

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Volibris 5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 5 mg d'ambrisentan

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé contient environ 95 mg de lactose (sous forme monohydratée), environ 0,25 mg de lécithine (de soja) (E322) et environ 0,11 mg de laque aluminique rouge Allura AC (E129).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés (comprimés).

Les comprimés pelliculés, carrés, convexes, rose pâle sont gravés "GS" sur un côté et "K2C" sur l'autre côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Volibris est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adultes en classe fonctionnelle II et III (classification OMS), pour améliorer la capacité à l'effort (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

Volibris doit être administré par voie orale à la dose de 5 mg une fois par jour.

Une efficacité supplémentaire a pu être observée sur les symptômes lorsque l'ambrisentan était utilisé à la dose de 10 mg par jour chez les patients en classe fonctionnelle OMS III, toutefois une augmentation des oedèmes périphériques était également observée chez ces patients. Le traitement des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire associée à une collagénose systémique peut nécessiter la prise d'ambrisentan dosé à 10 mg pour l'obtention d'une efficacité optimale. Chez ces patients, une augmentation de la dose d'ambrisentan à 10 mg ne pourra être envisagée qu'après confirmation de la bonne tolérance de la dose de 5 mg (voir les rubriques 4.4 et 4.8).

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

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

Populations particulières

Sujets âgés

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

Patients insuffisants rénaux

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

Patients insuffisants hépatiques

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'ambrisentan n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Il est recommandé d'avaler le comprimé entier sans le croquer, au cours ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

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

Grossesse (voir rubrique 4.6).

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

Allaitement (voir rubrique 4.6).

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

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

Fonction hépatique

Des anomalies de la fonction hépatique ont été associées à l'HTAP. Des cas compatibles avec une hépatite auto-immune, incluant une possible exacerbation d'hépatite auto-immune sous-jacente, des cas d'atteinte hépatique et d'élévations des enzymes hépatiques potentiellement liés au traitement ont été observés avec l'ambrisentan (voir rubrique 5.1). Les aminotransférases hépatiques sériques (ALAT et ASAT) doivent par conséquent être dosées avant l'initiation du traitement par ambrisentan et le traitement ne doit pas être initié chez les patients dont les taux sériques d'ASAT et/ou ALAT sont supérieurs à 3 fois la limite normale supérieure (3 x LNS) (voir rubrique 4.3).

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de déceler tout signe d'atteinte hépatique et un suivi mensuel des taux d'ALAT et ASAT est recommandé. Si un patient présente une augmentation cliniquement significative, prolongée et 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 médecin spécialiste hépatologue est recommandé.

Taux d'hémoglobine

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

L'instauration du traitement par ambrisentan n'est pas recommandée chez des patients présentant une anémie cliniquement significative. Un contrôle des taux d'hémoglobine et/ou de l'hématocrite est recommandé pendant la prise d'ambrisentan, par exemple 1 mois et 3 mois après le début du traitement et ensuite périodiquement selon la pratique clinique. Si une diminution cliniquement significative de l'hémoglobine ou de l'hématocrite est observée, alors que d'autres causes ont été exclues, une diminution de la dose ou une interruption du traitement devra être envisagée.

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 semblaient plus fréquents et d'intensité plus importante chez les patients d'âge ≥ 65 ans. Les œdèmes périphériques ont été plus fréquemment rapportés avec la dose de 10 mg d'ambrisentan (voir rubrique 4.8).

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

Si une rétention hydrique, avec ou sans prise de poids associée, apparaît au cours du traitement par ambrisentan, les investigations appropriées devront être menées afin de distinguer si elle est liée à la prise d'ambrisentan ou à une décompensation cardiaque sous-jacente, et décider en conséquence de la nécessité d'un traitement spécifique ou de l'arrêt du traitement par ambrisentan.

Femmes en âge de procréer

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

Maladie veino-occlusive pulmonaire

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

Utilisation concomitante avec d'autres médicaments

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

Excipients

Chaque comprimé contient du lactose. Ce médicament doit donc être évité chez les patients présentant des maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au galactose, un déficit en Lapp lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose.

Les comprimés de Volibris contiennent des agents colorants azoïques dont la laque aluminique rouge Allura AC (E129), ce qui peut provoquer des réactions allergiques.

Les comprimés de Volibris contiennent de la lécithine de soja. L'ambrisentan ne doit pas être utilisé en cas d'hypersensibilité au soja (voir rubrique 4.3).

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 étudié chez des volontaires sains ; les résultats suggèrent une absence d'effet inducteur de l'ambrisentan sur l'isoenzyme du CYP3A4.

Ciclosporine A

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

multiples d'ambrisentan n'a pas eu d'effet sur l'exposition à la ciclosporine A et aucun ajustement posologique de la ciclosporine A n'est justifié.

Rifampicine

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

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, inhibiteurs de la phosphodiesterase de type V) n'ont pas été spécifiquement étudiées dans des essais cliniques contrôlés menés chez des patients atteints d'HTAP (voir rubrique 5.1). Par conséquent, la prudence est recommandée en cas d'administration concomitante.

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).

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 l'efflux de digoxine médié par la glycoprotéine P (Pgp) et constitue un substrat faible pour ce type d'efflux. Des études

complémentaires menées *in vitro* sur des hépatocytes de rat et humains ont montré que l'ambrisentan n'inhibait pas le cotransporteur de sodium-taurocholate (NTCP), l'OATP, la BSEP (bile salt export pump) et la MRP2 (multi-drug resistance protein isoform-2). Des études *in vitro* effectuées sur des hépatocytes de rat ont également montré que l'ambrisentan n'avait pas d'effet inducteur sur la Pgp, la BSEP ou la 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 Pgp (voir rubrique 5.2).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

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

Grossesse

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

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

Allaitement

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

Fertilité masculine

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La tolérance de l'ambrisentan a été étudiée chez plus de 483 patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (voir rubrique 5.1). Les effets indésirables observés dans les essais cliniques contrôlés versus placebo de 12 semaines sont répertoriés ci-dessous par classes organes et par fréquence de survenue. Le profil de tolérance observé dans les études non contrôlées sur une durée plus longue (en moyenne 79 semaines) est similaire à celui observé dans les études court terme. Les effets indésirables recueillis depuis la mise sur le marché sont également présentés.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec l'ambrisentan ont été : 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 ≥ 65 ans (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.

<i>Troubles hématologiques et du système lymphatique</i>	
Anémie (diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite) ¹	Fréquent
<i>Troubles du système immunitaire</i>	
Réactions d'hypersensibilité (ex : angioedème, éruption cutanée, prurit)	Peu fréquent
<i>Troubles du système nerveux</i>	
Céphalées (y compris céphalées sinusales, migraine) ²	Très fréquent
Sensations vertigineuses	Fréquent ³
<i>Troubles cardiaques</i>	
Insuffisance cardiaque ⁴	Fréquent
Palpitations	Fréquent
<i>Troubles vasculaires</i>	
Hypotension	Fréquent ³
Bouffées vasomotrices	Fréquent
Syncope	Peu fréquent ³
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>	
Epistaxis	Fréquent ³
Dyspnée ⁵	Fréquent ³
Congestion des voies respiratoires hautes (ex. nez ⁶ , sinus), sinusite, rhinopharyngite, rhinite	Fréquent

<i>Troubles gastro-intestinaux</i>	
Douleurs abdominales	Fréquent
Constipation	Fréquent
Nausées, vomissements, diarrhée	Fréquent ³
<i>Troubles hépatobiliaires</i>	
Elévation des transaminases hépatiques	Fréquent ³
Atteinte hépatique (voir rubrique 4.4) ⁷	Peu fréquent ³
Hépatite auto-immune (voir rubrique 4.4) ⁷	Peu fréquent ³
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Oedème périphérique, rétention hydrique ⁸	Très fréquent
Douleur/gêne thoracique	Fréquent
Asthénie et sensation de fatigue	Fréquent ³

¹ Voir paragraphe « *Description de certains effets indésirables* ».

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

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

⁴ 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.

⁵ Des cas d'aggravation de dyspnée d'étiologie indéterminée ont été rapportés peu de temps après le début du traitement par ambrisentan.

⁶ L'incidence des congestions nasales s'est révélée dose-dépendante pendant le traitement par ambrisentan.

⁷ 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.

⁸ Les oedèmes périphériques ont été rapportés plus fréquemment avec 10 mg d'ambrisentan. Dans les études cliniques, les oedèmes périphériques ont été rapportés plus fréquemment et ont eu tendance à être plus sévères chez les patients de plus de 65 ans (voir rubrique 4.4).

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.

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

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

Efficacité clinique et sécurité

Deux essais pivot de phase 3, multicentriques, randomisés, en double aveugle, contrôlés contre placebo ont été réalisés (ARIES 1 et 2). L'essai ARIES-1 incluant 201 patients, a comparé ambrisentan 5 mg et ambrisentan 10 mg au placebo. L'essai ARIES-2 incluant 192 patients, a comparé ambrisentan 2,5 mg et ambrisentan 5 mg au placebo. Dans ces deux études, l'ambrisentan a été ajouté au traitement pré-existant, qui pouvait inclure une association de digoxine, d'anticoagulants, de diurétiques, d'oxygène et de vasodilatateurs (inhibiteurs des canaux calciques et inhibiteurs ACE). Les patients inclus présentaient une HTAP idiopathique ou une HTAP associée à une collagénose systémique. La majorité des patients était en classe fonctionnelle II (38,4 %) ou III (55,0 %) selon la classification OMS. Les patients atteints d'insuffisance hépatique préexistante (cirrhose ou taux d'aminotransférases cliniquement significatif) et les patients utilisant d'autres thérapies de l'hypertension artérielle pulmonaire (par exemple 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.

Dans les études ARIES-1 et ARIES- 2, l'amélioration de la distance moyenne parcourue durant le test de marche pendant 6 minutes à la semaine 12 était, après ajustement de l'effet placebo, respectivement

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

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

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

Données à long terme

L'effet de l'ambrisentan sur le pronostic de la maladie est inconnu.

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 en cours étaient l'incidence et la sévérité des effets indésirables associés à une administration au long cours de l'ambrisentan, incluant les anomalies des tests sanguins de la fonction hépatique. La tolérance observée à long terme dans cette étude était globalement superposable à celle observée dans les études contrôlées comparativement au placebo de 12 semaines.

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

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

L'incidence cumulée des anomalies des taux d'aminotransférases sériques > 3 x LNS dans l'ensemble des études cliniques de phase 2 et 3 (y compris les extensions d'essais) a été de 17 sur 483 patients sur une durée d'exposition moyenne de 79,5 semaines. Soit un taux d'évènements de 2,3 pour 100 patients-années exposés à l'ambrisentan. Au cours de l'étude d'extension à long terme en ouvert ARIES E, le risque à 2 ans de développer des élévations des aminotransférases sériques > 3 x LNS chez les patients traités par ambrisentan était de 3,9 %.

Autres informations cliniques

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

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

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

Fibrose pulmonaire idiopathique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'ambrisentan est rapidement absorbé chez l'homme. Après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de l'ambrisentan sont obtenues généralement en 1,5 h environ après la prise, à jeun ou non. La C_{max} et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) augmentent proportionnellement à la dose, dans l'intervalle posologique administré. L'état d'équilibre est généralement obtenu après 4 jours de doses répétées.

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

Distribution

L'ambrisentan est fortement lié aux protéines plasmatiques. In *vitro*, l'ambrisentan était lié en moyenne à 98,8 % aux protéines plasmatiques indépendamment de la concentration dans l'intervalle de 0,2 à 20 microgrammes/ml. L'ambrisentan est lié principalement à l'albumine (96,5 %) et dans une moindre mesure, à la glycoprotéine acide 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* ont montré qu'à des concentrations thérapeutiques, l'ambrisentan n'inhibe pas les enzymes UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ni les enzymes du cytochrome P450, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4. Des études *in vitro* complémentaires ont montré que l'ambrisentan n'inhibe pas le cotransporteur du polypeptide sodium-taurocholate (NTCP), l'OATP (organic anion export pump) ni la BSEP (bile salt export pump). En outre, l'ambrisentan n'induit pas la multi-drug resistance protein isoform-2 (MRP2), la glycoprotéine P, ni la BSEP.

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

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

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

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

Les effets de doses répétées de ciclosporine A (100 - 150 mg deux fois par jour) sur la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de l'ambrisentan (5 mg une fois par jour), et les effets de doses répétées d'ambrisentan (5 mg une fois par jour) sur la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la

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

Les effets de l'administration en dose unique ou en doses répétées de rifampicine (600 mg une fois par jour) sur les paramètres pharmacocinétiques de l'ambrisentan (10 mg une fois par jour) à l'état d'équilibre ont été étudiés chez des volontaires sains. Après l'initiation du traitement par rifampicine, une augmentation transitoire de l' $ASC_{(0-\tau)}$ (121 % et 116 % après l'administration de la première et de la seconde dose de rifampicine) a été observée, probablement due à une inhibition de l'OATP par la rifampicine. Toutefois, il n'a pas été observé de modification cliniquement significative de l'exposition systémique de l'ambrisentan au 8^{ème} jour suivant l'administration de rifampicine en doses répétées. Les patients traités par ambrisentan doivent faire l'objet d'une étroite surveillance lorsqu'ils débent un traitement par rifampicine (voir rubriques 4.4 et 4.5).

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

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

Élimination

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

Populations spécifiques

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

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

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

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

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

Ambrisentan s'est révélée tératogène chez le rat et le lapin. Des anomalies de la mâchoire inférieure, de la langue et/ou du palais ont été invariablement observées à toutes les doses. En outre, des défauts du septum interventriculaire et des troncs vasculaires, des anomalies de la thyroïde et du thymus, une ossification du basi-sphénoïde et une augmentation de l'incidence de la fermeture de l'artère ombilicale gauche ont été observés dans l'étude effectuée chez le rat. 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.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Alcool polyvinylique (partiellement hydrolysé)
Talc (E553b)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol / PEG 3350
Lécithine (de soja) (E322)
Laque aluminique rouge Allura AC (E129)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Deux 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

Plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

- Boîte de 10 ou 30 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées en conditionnement unitaire.
- Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Royaume-Uni

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

EU/1/08/451/001

EU/1/08/451/002

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

Date de première autorisation : 21 avril 2008.

Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Volibris 10 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 10 mg d'ambrisentan

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé contient environ 90 mg de lactose (sous forme monohydratée), environ 0,25 mg de lécithine (de soja) (E322) et environ 0,45 mg de laque aluminique rouge Allura AC (E129).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés (comprimés).

Les comprimés pelliculés, ovales, convexes, rose foncé sont gravés "GS" sur un côté et "KE3" sur l'autre côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Volibris est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adultes en classe fonctionnelle II et III (classification OMS), pour améliorer la capacité à l'effort (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

Volibris doit être administré par voie orale à la dose de 5 mg une fois par jour.

Une efficacité supplémentaire a pu être observée sur les symptômes lorsque l'ambrisentan était utilisé à la dose de 10 mg par jour chez les patients en classe fonctionnelle OMS III, toutefois une augmentation des oedèmes périphériques était également observée chez ces patients. Le traitement des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire associée à une collagénose systémique peut nécessiter la prise d'ambrisentan dosé à 10 mg pour l'obtention d'une efficacité optimale. Chez ces patients, une augmentation de la dose d'ambrisentan à 10 mg ne pourra être envisagée qu'après confirmation de la bonne tolérance de la dose de 5 mg (voir rubriques 4.4 et 4.8).

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

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

Populations particulières

Sujets âgés

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

Patients insuffisants rénaux

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

Patients insuffisants hépatiques

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'ambrisentan n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Il est recommandé d'avaler le comprimé entier sans le croquer, au cours ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

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

Grossesse (voir rubrique 4.6).

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

Allaitement (voir rubrique 4.6).

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

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

Fonction hépatique

Des anomalies de la fonction hépatique ont été associées à l'HTAP. Des cas compatibles avec une hépatite auto-immune, incluant une possible exacerbation d'hépatite auto-immune sous-jacente, des cas d'atteinte hépatique et d'élévations des enzymes hépatiques potentiellement liés au traitement ont été observés avec l'ambrisentan (voir rubrique 5.1). Les aminotransférases hépatiques sériques (ALAT et ASAT) doivent par conséquent être dosées avant l'initiation du traitement par ambrisentan et le traitement ne doit pas être initié chez les patients dont les taux sériques d'ASAT et/ou ALAT sont supérieurs à 3 fois la limite normale supérieure (3 x LNS) (voir rubrique 4.3).

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

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

Taux d'hémoglobine

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

Depuis la mise sur le marché, des cas d'anémie nécessitant une transfusion sanguine ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

L'instauration du traitement par ambrisentan n'est pas recommandée chez des patients présentant une anémie cliniquement significative. Un contrôle des taux d'hémoglobine et/ou de l'hématocrite est recommandé pendant la prise d'ambrisentan, par exemple 1 mois et 3 mois après le début du traitement et ensuite périodiquement selon la pratique clinique. Si une diminution cliniquement significative de l'hémoglobine ou de l'hématocrite est observée, alors que d'autres causes ont été exclues, une diminution de la dose ou une interruption du traitement devra être envisagée.

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 semblaient plus fréquents et d'intensité plus importante chez les patients d'âge ≥ 65 ans. Les œdèmes périphériques ont été plus fréquemment rapportés avec la dose de 10 mg d'ambrisentan (voir rubrique 4.8).

Des cas de rétention hydrique survenant dans les semaines suivant la mise en route d'un traitement par l'ambrisentan ont été rapportés depuis sa commercialisation. Certains cas ont nécessité un traitement diurétique ou une hospitalisation pour traitement de la surcharge hydrique ou d'une décompensation

cardiaque. En cas de rétention hydrique préexistante, le traitement par ambrisentan ne sera initié qu'après traitement approprié de la surcharge hydrique.

Si une rétention hydrique, avec ou sans prise de poids associée, apparaît au cours du traitement par ambrisentan, les investigations appropriées devront être menées afin de distinguer si elle est liée à la prise d'ambrisentan ou à une décompensation cardiaque sous-jacente, et décider en conséquence de la nécessité d'un traitement spécifique ou de l'arrêt du traitement par ambrisentan.

Femmes en âge de procréer

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

Maladie veino-occlusive pulmonaire

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

Utilisation concomitante avec d'autres médicaments

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

Excipients

Chaque comprimé contient du lactose. Ce médicament doit donc être évité chez les patients présentant des maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au galactose, un déficit en Lapp lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose.

Les comprimés de Volibris contiennent des agents colorants azoïques dont la laque aluminique rouge Allura AC (E129), ce qui peut provoquer des réactions allergiques.

Les comprimés de Volibris contiennent de la lécithine de soja. L'ambrisentan ne doit pas être utilisé en cas d'hypersensibilité au soja (voir rubrique 4.3).

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 étudié chez des volontaires sains ; les résultats suggèrent une absence d'effet inducteur de l'ambrisentan sur l'isoenzyme du CYP3A4.

Ciclosporine A

A l'état d'équilibre, la co-administration d'ambrisentan et de ciclosporine A a doublé l'exposition à l'ambrisentan chez des volontaires sains. Ce phénomène peut être dû à l'inhibition par la ciclosporine A des transporteurs et des enzymes métaboliques impliqués dans la pharmacocinétique de

l'ambrisentan. Par conséquent, en cas de co-administration avec la ciclosporine A, la dose d'ambrisentan doit être limitée à 5 mg une fois par jour (voir rubrique 4.2). L'administration de doses multiples d'ambrisentan n'a pas eu d'effet sur l'exposition à la ciclosporine A et aucun ajustement posologique de la ciclosporine A n'est justifié.

Rifampicine

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

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, inhibiteurs de la phosphodiesterase de type V) n'ont pas été spécifiquement étudiées dans des essais cliniques contrôlés menés chez des patients atteints d'HTAP (voir rubrique 5.1). Par conséquent, la prudence est recommandée en cas d'administration concomitante.

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).

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 l'efflux de digoxine médié par la glycoprotéine P (PgP) et constitue un substrat faible pour ce type d'efflux. Des études complémentaires menées *in vitro* sur des hépatocytes de rat et humains ont montré que l'ambrisentan n'inhibait pas le cotransporteur de sodium-taurocholate (NTCP), l'OATP, la BSEP (bile salt export pump) et la MRP2 (multi-drug resistance protein isoform-2). Des études *in vitro* effectuées sur des hépatocytes de rat ont également montré que l'ambrisentan n'avait pas d'effet inducteur sur la PgP, la BSEP ou la 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 Pgp (voir rubrique 5.2).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

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

Grossesse

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

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

Allaitement

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

Fertilité masculine

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La tolérance de l'ambrisentan a été étudiée chez plus de 483 patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (voir rubrique 5.1). Les effets indésirables observés dans les essais cliniques contrôlés versus placebo de 12 semaines sont répertoriés ci-dessous par classes organes et par fréquence de survenue. Le profil de tolérance observé dans les études non contrôlées sur une durée plus longue (en moyenne 79 semaines) est similaire à celui observé dans les études court terme. Les effets indésirables recueillis depuis la mise sur le marché sont également présentés.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec l'ambrisentan ont été : 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 ≥ 65 ans (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.

<i>Troubles hématologiques et du système lymphatique</i>	
Anémie (diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite) ¹	Fréquent
<i>Troubles du système immunitaire</i>	
Réactions d'hypersensibilité (ex : angioedème, éruption cutanée, prurit)	Peu fréquent
<i>Troubles du système nerveux</i>	
Céphalées (y compris céphalées sinusales, migraine) ²	Très fréquent
Sensations vertigineuses	Fréquent ³
<i>Troubles cardiaques</i>	
Insuffisance cardiaque ⁴	Fréquent
Palpitations	Fréquent
<i>Troubles vasculaires</i>	
Hypotension	Fréquent ³
Bouffées vasomotrices	Fréquent
Syncope	Peu fréquent ³
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>	
Epistaxis	Fréquent ³
Dyspnée ⁵	Fréquent ³
Congestion des voies respiratoires hautes (ex. nez ⁶ , sinus), sinusite, rhinopharyngite, rhinite	Fréquent

<i>Troubles gastro-intestinaux</i>	
Douleurs abdominales	Fréquent
Constipation	Fréquent
Nausées, vomissements, diarrhée	Fréquent ³
<i>Troubles hépatobiliaires</i>	
Elévation des transaminases hépatiques	Fréquent ³
Atteinte hépatique (voir rubrique 4.4) ⁷	Peu fréquent ³
Hépatite auto-immune (voir rubrique 4.4) ⁷	Peu fréquent ³
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Oedème périphérique, rétention hydrique ⁸	Très fréquent
Douleur/gêne thoracique	Fréquent
Asthénie et sensation de fatigue	Fréquent ³

¹ Voir paragraphe « *Description de certains effets indésirables* ».

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

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

⁴ 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.

⁵ Des cas d'aggravation de dyspnée d'étiologie indéterminée ont été rapportés peu de temps après le début du traitement par ambrisentan.

⁶ L'incidence des congestions nasales s'est révélée dose-dépendante pendant le traitement par ambrisentan.

⁷ 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.

⁸ Les oedèmes périphériques ont été rapportés plus fréquemment avec 10 mg d'ambrisentan. Dans les études cliniques, les oedèmes périphériques ont été rapportés plus fréquemment et ont eu tendance à être plus sévères chez les patients de plus de 65 ans (voir rubrique 4.4).

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.

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

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

Efficacité clinique et sécurité

Deux essais pivot de phase 3, multicentriques, randomisés, en double aveugle, contrôlés contre placebo ont été réalisés (ARIES 1 et 2). L'essai ARIES-1 incluant 201 patients, a comparé ambrisentan 5 mg et ambrisentan 10 mg au placebo. L'essai ARIES-2 incluant 192 patients, a comparé ambrisentan 2,5 mg et ambrisentan 5 mg au placebo. Dans ces deux études, l'ambrisentan a été ajouté au traitement pré-existant, qui pouvait inclure une association de digoxine, d'anticoagulants, de diurétiques, d'oxygène et de vasodilatateurs (inhibiteurs des canaux calciques et inhibiteurs ACE). Les patients inclus présentaient une HTAP idiopathique ou une HTAP associée à une collagénose systémique. La majorité des patients était en classe fonctionnelle II (38,4 %) ou III (55,0 %) selon la classification OMS. Les patients atteints d'insuffisance hépatique préexistante (cirrhose ou taux d'aminotransférases cliniquement significatif) et les patients utilisant d'autres thérapies de l'hypertension artérielle pulmonaire (par exemple prostanoïdes) ont été exclus. Les paramètres hémodynamiques n'ont pas été évalués durant ces études.

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

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

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

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

Données à long terme

L'effet de l'ambrisentan sur le pronostic de la maladie est inconnu.

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 en cours 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'évènements de 2,3 pour 100 patients-années exposés à l'ambrisentan. Au cours de l'étude d'extension à long terme en ouvert ARIES E, le risque à 2 ans de développer des élévations des aminotransférases sériques $> 3 \times$ 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, 22 patients (5,7 %) et 17 patients (47 %) respectivement ont reçu un traitement concomitant d'ambrisentan et de sildénafil. Aucun problème d'intolérance supplémentaire n'a été détecté chez ces patients.

Fibrose pulmonaire idiopathique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'ambrisentan est rapidement absorbé chez l'homme. Après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de l'ambrisentan sont obtenues généralement en 1,5 h environ après la prise, à jeun ou non. La C_{max} et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) augmentent proportionnellement à la dose, dans l'intervalle posologique administré. L'état d'équilibre est généralement obtenu après 4 jours de doses répétées.

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

Distribution

L'ambrisentan est fortement lié aux protéines plasmatiques. In *vitro*, l'ambrisentan était lié en moyenne à 98,8 % aux protéines plasmatiques indépendamment de la concentration dans l'intervalle de 0,2 à 20 microgrammes/ml. L'ambrisentan est lié principalement à l'albumine (96,5 %) et dans une moindre mesure, à la glycoprotéine acide alpha₁.

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

Biotransformation

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

L'ambrisentan est glucuroconjugué par plusieurs isoenzymes UGT (UGT1A9S, UGT2B7S et UGT1A3S) sous forme de glucuroconjugué d'ambrisentan (13 %). L'ambrisentan subit également un métabolisme oxydatif, principalement par le CYP3A4, et dans une moindre mesure par le CYP3A5

et le CYP2C19 pour former le 4-hydroxyméthyl ambrisentan (21 %), ensuite glucuroconjugué en glucuroconjugué de 4-hydroxyméthyl ambrisentan (5 %). L'affinité de liaison du 4-hydroxyméthyl ambrisentan au récepteur de l'endothéline humaine est 65 fois moindre que celle de l'ambrisentan. Par conséquent, aux concentrations observées dans le plasma (environ 4 % par rapport à l'ambrisentan parent), le 4 hydroxyméthyl ambrisentan ne devrait pas contribuer à l'activité pharmacologique de l'ambrisentan.

Des données *in vitro* ont montré qu'à des concentrations thérapeutiques, l'ambrisentan n'inhibe pas les enzymes UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ni les enzymes du cytochrome P450, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4. Des études *in vitro* complémentaires ont montré que l'ambrisentan n'inhibe pas le cotransporteur du polypeptide sodium-taurocholate (NTCP), l'OATP (organic anion export pump) ni la BSEP (bile salt export pump). En outre, l'ambrisentan n'induit pas la multi-drug resistance protein isoform-2 (MRP2), la glycoprotéine P, ni la BSEP.

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

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

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

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

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

Les effets de l'administration en dose unique ou en doses répétées de rifampicine (600 mg une fois par jour) sur les paramètres pharmacocinétiques de l'ambrisentan (10 mg une fois par jour) à l'état d'équilibre ont été étudiés chez des volontaires sains. Après l'initiation du traitement par rifampicine, une augmentation transitoire de l'ASC_(0-τ) (121 % et 116 % après l'administration de la première et de la seconde dose de rifampicine) a été observée, probablement due à une inhibition de l'OATP par la rifampicine. Toutefois, il n'a pas été observé de modification cliniquement significative de l'exposition systémique de l'ambrisentan au 8^{ème} jour suivant l'administration de rifampicine en doses répétées. Les patients traités par ambrisentan doivent faire l'objet d'une étroite surveillance lorsqu'ils débudent un traitement par rifampicine (voir rubriques 4.4 et 4.5).

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

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

Élimination

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

Populations spécifiques

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

Les principales voies métaboliques de l'ambrisentan sont la glucurono-conjugaison et l'oxydation, avec élimination dans la bile ; par conséquent, l'insuffisance hépatique devrait augmenter l'exposition systémique (C_{max} et ASC) de l'ambrisentan. Une analyse pharmacocinétique de population a montré que la clairance orale de l'ambrisentan diminuait en fonction de l'augmentation de la bilirubine. Toutefois, l'effet de la bilirubine apparaît mineur : pour une élévation du taux de bilirubine de 4,5 mg/dl, (par rapport à la valeur normale de 0,6 mg/dl) la clairance de l'ambrisentan serait environ 30 % moindre. La pharmacocinétique de l'ambrisentan n'a pas été étudiée chez les sujets présentant

une insuffisance hépatique avec ou sans cirrhose. Par conséquent, un traitement par ambrisentan ne doit pas être instauré chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère ou présentant une augmentation des aminotransférases hépatiques cliniquement significative (plus de 3 fois la limite normale supérieure (> 3 x LNS); voir rubriques 4.3 et 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

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

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

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

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

Ambrisentan s'est révélée tératogène chez le rat et le lapin. Des anomalies de la mâchoire inférieure, de la langue et/ou du palais ont été invariablement observées à toutes les doses. En outre, des défauts du septum interventriculaire et des troncs vasculaires, des anomalies de la thyroïde et du thymus, une ossification du basi-sphénoïde et une augmentation de l'incidence de la fermeture de l'artère ombilicale gauche ont été observés dans l'étude effectuée chez le rat. 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.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté

Cellulose microcristalline

Croscarmellose sodique

Stéarate de magnésium

Pelliculage

Alcool polyvinylique (partiellement hydrolysé)

Talc (E553b)

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol / PEG 3350

Lécithine (de soja) (E322)

Laque aluminique rouge Allura AC (E129)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Deux 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

Plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

- Boîte de 10 ou 30 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées en conditionnement unitaire.
- Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

Glaxo Group Ltd

Greenford

Middlesex

UB6 0NN

Royaume-Uni

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

EU/1/08/451/003

EU/1/08/451/004

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

Date de première autorisation : 21 avril 2008.

Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

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. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestrasse 32-36
23843 Bad Oldesloe
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE 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

Systeme de pharmacovigilance et cycle du PSUR

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, présenté dans le Module 1.8.1 de l'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités décrites dans le plan de pharmacovigilance, comme convenu dans le PGR présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le comité des médicaments à usage humain (CHMP).

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR).

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments.

Le cycle du PSUR du médicament doit suivre un cycle semestriel sous réserve de l'avis du CHMP.

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Le titulaire de l'AMM doit se mettre d'accord sur les détails d'un système de distribution contrôlée avec les autorités nationales compétentes et il doit s'assurer de la mise en place d'un tel programme au niveau national de telle sorte qu'avant prescription (et, le cas échéant en accord avec les autorités nationales compétentes, pour les modalités de dispensation), tous les professionnels de santé habilités à prescrire (et, le cas échéant, à délivrer) Volibris recevront l'ensemble des informations suivantes :

- Informations concernant le produit (Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et notice information patient)
- Informations destinées aux professionnels de santé concernant Volibris
- Liste des éléments devant être contrôlés par les médecins avant prescription
- Information sur l'étude de surveillance après commercialisation
- Livret d'information pour les patients

- Livret d'information pour les partenaires masculins des patientes en âge de procréer
- Carte aide mémoire destinée aux patients
- Formulaires de déclaration de grossesse
- Formulaires de déclaration des effets indésirables du médicament

Informations destinées aux professionnels de santé

Les informations concernant Volibris destinées aux professionnels de santé devront contenir les éléments clés suivants :

Obligations pour les professionnels de santé amenés à prescrire Volibris :

- Les patients doivent être capables de suivre les conditions recommandées pour une utilisation sûre de Volibris.
- La nécessité de fournir des informations et conseils compréhensibles par les patients.
- La nécessité de fournir aux patients les livrets d'information appropriés et la carte aide mémoire destinée aux patients.
- Une prescription de 30 jours devra être envisagée afin de s'assurer que les patients seront réexaminés et leurs principaux résultats d'analyse contrôlés avant le renouvellement de la prescription.
- Les données de pharmacovigilance du Volibris étant limitées, les médecins sont incités à inclure les patients dans une étude de surveillance post-commercialisation.
- Les effets indésirables ainsi que les grossesses devront être rapportés.

Volibris est tératogène

- Volibris est contre-indiqué en cas de grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception fiable.
- Les femmes prenant Volibris doivent être averties du risque pour le fœtus.
- Un guide de recommandations pour identifier les femmes en âge de procréer et les actions à entreprendre par le médecin en cas d'incertitude.

Pour les femmes en âge de procréer :

- Exclusion des cas de grossesse avant l'initiation du traitement et réalisation d'un test de grossesse mensuel pendant le traitement.
- Nécessité d'informer les patientes (même si la patiente présente une aménorrhée), sur l'utilisation d'une méthode de contraception fiable pendant le traitement et pendant le mois suivant l'arrêt définitif du traitement.
- Identification d'une contraception fiable et nécessité de solliciter l'avis d'un expert en cas de doute, pour trouver une solution adaptée à chaque patiente.
- Si une femme en âge de procréer a besoin de changer ou d'arrêter sa méthode de contraception, elle doit informer le médecin qui lui a prescrit la contraception qu'elle prend Volibris.
- Si une femme en âge de procréer a besoin de changer ou d'arrêter sa méthode de contraception, elle doit informer le médecin prescripteur de Volibris.
- La patiente doit contacter son médecin immédiatement si une grossesse est suspectée, et un traitement de substitution doit être instauré si la grossesse est confirmée.
- Nécessité d'orienter les patientes enceintes vers un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour avis et recommandations.
- Notification de tous les cas de grossesse survenant au cours du traitement.

Volibris est potentiellement hépatotoxique

- Volibris est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (avec ou sans cirrhose) et chez les patients avec des taux initiaux d'aminotransférases hépatiques (ASAT et/ou ALAT) > 3 x LNS.

- Les taux d'aminotransférases hépatiques (ALAT et/ou ASAT) doivent être mesurés avant la mise en route d'ambrisentan.
- Un suivi mensuel des ALAT et ASAT au cours du traitement est recommandé.
- L'arrêt de l'ambrisentan est nécessaire si les patients développent durablement, de façon inexpliquée, une augmentation cliniquement significative du taux des ALAT et/ou ASAT ou si l'augmentation du taux des ALAT et/ou ASAT est accompagnée de signes ou symptômes d'atteinte hépatique (ex. ictère).
- Chez les patients sans symptômes cliniques d'atteinte hépatique ou d'ictère, la reprise d'ambrisentan peut être envisagée après la résolution des anomalies des enzymes hépatiques. L'avis d'un hépatologue est recommandé.

Le traitement par Volibris entraîne souvent une diminution de l'hémoglobine et l'hématocrite

- L'initiation du traitement par Volibris n'est pas recommandée chez des patients présentant une anémie cliniquement significative.
- Le taux d'hémoglobine et/ou d'hématocrite doit être mesuré régulièrement chez les patients prenant Volibris.
- Si les tests indiquent une diminution cliniquement significative du taux d'hémoglobine ou de l'hématocrite, et si les autres causes ont été exclues, il convient d'envisager de réduire la dose de Volibris, ou d'arrêter le traitement.

Le traitement avec Volibris provoque des oedèmes périphériques et une rétention hydrique

- Si un patient développe un œdème périphérique cliniquement significatif, avec ou sans prise de poids, il convient d'effectuer une évaluation approfondie afin d'en déterminer la cause et, le cas échéant envisager l'arrêt du Volibris.

L'administration chronique de Volibris chez les animaux a été associée à une atrophie tubulaire testiculaire et une altération de la fertilité. Chez l'homme, l'effet de Volibris sur la fonction testiculaire et sur la fertilité masculine n'est pas connu.

Volibris doit être instauré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Des réactions d'hypersensibilité, bien que peu fréquentes, ont été signalées avec Volibris.

Liste des éléments devant être contrôlés par les médecins avant prescription

La liste des vérifications préalables à la prescription du médecin mettra en exergue les contre-indications à l'utilisation de l'ambrisentan ainsi que les examens importants à réaliser avant la prescription :

- Bilan de la fonction hépatique.
- Détermination de la capacité à procréer chez les patientes.
- Test de grossesse si patiente en âge/capacité de procréer.
- Vérification que les femmes en âge/capacité de procréer utilisent une méthode de contraception fiable.

Information des patients

L'information des patients doit comporter les renseignements suivants :

- Un traitement par Volibris peut causer de graves anomalies congénitales chez les foetus conçus avant, durant le traitement ou pendant le mois qui suit l'arrêt du traitement.
- Un traitement par Volibris ne peut pas être initié si la patiente est enceinte.
- Les femmes en âge de procréer doivent faire un test de grossesse immédiatement avant la première prescription et tous les mois pendant la prise de Volibris.

- La nécessité de veiller à ce que les femmes en âge de procréer utilisent une méthode de contraception fiable, et à ce que les patientes informent leur médecin de toute possibilité de grossesse avant qu'une nouvelle ordonnance soit émise.
- Si une femme en âge de procréer a besoin de changer ou d'arrêter sa méthode de contraception, elle doit informer le médecin prescripteur de la contraception qu'elle prend Volibris.
- Si une femme en âge de procréer a besoin de changer ou d'arrêter sa méthode de contraception, elle doit informer le médecin prescripteur de Volibris.
- La nécessité pour les patientes de contacter immédiatement leur médecin traitant si elles pensent être enceintes.
- La nécessité pour la patiente de discuter avec son médecin si elle envisage une grossesse.
- Volibris peut entraîner des atteintes hépatiques.
- En raison du risque potentiel d'atteinte hépatique et d'anémie, les patients doivent faire régulièrement des analyses de sang et également informer leur médecin en cas d'apparition de tout symptôme d'atteinte hépatique.
- Le patient ne doit pas donner Volibris à une autre personne.
- Le patient doit prévenir son médecin de tout événement indésirable.

Brochure pour les partenaires masculins des femmes en âge de procréer

Les informations pour les partenaires masculins des femmes en âge de procréer doivent inclure les renseignements suivants :

- Volibris peut causer de graves anomalies congénitales chez les foetus conçus avant, durant le traitement ou pendant le mois suivant l'arrêt du traitement.
- La nécessité de veiller à ce que les femmes en âge de procréer utilisent une contraception fiable.
- Volibris ne doit pas être pris si une femme est ou peut devenir enceinte.

Carte aide mémoire destinée aux patients

Cette carte devra inclure les informations importantes concernant la nécessité d'effectuer régulièrement des bilans sanguins et des tests de grossesse et prévoir des intervalles entre les dates des rendez-vous et les résultats des tests.

- **OBLIGATION DE MISE EN PLACE DE MESURES POST-AUTORISATION**

Sans objet.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Volibris 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, de la lécithine de soja (E322) et de la laque aluminique rouge Allura AC (E129).
Lire la notice avant utilisation

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 comprimés pelliculés en conditionnement unitaire.

30 comprimés pelliculés en conditionnement unitaire.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/451/001 : 10 comprimés pelliculés

EU/1/08/451/002 : 30 comprimés pelliculés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

volibris 5 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Volibris 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, de la lécithine de soja (E322) et de la laque aluminique rouge Allura AC (E129).
Lire la notice avant utilisation

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 comprimés pelliculés en conditionnement unitaire.

30 comprimés pelliculés en conditionnement unitaire.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/451/003 : 10 comprimés pelliculés

EU/1/08/451/004 : 30 comprimés pelliculés

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

volibris 10 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquette thermoformée

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Volibris 5 mg comprimés

ambrisentan

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

Glaxo Group Ltd

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquette thermoformée

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Volibris 10 mg comprimés

ambrisentan

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

Glaxo Group Ltd

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Volibris 5 mg comprimés pelliculés Volibris 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, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que Volibris et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Volibris ?
3. Comment prendre Volibris
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Volibris
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Volibris et dans quel cas est-il utilisé ?

Volibris 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.

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

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

Ne prenez pas Volibris :

- si vous êtes **allergique** à l'ambrisentan, au soja, 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 le devenir** 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

Contactez votre médecin avant de prendre ce médicament si vous avez :

- des problèmes au niveau du foie
- une anémie (diminution du nombre de globule 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 Volibris.

Vous devrez effectuer régulièrement des analyses de sang

Avant un traitement par Volibris, 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 Volibris.

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

Volibris 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 Volibris

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 de Volibris 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 Volibris.

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

Volibris 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 Volibris. Parlez-en à votre médecin.

→ **Ne prenez pas Volibris 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 Volibris, **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 Volibris, puis à intervalles réguliers tout au long de votre traitement par ce médicament.

Allaitement

Le passage de Volibris dans le lait maternel n'est pas connu.

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

Fécondité

Si vous êtes un homme et que vous prenez Volibris, 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

Volibris 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.**

Volibris contient du lactose, de la lécithine (de soja) et de la laque aluminique rouge Allura AC (E129).

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

→ **Contactez votre médecin** avant de prendre Volibris.

Les comprimés de Volibris contiennent de la lécithine de soja. Si vous êtes allergique au soja, ne prenez pas ce médicament (voir rubrique 2 « Ne prenez pas Volibris »).

Les comprimés de Volibris contiennent un colorant appelé laque aluminique rouge Allura AC (E129), qui peut provoquer des réactions allergiques (voir rubrique 4).

3. Comment prendre Volibris

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

Quelle dose de Volibris faut-il prendre :

La dose habituelle de Volibris 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 de Volibris une fois par jour.

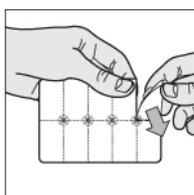
Comment prendre Volibris

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 croquer ni le casser. Vous pouvez prendre Volibris pendant ou en dehors des repas.

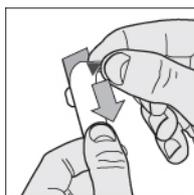
Pour extraire un comprimé du blister

Ces comprimés sont présentés dans un blister spécialement conçu pour éviter que les enfants puissent les extraire.

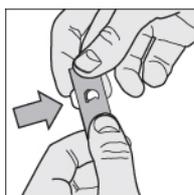
1. Isolez un comprimé : déchirez en suivant les pointillés afin de séparer une "alvéole" de la plaquette.



2. Retirez le film extérieur : en partant du coin coloré, soulevez et retirez le film de l'alvéole.



3. Sortez le comprimé : appuyez délicatement sur une des extrémités du comprimé de manière à perforer l'aluminium.



Si vous avez pris plus de Volibris 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 Volibris

Si vous avez oublié de prendre une dose de Volibris, 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 Volibris sans l'avis de votre médecin

Volibris est un traitement que vous devez continuer à prendre pour contrôler votre HTAP.

→ **N'arrêtez pas de prendre Volibris sans en avoir discuté avec votre médecin et 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. 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 peu fréquent pouvant concerner **jusqu'à une personne sur 100**. 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. C'est un effet indésirable fréquent qui peut concerner **jusqu'à une personne sur 10**.

Hypotension (pression artérielle basse)

Ceci peut entraîner des étourdissements. Il s'agit d'un effet indésirable fréquent qui peut 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 de Volibris.

Il est important que vous effectuiez régulièrement des analyses de sang afin de rechercher une éventuelle anémie et de vérifier que votre foie fonctionne correctement. **Assurez-vous également d'avoir pris connaissance des informations mentionnées à la rubrique 2**, aux paragraphes « Vous devrez 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.

Effets indésirables fréquents :

- résultats anormaux des analyses de sang destinées à contrôler la fonction hépatique

- aggravation de l'essoufflement peu de temps après le début du traitement par Volibris
- écoulement ou nez bouché, congestion ou douleur dans les sinus
- constipation
- douleur d'estomac (maux de ventre)
- douleur ou gêne dans la poitrine
- bouffées de chaleur (rougeurs de la peau)
- palpitations (accélération ou irrégularité des battements cardiaques)
- nausées ou vomissements
- sensations vertigineuses
- diarrhée
- sensation de fatigue ou de faiblesse générale
- saignement de nez.

Effets indésirables peu fréquents :

- évanouissement
- atteinte du foie
- inflammation du foie provoquée par le propre système de défense de l'organisme (*hépatite auto-immune*).

→ Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique également à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

5. Comment conserver Volibris

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et la plaquette thermoformée, après « EXP ».

La date de péremption fait référence au dernier jour du mois mentionné.

Ce médicament ne requiert pas de précaution particulière de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou 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 Volibris

La substance active est l'ambrisentan.

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

Les autres composants sont : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, alcool polyvinylique, talc (E553b), dioxyde de titane (E171), macrogol/polyéthylène glycol (PEG) 3350, lécithine (de soja) (E322) et laque aluminique rouge Allura AC (E129).

Qu'est-ce que Volibris et contenu de l'emballage extérieur

Volibris 5 mg - comprimé pelliculé (comprimé) est un comprimé rose pâle, carré, convexe, avec «GS» gravé sur une face et «K2C» gravé sur l'autre face.

Volibris 10 mg - comprimé pelliculé (comprimé) est un comprimé rose foncé, ovale, convexe, avec «GS» gravé sur une face et «KE3» gravé sur l'autre face.

Volibris se présente sous forme de comprimés pelliculés dosés à 5 mg et 10 mg, conditionnés sous plaquettes thermoformées en doses individualisées de 10 ou 30 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Royaume-Uni

Fabricant

Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestrasse 32-36
23843 Bad Oldesloe
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

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FLPT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 39 70 00

gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 67312687

lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB

Tel: + 370 5 264 90 00

info.lt@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB

Tel: + 46 (0)8 638 93 00

info.produkt@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK

Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.