

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale :

**AMBRISENTAN**

Nom commercial :

**VOLIBRIS®**

**MEDICAMENT ORPHELIN**

OMEDIT IDF 2017

Version : 5

Création : Septembre 2012

Révision : Avril 2017

**Classe pharmacothérapeutique : autres antihypertenseurs - Code ATC : C02KX02**

**MAJ 02/2016- EXTRAITS EPAR - Source : EMA révision 16 du 12/01/2016**

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000839/WC500053065.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000839/WC500053065.pdf)

### MODALITÉS DE PRESCRIPTION

Liste I

- Médicament soumis à prescription hospitalière, réservé aux spécialistes et/ou services spécialisés en pneumologie, en cardiologie ou en médecine interne.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
- Médicament orphelin (désignation : 11/04/2005).

*Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans le traitement de l'HTAP.*

### POSOLOGIE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION

	Posologie / voie d'administration = voie orale	Surveillance particulière/commentaires
<b>Adulte, en monothérapie</b>	<b>Début du traitement : 5mg/1 fois par jour Augmentation à 10 mg/jour</b> en fonction de la réponse clinique et de la tolérance	<b>Pas d'effet rebond</b> avec aggravation de l'HTAP si interruption brutale de l'ambrisentan (selon des données limitées)
<b>Adulte : en association avec le tadalafil<sup>1</sup></b>	Dose préconisée de Volibris : <b>10mg, 1 fois par jour</b>	<b>Co-administration avec la ciclosporine A →</b> limiter la dose d'ambrisentan à 5 mg, 1 fois par jour et surveillance ++
<b>Age ≥ 65 ans</b>	Aucune adaptation posologique nécessaire	
<b>Age &lt; 18 ans</b>	Aucune donnée disponible	
<b>Insuffisant rénal (IR)</b>	<b>IR légère à modérée :</b> aucune adaptation posologique nécessaire <b>IR sévère</b> (clairance de la créatinine < 30 ml/min) → <b>initier le traitement avec précaution</b> et attention si augmentation de la posologie d'ambrisentan. à 10 mg	<b>IR modérée :</b> l'intensité de la diminution de la clairance <sup>2</sup> est modeste (20 à 40 %) → cette diminution est peu susceptible d'avoir une pertinence clinique quelconque.

<sup>1</sup> Dans l'étude AMBITION, l'ambrisentan associé au tadalafil à la dose de 20 mg, était débuté à la dose de 5 mg. En fonction de la tolérance, la dose de tadalafil était ensuite augmentée à 40 mg après 4 semaines et celle de l'ambrisentan était augmentée à 10 mg après 8 semaines.

<sup>2</sup> Dans une analyse pharmacocinétique de population, la clairance de la créatinine était une covariable affectant la pharmacocinétique de l'ambrisentan de façon statistiquement significative.

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES



Dénomination Commune Internationale :

**AMBRISENTAN**

Nom commercial :

**VOLIBRIS®**

**MEDICAMENT ORPHELIN**

OMEDIT IDF 2017

Version : 5

Création : Septembre 2012  
Révision : Avril 2017

<b>Insuffisant hépatique (IH)</b>	<p><b>NE PAS INSTAURER le traitement</b> si IH hépatique sévère ou si augmentation des aminotransférases hépatiques cliniquement significative (&gt; 3 fois la limite normale supérieure (LNS))</p>	<p><b>Principales voies métaboliques de l'ambrisentan</b> : glucurono-conjugaison et oxydation avec élimination dans la bile → risque d'augmentation de l'exposition systémique en cas d'IH.</p> <p><b>Diminution de la clairance orale de l'ambrisentan en fonction de l'augmentation de la bilirubine<sup>3</sup></b> mais effet de la bilirubine qui apparait mineur (<i>diminution de 30% de la clairance pour une élévation du taux de bilirubine de 4,5 mg/dl</i>)</p> <p>Pas d'étude de la pharmacocinétique de l'ambrisentan en cas d'IH avec ou sans cirrhose.</p>
-----------------------------------	---	---

Avaler le comprimé entier sans le croquer, au cours ou en dehors des repas.

Ne pas couper, écraser ou mâcher le comprimé.

### MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Précaution d'emploi	Conduite à tenir	Remarque particulière
<b>Anomalies de la fonction hépatique</b> ( <i>souvent associées à l'HTAP</i> )		
<p>Risque d'hépatite auto-immune, d'atteinte hépatique et d'élévations des enzymes hépatiques potentiellement liés au traitement</p>	<p><b>Avant initiation du traitement</b> : dosage des ALAT et des ASAT. Ne pas initier le traitement si ASAT et/ou ALAT &gt; 3 fois la LNS. <b>Surveillance des patients</b> afin de déceler tout signe d'atteinte hépatique : suivi mensuel des ALAT et ASAT recommandé.</p> <p><b>Arrêt du traitement si augmentation cliniquement significative</b>, prolongée et inexplicée des ALAT et/ou ASAT, ou si augmentation avec signes ou symptômes d'atteinte hépatique (ex. ictère).</p> <p><b>Réintroduction possible</b> après normalisation des taux sériques d'enzymes hépatiques chez patients ne présentant pas de symptôme clinique d'atteinte hépatique ou d'ictère (avis d'un médecin spécialiste hépatologue recommandé).</p>	
<b>Diminution du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite</b> (associées aux antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE), y compris avec l'ambrisentan)		

<sup>3</sup> D'après une analyse pharmacocinétique de population

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale :

**AMBRISENTAN**

Nom commercial :

**VOLIBRIS®**

**MEDICAMENT ORPHELIN**

OMEDIT IDF 2017

Version : 5

Création : Septembre 2012  
 Révision : Avril 2017

<p><b>A noter : incidence des anémies plus élevée si association avec tadalafil (15% de la fréquence des EI) qu'en monothérapie (7% avec ambrisentan et 11% avec tadalafil)</b></p>	<p><b>En cas d'anémie cliniquement significative :</b> instauration du traitement non recommandée.</p> <p><b>Contrôle des taux d'hémoglobine (Hb) et/ou de l'hématocrite</b> pendant le traitement : par ex. 1 mois et 3 mois après le début du traitement et ensuite périodiquement (<i>selon la pratique clinique</i>).</p> <p><b>Envisager une diminution de la dose ou une interruption</b> du traitement si diminution cliniquement significative de l'Hb ou de l'hématocrite observée (et autres causes exclues)</p>	<p>Détection de la diminution de l'Hb au cours des 4 premières semaines de traitement<sup>4</sup>, puis stabilisation du taux d'Hb généralement par la suite.</p>
<p><b>Rétention hydrique (œdèmes périphériques observés avec les ARE, y compris avec l'ambrisentan).</b></p>		
<p><b>Œdèmes périphériques</b> d'intensité légère à modérée plus fréquents :                  - avec 10 mg de Volibris                  -et d'intensité plus importante si âge ≥ 65 ans.</p> <p><i>Incidence plus élevée en cas d'association avec tadalafil (45% des EI)</i></p>	<p><b>Rétention hydrique préexistante :</b> initier le traitement après un traitement approprié de la surcharge hydrique.</p> <p>Apparition d'une rétention hydrique après mise en route du traitement → Déterminer si cette rétention 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.</p> <p>si nécessaire, traitement diurétique ou hospitalisation pour traiter la surcharge hydrique ou une décompensation cardiaque.</p>	
<p><b>Maladie veino-occlusive pulmonaire</b></p>		
<p><b>Cas d'œdème pulmonaire</b> rapportés avec des traitements vasodilatateurs (tels que les ARE), chez patients avec MVO pulmonaire</p>	<p>Evoquer la possibilité d'une maladie pulmonaire veino-occlusive si des patients atteints d'HTAP développent un œdème pulmonaire aigu sous traitement par ambrisentan.</p>	
<p><b>Excipients du Volibris</b></p>		
<p>Lactose</p>	<p>Eviter ce médicament en cas d'intolérance au galactose, de déficit en Lapp lactase ou de syndrome de malabsorption du glucose-galactose</p>	
<p><b>Agents colorants azoïques</b></p>	<p>Risque de réactions allergiques</p>	
<p><b>Lécithine de soja</b></p>	<p>Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité au soja</p>	

<sup>4</sup> Dans la majorité des cas

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale :

**AMBRISENTAN**

Nom commercial :

**VOLIBRIS®**

**MEDICAMENT ORPHELIN**

OMEDIT IDF 2017

Version : 5

Création : Septembre 2012

Révision : Avril 2017

### INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

#### ➤ Source EMA/EPAR

+ <b>Rifampicine</b> ( <i>inhibiteur du transporteur polypeptide des anions organiques (OATP), puissant inducteur du CYP3A et 2C19, et inducteur de la Pgp et des UGT</i> )	
Augmentation transitoire (environ 2 fois) de l'exposition à l'ambrisentan. A 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	<b>Précaution d'emploi :</b> surveillance ++ lors de l'initiation du traitement par rifampicine
+ <b>Inhibiteurs de la phosphodiesterase</b> ( <i>sildénafil ou tadalafil, substrats du CYP3A4</i> )	
Pas de modification significative de la pharmacocinétique de l'inhibiteur de la phosphodiesterase, ni de celle de l'ambrisentan.	
+ <b>Autres traitements ciblés de l'HTAP</b> ( <i>prostanoides, inhibiteurs de la phosphodiesterase de type V...</i> )	
Pas d'étude sur l'efficacité et la sécurité de l'ambrisentan	<b>Prudence en cas d'administration concomitante.</b>

#### ➤ Source Thésaurus ANSM (MAJ janvier 2016)

#### AMBRISENTAN

##### + CICLOSPORINE

Doublement des concentrations d'ambrisentan, avec majoration de l'effet vasodilatateur (céphalées).

A prendre en compte

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.** 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

### FECONDITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Aucune donnée disponible sur le CRAT le 04/04/2017

	Conduite à tenir	Niveau de preuve
Femme en âge de procréer	Utiliser <b>une contraception efficace</b> Risque pour le fœtus ➔ <b>Réaliser des tests mensuels de grossesse</b>	<b>Chez le rat et le lapin : TERATOGENE</b> avec des anomalies de la mâchoire inférieure, de la langue et/ou du palais observées à toutes les doses testées.  <b>Chez le rat, augmentation de l'incidence des défauts du septum inter-ventriculaire et des troncs vasculaires, des</b>

# RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale :

**AMBRISENTAN**

Nom commercial :

**VOLIBRIS®**

**MEDICAMENT ORPHELIN**

OMEDIT IDF 2017

Version : 5

Création : Septembre 2012  
 Révision : Avril 2017

<b>Grossesse</b>	<b>CONTRE INDICATION</b> Un traitement alternatif devra être initié en cas de grossesse	<p>anomalies de la <b>thyroïde et du thymus, ossification du basi-sphénoïde</b> et survenue de cas de <b>positionnement de l'artère ombilicale à gauche de la vessie au lieu du côté droit.</b></p> <p><i>La tératogénicité est associée à la classe des antagonistes des récepteurs aux endothélines</i></p>
<b>Allaitement</b>	<b>CONTRE INDICATION</b>	<p><b>Chez l'animal :</b> pas d'études</p> <p><b>Chez la femme :</b> Absence de données sur le passage dans le lait maternel</p>
<b>Fertilité</b>	<p><b>Chez l'animal :</b> Développement d'une <b>atrophie tubulaire testiculaire</b> lié à l'administration chronique des antagonistes des récepteurs de l'endothéline (AREs) observé chez les animaux mâles, y compris avec l'ambrisentan. 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, <b>l'administration chronique d'ambrisentan a été associée à des modifications des marqueurs de la spermatogénèse.</b> Une diminution de la concentration plasmatique de l'inhibine B et une augmentation de la concentration plasmatique de la FSH ont été observées.</p> <p><b>Chez l'Homme :</b> <b>effet sur la fertilité inconnu</b> mais <b>éventualité d'une altération de la spermatogénèse non exclue.</b> L'administration chronique d'ambrisentan n'a pas été associée à une modification de la testostérone plasmatique dans les études cliniques.</p>	

## Centres de référence (ou de compétences)

Sources : Circulaire du 25 janvier 2010// [Site ORPHANET consulté le 2/02/2016](#)

[Centre de référence de l'hypertension pulmonaire sévère](#)

**GHU Paris-Sud - Hôpital de Bicêtre**

**Service de pneumologie- Unité de soins Intensifs de Pneumologie**

**Coordonnateur : Pr Gérald Simonneau**

[Centre de référence des maladies respiratoires rares](#)

**CHU Paris Est - Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau**

**Coordonnateur: Pr Annick CLEMENT**

[Centre de référence des maladies pulmonaires rares](#)

**CHU de Lyon HCL - GH Est-Hôpital Louis Pradel**

**Coordonnateur: Pr Jean-François CORDIER**

**Liste des centres de compétences en IDF:**

Ville	Nom de l'établissement
<b>Bobigny</b>	<b>AP-HP- Hôpital Avicenne</b> <a href="#">Centre de compétences des maladies pulmonaires rares</a> Contact : <b>Dr D VALEYRE</b>
<b>Créteil</b>	<b>Hôpital intercommunal de Créteil</b> <a href="#">Centre de compétences des maladies respiratoires rares</a> Contact <b>Pr Ralph EPAUD</b>
<b>Paris</b>	<b>AP-HP- Hôpital NECKER</b>

# RECOMMANDATIONS PRATIQUES



Dénomination Commune Internationale :

**AMBRISENTAN**

Nom commercial :

**VOLIBRIS®**

**MEDICAMENT ORPHELIN**

OMEDIT IDF 2017

Version : 5

Création : Septembre 2012

Révision : Avril 2017

75007	<a href="#">Centre de compétences des maladies respiratoires rares (enfants)</a> Contact <b>Pr Jacques DEBLIC</b>
Paris 75020	<b>AP-HP- Hôpital TENON</b> <a href="#">Centre de compétences des maladies pulmonaires rares</a> Contact : <b>Pr Jacques CADRANEL</b>
Paris 75015	<b>AP-HP- Hôpital HEGP</b> <a href="#">Centre de compétences des maladies pulmonaires rares</a> Contact : <b>Pr Dominique Israel-Biet</b>
Paris 75018	<b>AP-HP- Hôpital BICHAT</b> <a href="#">Centre de compétences des maladies pulmonaires rares</a> Contact : <b>Pr Bruno CRESTANI</b>

## Liste des centres de compétences identifiés en France, hors IDF:

Région	Ville	Nom de l'établissement
Alsace	Strasbourg	<b>CHU- Hôpital civil</b> <a href="#">Centre de compétence des HTAP sévères</a> Contact : <b>Dr Mathieu CANUET</b> <a href="#">Centre de compétences des maladies pulmonaires rares</a> Contact : <b>Pr Romain KESSLER</b>
Aquitaine	Bordeaux	<b>CH Hôpital Haut-Lévêque</b> <a href="#">Centre de compétences des HTAP sévères</a> Contact : <b>Dr Claire DROMER</b>
Auvergne	Clermont- Ferrand	<b>CHU-Hôpital Gabriel Montpied</b> <a href="#">Centre de compétences des HTAP sévères</a> Contact : <b>Dr Claire DAUPHIN</b> <b>CHU-Hôpital d'Estaing</b> <a href="#">Centre de compétences des maladies pulmonaires rares</a> Contact : <b>Pr André LABBE</b>
Basse Normandie	Caen	<b>CHU- Hôpital de la Côte de Nacre</b> <a href="#">Centre de compétences des HTAP sévères</a> Contact : <b>Dr Emmanuel BERGOT</b>
Bourgogne	Dijon	<b>CHU- Hôpital François Mitterrand</b> <a href="#">Centre de compétences des HTAP sévères</a> Contact : <b>Dr Claudio RABEC</b>
Bretagne	Brest	<b>CHU- Hôpital de la Cavale Blanche</b> <a href="#">Centre de compétences des HTAP sévères</a> Contact : <b>Dr Irène FRACHON</b>
	Rennes	<b>CHU- Hôpital Pontchaillou</b> <a href="#">Centre de compétences des HTAP sévères</a> Contact : <b>Dr Celine CHABANNE</b> <a href="#">Centre de compétences des maladies pulmonaires rares</a> Contact : <b>Pr Philippe DELAVAL</b>
Centre	Tours	<b>CHU- Hôpital Bretonneau</b> <a href="#">Centre de compétences des HTAP sévères</a> Contact : <b>Pr Patrice DIOT</b>
Champagne Ardennes	Reims	<b>CHU - Hôpital Robert Debré</b> <a href="#">Centre de compétences des HTAP sévères</a> Contact : <b>Pr Roland JAUSSAUD</b>
Franche Comté	Besançon	<b>CHU - Hôpital Jean Minjoz</b> <a href="#">Centre de compétences des maladies pulmonaires rares</a>



# RECOMMANDATIONS PRATIQUES



Dénomination Commune Internationale :

**AMBRISENTAN**

Nom commercial :

**VOLIBRIS®**

**MEDICAMENT ORPHELIN**

OMEDIT IDF 2017

Version : 5

Création : Septembre 2012

Révision : Avril 2017

		Contact : <b>Pr J.C.DALFIN</b>
<b>Haute Normandie</b>	<b>Rouen</b>	<b>CHU Hôpital Charles Nicolle</b> <a href="#">Centre de compétences des HTAP sévères</a> Contact : <b>Pr Fabrice BAUER</b> <a href="#">Centre de compétences des maladies respiratoires rares</a> Contact : <b>Pr C MARGUET</b>
<b>Languedoc Roussillon</b>	<b>Montpellier</b>	<b>CHU Hôpital Arnaud de Villeneuve</b> <a href="#">Centre de compétences des HTAP sévères</a> Contact : <b>Dr Arnaud BOURDIN</b>
<b>Limousin</b>	<b>Limoges</b>	<b>CHU Hôpital Dupuytren</b> <a href="#">Centre de compétences des HTAP sévères</a> Contact : <b>Pr François VINCENT</b>
<b>Lorraine</b>	<b>Vandœuvre-lès-Nancy</b>	<b>CHU de Nancy - Hôpital de Brabois</b> <a href="#">Centre de compétences des HTAP sévères</a> Contact : <b>Pr Jean-François CHABOT</b> <a href="#">Centre de compétences des maladies respiratoires rares</a> Contact : <b>Dr Cyril SCHWEITZER</b>
<b>Midi Pyrénées</b>	<b>Toulouse</b>	<b>CHU Hôpital Larrey</b> <a href="#">Centre de compétence des HTAP sévères</a> Contact : <b>Dr Bruno DEGANIO</b> <b>CHU -Hôpital des Enfants</b> <a href="#">Centre de compétences des maladies respiratoires rares</a> Contact : <b>Dr François BREMONT</b>
<b>Nord-Pas-de-Calais</b>	<b>Lille</b>	<b>CHRU de Lille – Hôpital Jeanne de Flandre</b> <a href="#">Centre de compétences des HTAP sévères</a> Contact : <b>Pr Pascal DE GROOTE</b> <a href="#">Centre de compétences des maladies respiratoires rares</a> Contact : <b>Dr Antoine DESCHILDRE</b> <b>CHRU de Lille - Hôpital Albert Calmette</b> <a href="#">Centre de compétences des maladies pulmonaires rares</a> Contact : <b>Dr Benoît WALLAERT</b>
<b>Martinique</b>	<b>Fort de France</b>	<b>CHU Hôpital P. Zobda-Quitman</b> <a href="#">Centre de compétence des HTAP sévères</a> Contact : <b>Dr Jocelyn INAMO</b>
<b>La Réunion</b>	<b>Saint Pierre</b>	<b>CHU -GHSR - GH Sud-Réunion</b> <a href="#">Centre de compétence des HTAP sévères</a> Contact : <b>Dr POUBEAU</b>
<b>Pays de Loire</b>	<b>Nantes</b>	<b>CHU Hôpital Nord Guillaume et René Laennec</b> <a href="#">Centre de compétence des HTAP sévères</a> Contact : <b>Dr Alain HALUON</b> <b>CHU de Nantes - Hôpital enfant-adolescent</b> <a href="#">Centre de compétences des maladies respiratoires rares</a> Contact : <b>Dr Valérie DAVID</b>
<b>Poitou Charentes</b>	<b>Poitiers</b>	<b>CHU de Poitiers</b> <a href="#">Centre de compétence des HTAP sévères</a> Contact : <b>Pr Pascal ROBLOT</b>
<b>PACA</b>	<b>Marseille</b>	<b>AP-HM Hôpital nord</b> <a href="#">Centre de compétence des HTAP sévères</a> <a href="#">Centre de compétences des maladies pulmonaires rares</a> Contact : <b>Pr L.REYNAUD GOBERT</b> <b>AP-HM Hôpital de la Timone</b> <a href="#">Centre de compétences des maladies respiratoires rares</a>

# RECOMMANDATIONS PRATIQUES



Dénomination Commune Internationale :

**AMBRISANTAN**

Nom commercial :

**VOLIBRIS®**

**MEDICAMENT ORPHELIN**

OMEDIT IDF 2017

Version : 5

Création : Septembre 2012  
Révision : Avril 2017

		<b>Contact : Pr JC DUBUS</b>
	<b>Nice</b>	<b>CHU Pasteur</b> <a href="#">Centre de compétence des HTAP sévères</a> <b>Contact : Dr S LEROY</b>
<b>Rhône Alpes</b>	<b>Bron</b>	<b>HCL - GH Est-Hôpital Louis Pradel</b> <a href="#">Centre de compétence des HTAP sévères</a> <b>Contact : Pr J.F.CORDIER</b> <b>HCL - GH Est-Hôpital Femme Mère Enfant</b> <a href="#">Centre de compétences des maladies respiratoires rares</a> <b>Contact : Pr Philippe REIX</b>
	<b>Saint Priest-en Jarez</b>	<b>CHU St Etienne- Hôpital Nord</b> <a href="#">Centre de compétence des HTAP sévères</a> <b>Contact : Pr Laurent BERTOLETTI</b>