune)

En association avec le tadalafil

- Perte soudaine de l'audition

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le **système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ambrisentan Mylan ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte, après « EXP ».

La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ambrisentan Mylan

La substance active est l'ambrisentan.

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg ou 10 mg d'ambrisentan.

Les autres ingrédients sont le lactose, (*voir rubrique 2 « Les comprimés d'Ambrisentan Mylan contiennent du lactose »*), la cellulose microcristalline (E460i), la croscarmellose sodique, le stéarate de magnésium (E570), l'alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, le dioxyde de titane (E171), le macrogol/PEG, le talc (E553b), la laque aluminique rouge Allura (E129), (*voir rubrique 2 « Les comprimés d'Ambrisentan Mylan contiennent de la laque aluminique rouge Allura AC (E129) »*) et l'indigo carmine (E132).

Comment se présente Ambrisentan Mylan et contenu de l'emballage extérieur

Ambrisentan Mylan 5 mg comprimé pelliculé (comprimé) est un comprimé rose, rond, biconvexe, avec un « M » gravé sur une face et « AN » sur l'autre face.

Ambrisentan Mylan 10 mg est un comprimé pelliculé (comprimé) rose en forme de gélule, avec un « M » gravé sur une face et « AN1 » sur l'autre face.

Ambrisentan Mylan se présente sous forme de comprimés pelliculés de 5 mg et 10 mg en boîtes de 30 comprimés et en plaquettes thermoformées de 30 × 1 comprimés ou 60x1 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

McDermott Laboratories opérant sous le nom commercial de Gerard Laboratories, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Irlande

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

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

Mylan Healthcare CZ s.r.o.
Tel: 420 222 004 400

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: + 45 28116932

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EPE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France

Mylan S.A.S
Tél : +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: +36 1 465 2100

Malte

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel.: +358 20 720 9555

Sverige

Viatrix AB
Tel: (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.