

Abaloparatid

Status (Rx)

In Handelspräparaten als Abaloparatid

Einordnung

Parathormon-Analogon, Therapeutikum zur Behandlung der Osteoporose

ATC: H05AA04

DDD-Erw.: Noch nicht festgelegt

DDD-Kdr.: Noch nicht festgelegt

Pharmakodynamik

Endogenes Parathormon ist ein aus 84 Aminosäuren bestehendes Polypeptid, das von den Hauptzellen der Nebenschilddrüsen sezerniert wird. Seine Wirkung beruht auf einer Interaktion mit den zugehörigen G-Proteingekoppelten Rezeptoren (PTH1R), die sich auf der Zelloberfläche des Knochen-, Nieren- und Nervengewebes befinden. Für die Rezeptorbindung sind lediglich die ersten 34 Aminosäuren verantwortlich. PTH führt indirekt zur Reifung und Aktivierung der Osteoklasten und damit zu einer Calcium-Phosphat-Mobilisierung aus dem Knochengewebe. Am proximalen Tubulus hemmt PTH die Rückresorption von Phosphat-Ionen, am distalen Tubulus erhöht es die Wiederaufnahme von Calciumionen. Weiterhin steigert PTH die Aktivität der 1α -Hydroxylase, des in der Niere lokalisierten Schlüsselenzyms der 1,25-Dihydroxycalciferol-Biosynthese, was letztlich zur Erhöhung der enteralen Resorption von Calciumionen im terminalen Ileum führt. Abaloparatid ist ein Peptid mit 34 Aminosäuren. Es ist zu 41 % mit dem Parathormon [PTH(1-34)] und zu 76 % mit dem Parathormon-verwandten-Peptid [PTHrP(1-34)] homolog. Wie das körpereigene Hormon bewirkt die Substanz eine Aktivierung des PTH1-Rezeptor-Signalwegs und stimuliert durch Anregung der osteoblastischen Aktivität die Knochenneubildung an der trabekulären und kortikalen Knochenoberfläche. Bei Patientinnen mit Osteoporose führt Abaloparatid zu einer vorübergehenden und begrenzten Zunahme der Knochenresorption und zu einer Erhöhung der Knochendichte. Nach Abschluss der 18-monatigen Abaloparatid-Therapie können die Patientinnen mit

anderen Osteoporose-Behandlungen wie beispielsweise Bisphosphonaten fortfahren.

Pharmakokinetik: Abaloparatid

PB [%]	70
BV [%]	39
HWZ [h]	1
t_{\max} [min]	30
WE [h]	k. A.
WD [h]	k. A.
E	Protein-Katabolismus, Ausscheidung hauptsächlich renal

Bioverfügbarkeit: Nach subkutaner Applikation werden innerhalb von einer halben Stunde maximale Abaloparatid-Plasmaspiegel gemessen. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei 39 %

Verteilung: Die Plasmaproteinbindung von Abaloparatid wird auf etwa 70 % geschätzt, das Verteilungsvolumen auf 0,6 l/kg.

Metabolismus: Die Substanz unterliegt dem physiologischen Protein-Katabolismus zu kleineren Peptiden und einzelnen Aminosäuren, die in den Nährstoffpool übergehen.

Exkretion: Die Peptidfragmente werden hauptsächlich renal eliminiert, eine aktive Sekretion von intaktem Abaloparatid über die Nieren kann aktuell nicht ausgeschlossen werden. Die Eliminationshalbwertszeit wird mit etwa einer Stunde angegeben.

Anwendungsgebiete

Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko

Darreichungsform/Anwendung

Fertigen: Zur subkutanen Injektion

Die Applikation erfolgt in täglich wechselnde Regionen des Unterbauchs. Die Verabreichung ist vorzugsweise in Reichweite einer Sitz- oder Liegegelegenheit vorzunehmen, falls es zu einer orthostatischen Hypotonie kommt. Die ersten Anwendungen sollten durch eine medizinische Fachkraft erfol-

Abgabehinweise: Abaloparatid

Beratung: Unter einer Abaloparatid-Therapie muss die Anwendung von Nahrungsergänzungsmitteln mit Calciumionen oder aktivem Vitamin D mit dem behandelnden Arzt abgesprochen werden.

Beim Führen von Fahrzeugen oder dem Bedienen von Maschinen ist wegen der Gefahr von orthostatischen Krisen Vorsicht geboten.

Dosierung: Einmal täglich 80 µg

Anwendung: Zur subkutanen Injektion

Besondere Handhabung: Die Applikation erfolgt in täglich wechselnde Regionen des Unterbauchs. Die Verabreichung ist vorzugsweise in Reichweite einer Sitz- oder Liegegelegenheit vorzunehmen, falls es zu einer orthostatischen Hypotonie kommt. Die ersten Anwendungen sollten durch eine medizinische Fachkraft erfolgen, die die Patientin in der ersten Stunde nach der Injektion überwachen kann. Nach entsprechender Schulung ist auch die Applikation mit dem Fertigen durch die Patientin selbst oder Betreuungspersonen möglich.

Anwendungsdauer: Wird vom Arzt bestimmt

Wichtige Wechselwirkungen: Herzglykoside (z. B. Digoxin oder Digitoxin): Die Wirkung dieser Substanzen wird durch den aktuellen Serumcalcium-Spiegel beeinflusst. Aufgrund der geringen therapeutischen Breite sollte bei kombinierter Anwendung mit Abaloparatid auf Anzeichen einer Herzglykosid-Toxizität geachtet werden; Vasodilatoren (z. B. Nitrate, ACE-Hemmer oder Calciumantagonisten): Der kombinierte Einsatz dieser Substanzen kann verstärkt zu orthostatischen Hypotonien führen, da die blutdrucksenkende Wirkung von Abaloparatid möglicherweise gesteigert wird; Andere Arzneimittel mit Auswirkungen auf den Calciumhaushalt (z. B. Bisphosphonate, Denosumab, Romosozumab, Thiazid- und Schleifen-diuretika, systemische Corticosteroide oder Lithium): Patienten, die diese Substanzen erhalten,

sind unter einer Abaloparatid-Therapie besonders engmaschig hinsichtlich der Calciumspiegel im Serum zu überwachen.

Interaktion mit Nahrung: Nicht relevant

Wichtige UAW: Schwindel, Hypercalcurie, Hypercalcämie, Hyperurikämie, Palpitationen, Tachykardien, Hypertonie, gastrointestinale Beschwerden, Pruritus, Hautausschläge, Arthralgien, Muskelkrämpfe, Knochenschmerzen, Nephrolithiasis, Reaktionen an der Injektionsstelle, Fatigue, orthostatische Hypotonie, Überempfindlichkeit

Fragen an den Patienten: Wenden Sie aktuell herzwirksame Glykoside an? (siehe Wechselwirkungen)

Leiden Sie unter Herzerkrankungen? (siehe Warnhinweise)

Warnhinweise: Vor Behandlungsbeginn sollten der Blutdruck und die Herzfunktion der Patientinnen geprüft werden, da Abaloparatid aufgrund seiner gefäßerweiternden und positiv-chronotropen bzw. -inotropen Wirkungen eine Verschlechterung von Herzerkrankungen herbeiführen kann. Mitunter treten insbesondere in den ersten vier Stunden nach der Abaloparatid-Injektion orthostatische Hypotonien mit Schwindel und Übelkeit sowie vorübergehende Episoden mit erhöhter Herzfrequenz auf. Im Fall einer schweren orthostatischen Krise oder anderen gravierenden kardiovaskulären Symptomen ist die Behandlung abubrechen. Bei Patientinnen mit zusätzlichen Risikofaktoren für eine Hypercalcämie empfiehlt sich eine routinemäßige Calciumüberwachung. Wenn Blutproben für zur Bestimmung der Serumcalcium-Spiegel entnommen werden, sollte dies etwa 24 Stunden nach der letzten Abaloparatid-Injektion geschehen. Studien an Ratten deuten auf eine erhöhte Inzidenz von Osteosarkomen bei langfristiger Verabreichung von Abaloparatid hin. Daher sollte die Behandlungsdauer auf etwa 18 Monate begrenzt bleiben.

Diese Abgabehinweise umfassen nur die wichtigsten Informationen zum Arzneistoff und sind nicht vollständig. Vollständige Angaben zu UAW, Wechselwirkungen und Kontraindikationen finden sich in den Gebrauchsinformationen für Fachkreise.

gen, die die Patientin in der ersten Stunde nach der Injektion überwachen kann. Nach entsprechender Schulung ist auch die Applikation mit dem Fertigen durch die Patientin selbst oder Betreuungspersonen möglich.

Dauer der Anwendung

Wird vom Arzt bestimmt

Die maximale Behandlungsdauer liegt in der Regel bei 18 Monaten.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Abaloparatid
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Frauen in gebärfähigem Alter
- Vorbestehende Hypercalcämie

Therapieregime: Abaloparatid

Osteoporose (Subkutane Applikation)

Einmal täglich 80 µg

Versäumte Anwendungen dürfen innerhalb von zwölf Stunden nachgeholt werden. Die Gabe von zwei Dosen pro Tag muss jedoch unterbleiben. Falls die Aufnahme von Calciumionen und/oder Vitamin D über die Nahrung zu gering ist, ist eine zusätzliche Substitutionstherapie angeraten.

Für ältere Patientinnen ist keine Dosisanpassung notwendig.

Bei Leber- oder leichter bis mäßiggradiger Niereninsuffizienz ist keine Dosisreduktion erforderlich. Für Patientinnen mit schwerer oder terminaler Nierenfunktionsstörung besteht eine Kontraindikation.

Aufgrund von Sicherheitsbedenken darf Abaloparatid nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren zum Einsatz kommen.

- Schwere Nierenfunktionsstörungen
- Ungeklärte Erhöhungen der alkalischen Phosphatase im Serum
- Maligne Erkrankungen des Skeletts oder Knochenmetastasen
- Erhöhtes Osteosarkom-Risiko (z. B. nach externer Strahlentherapie oder Brachytherapie mit Skelettbeteiligung)

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Siehe Tabelle UAW

Warnhinweise

- Vor Behandlungsbeginn sollten der Blutdruck und die Herzfunktion der Patientinnen geprüft werden, da Abaloparatid aufgrund seiner gefäßerweiternden und positiv-chrono- bzw. -inotropen Wirkungen eine Verschlechterung von Herzerkrankungen herbeiführen kann.
- Mitunter treten insbesondere in den ersten vier Stunden nach der Abaloparatid-Injektion orthostatische Hypotonien mit Schwindel und Übelkeit sowie vorübergehende Episoden mit erhöhter Herzfrequenz auf. Als Gegenmaßnahme sollte sich die betroffene Patientin bis zur Besserung hinlegen. Beim Führen von Fahrzeugen oder dem Bedienen von Maschinen ist Vorsicht geboten. Im Fall einer schweren orthostatischen Krise oder anderen gravierenden kardiovaskulären Symptomen ist die Behandlung abzubrechen.
- Unter einer Abaloparatid-Therapie muss mit einer vorübergehenden Erhöhung der Serumcalcium-Konzentration gerech-

net werden, die etwa nach vier Stunden ihr Maximum erreicht und nach 24 Stunden auf den Ausgangswert zurückkehrt.

- Bei Patientinnen mit zusätzlichen Risikofaktoren für eine Hypercalcämie empfiehlt sich eine routinemäßige Calciumüberwachung. Wenn Blutproben für zur Bestimmung der Calciumspiegel entnommen werden, sollte dies etwa 24 Stunden nach der letzten Abaloparatid-Injektion geschehen.
- Derzeit ist noch nicht bekannt, ob unter Abaloparatid die Gefahr der Verschlimmerung einer bestehenden oder der Aktivierung einer früheren Urolithiasis besteht.
- Studien an Ratten deuten auf eine erhöhte Inzidenz von Osteosarkomen bei langfristiger Verabreichung von Abaloparatid hin. Daher sollte die Behandlungsdauer auf etwa 18 Monate begrenzt bleiben.

Wechselwirkungen

- Herzglykoside (z. B. Digoxin oder Digtocin): Die Wirkung dieser Substanzen wird durch den aktuellen Serumcalcium-Spiegel beeinflusst. Aufgrund der geringen therapeutischen Breite sollte bei kombinierter Anwendung mit Abaloparatid auf Anzeichen einer Herzglykosid-Toxizität geachtet werden.
- Andere Arzneimittel mit Auswirkungen auf den Calciumhaushalt (z. B. Bisphosphonate, Denosumab, Romosozumab, Thiazid- und Schleifendiuretika, systemische Corticosteroide oder Lithium): Patientinnen, die diese Substanzen erhalten,

UAW: Abaloparatid

Häufigkeit	Art
≥ 10 %	Schwindel, Hypercalcurie
≥ 1 % < 10 %	Hypercalcämie, Hyperurikämie, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Palpitationen, Tachykardien, Hypertonie, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Obstipation, Durchfall, Erbrechen, Pruritus, Hautausschläge, Rückenschmerzen, Arthralgien, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelkrämpfe des Rückens und der Beine, Knochenschmerzen, Nephrolithiasis, Reaktionen an der Injektionsstelle, Fatigue, Asthenie, Unwohlsein
≥ 0,1 % < 1 %	Orthostatische Hypotonie, abdominale Distension, allgemeine Schmerzen, Überempfindlichkeit bis hin zu anaphylaktischen Reaktionen
≥ 0,01 % < 0,1 %	Nicht berichtet
< 0,01 %	Nicht berichtet

sind unter einer Abaloparatid-Therapie besonders engmaschig hinsichtlich der Calciumspiegel im Serum zu überwachen.

- Vasodilatoren (z. B. Nitrate, ACE-Hemmer oder Calciumantagonisten): Der kombinierte Einsatz dieser Substanzen kann verstärkt zu orthostatischen Hypotonien führen, da die blutdrucksenkende Wirkung von Abaloparatid möglicherweise gesteigert wird.

Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaft: Für Abaloparatid liegt keine Indikation bei Schwangeren und Frauen im gebärfähigen Alter vor. Die Substanz darf daher bei diesem Personenkreis nicht angewendet werden.

Stillzeit: Es ist nicht bekannt ob Abaloparatid in die Muttermilch übergeht. Da ein Risiko für den gestillten Säugling nicht ausgeschlossen werden kann, gilt auch für die Anwendung während der Stillzeit eine Kontraindikation.

Überdosierung/Anwendungsfehler

Symptome akut: Es kann zu einer Hypercalcämie, Hypercalcurie, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Palpitationen, orthostatischer Hypotonie und Kopfschmerzen kommen.

Symptome chronisch: k. A.

Therapie: Die Behandlung erfolgt symptomorientiert und unter Überwachung der Serumcalcium-Spiegel. Eine verstärkte Flüssigkeitszufuhr sollte erwogen werden.

Hinweis: Nach versehentlicher Überdosierung mit einmalig 400 µg kam es zu Asthenie, Kopfschmerzen, Übelkeit und Vertigo. Der Serumcalcium-Wert wurden am Tag der Applikation nicht bestimmt, am folgenden Tag lag er im Normbereich.

Akute Toxizität: Keine Daten verfügbar

Aufbewahrung/Haltbarkeit

Im Umkarton im Kühlschrank lagern (2 bis 8 °C), nicht einfrieren

Dauer der Haltbarkeit 3 Jahre

Nach der ersten Verwendung oder nach der Entnahme aus dem Kühlschrank muss der Pen unter 25 °C aufbewahrt und innerhalb von 30 Tagen verwendet werden.

Handelspräparate

Originalpräparat: Eladynos

Generika (Bsp.): Keine am Markt

Kombinationspräparate (Bsp.):

Keine am Markt

Bewertung

- *Abaloparatid ist für die Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko indiziert.*
- *Der Wirkmechanismus ähnelt dem von Teriparatid, Abaloparatid imitiert allerdings nicht in erster Linie die Wirkung des Parathormons (PTH), sondern eher die des PTH-related Proteins (PTHrP). Beide Wirkstoffe aktivieren jedoch letztlich den PTH1-Rezeptor-Signalweg und wirken osteoanabol.*
- *In der Zulassungsstudie wurden die Häufigkeit von Wirbel- und weiteren Frakturen gegenüber der Placebo-Gabe signifikant reduziert. Teriparatid erreichte im direkten Vergleich ähnliche Resultate, einschließlich des Sicherheitsprofils, allerdings kam es unter Abaloparatid seltener zu Hypercalcämien.*
- *In einer Nachbeobachtung mit vorangegangener 18-monatiger Abaloparatid-Behandlung war über zwei Jahre unter Alendronat gegenüber der Placebo-Vorbehandlung weiterhin ein signifikanter Vorteil für die Verhinderung von Wirbelfrakturen durch Abaloparatid feststellbar, nicht jedoch für nicht-vertebrale Frakturen.*
- *Abaloparatid wirkt mitunter vasodilatatorisch und zeigt positiv-chrono- und -inotrope Wirkungen auf den Herzmuskel. Bei Patientinnen mit kardiovaskulärem Risiko muss daher eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung stattfinden.*
- *Ob Abaloparatid in Europa eine Zulassungserweiterung für Männern mit Osteoporose und hohem Frakturrisiko erfolgt, bleibt abzuwarten.*
- *Die Behandlungsdauer mit Abaloparatid sollte wegen eines potenziellen Risikos für Osteosarkome bei maximal 18 Monaten liegen.*
- *Die monatlichen Behandlungskosten liegen für Abaloparatid bei etwa 500 Euro.*

Informationsquellen

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland, Bundesministerium für Gesundheit, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2024

DRUGDEX® System. Truven Health Analytics. Abaloparatide (Zugegriffen 10.06.2024)

Martindale: The Complete Drug Reference. S. Sweetman (Hrsg.) über Truven Health Analytics (Zugegriffen 10.06.2024)

Theramex Ireland Limited. Fachinformation Yovipath. FachInfoService – Fachinformationsverzeichnis Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen). Rote Liste® Service GmbH, Stand Dezember 2023

Monika Neubeck

Adalimumab

Status (Rx)

In Handelspräparaten als Adalimumab

Einordnung

Immunsuppressivum, monoklonaler Antikörper, DMARD (Disease-modifying anti-rheumatic drug)

ATC: L04AB04

DDD-Erw.: 2,9 parenteral

DDD-Kdr.: 1,6 parenteral

Pharmakodynamik

Adalimumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper gegen den Tumornekrosefaktor- α (TNF- α). Seine Wirkung beruht auf einer spezifischen Bindung an TNF. Durch Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren blockiert es die biologische Funktion von TNF. Als Folge kommt es u. a. zur Veränderung der Konzentrationen von für die Leukozytenmigration verantwortlichen Adhäsionsmolekülen wie dem intrazellulären Adhäsionsmolekül, dem endothelialen Leukozyten-Adhäsionsmolekül 1 und dem vaskulären Zelladhäsionsmolekül 1. Durch die Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis wird eine rasche Konzentrationsabnahme von Akute-Phase-Entzündungsparametern wie C-reaktivem Protein, der Blutsenkung sowie von Serumzytokinen erreicht. Die Serumspiegel von Matrixmetalloproteinasen, die für die Knorpelzerstörung verantwortliche Gewebsumwandlung hervorrufen, sind nach der Applikation von Adalimumab ebenfalls vermindert. Auch bei anderen schweren entzündlichen Erkrankungen wie Psoriasis, Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn verbessern sich die mit einer chronischen Entzündung einhergehenden Veränderungen der Blutwerte.

Pharmakokinetik: Adalimumab

PB [%]	Nur Bindung an Anti-Adalimumab-Antikörper
BV [%]	40–64
HWZ [W]	2
t_{\max} [d]	5,5
WE [d]	1–7 (Rheumatoide Arthritis)
WD [W]	12
E	Proteinkatabolismus

Bioverfügbarkeit: Adalimumab wird nach subkutaner Applikation langsam resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden erst nach 5,5 Tagen erreicht. Die Bioverfügbarkeit liegt zwischen 40 und 64 %.

Verteilung: Adalimumab bindet im Plasma an Anti-Adalimumab-Antikörper. Das Verteilungsvolumen beträgt 0,07–0,09 l/kg. Die Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit liegen zwischen 30 % und 95 % der Serumkonzentrationen.

Metabolismus: Adalimumab unterliegt dem physiologischen Proteinkatabolismus. Die Clearance ist offenbar bei höherem Körpergewicht verstärkt.

Exkretion: Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 2 Wochen.

Anwendungsgebiete

- Rheumatoide Arthritis (in Kombination mit Methotrexat)
- Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (in Kombination mit Methotrexat)
- Entesitis-assoziierte Arthritis (juvenilen idiopathische Arthritis mit Beteiligung peripherer und axialer Gelenke und/oder der Sehnenansätze (Entesen))
- Axiale Spondyloarthritis
- Ankylosierende Spondylitis
- Psoriasis-Arthritis
- Plaque-Psoriasis
- Morbus Crohn
- Colitis ulcerosa
- Uveitis
- Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Abgabehinweise: Adalimumab

Beratung: Patienten, die nach Einnahme von Adalimumab Symptome wie Fieber, Unwohlsein, Gewichtsverlust, Schweißausbrüche, Husten oder Atemnot entwickeln, sollten umgehend einen Arzt aufsuchen. Möglicherweise könnte eine Tuberkulose-(Re-)Infektion aufgetreten sein. Anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutungen oder auffallende Blässe können weiterhin auf eine Blutdyskrasie hinweisen.

Adalimumab kann Schwindel und eine Beeinträchtigung des Sehvermögens hervorrufen und somit die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

Dosierung: Initialdosis: Erwachsene 40 bis 160 mg, Kinder und Jugendliche 24 mg/m² KOF Erhaltungstherapie: Erwachsene: 40 bis 80 mg pro Woche oder jede zweite Woche
Kinder: Meist 24 mg/m² KOF jede zweite Woche

Anwendung: Zur subkutanen Injektion

Besondere Handhabung: Für Patienten, die weniger als die volle 40-mg-Dosis benötigen, steht anstelle einer Fertigspritze oder eines Pens eine Durchstechflasche zur Verfügung.

Anwendungsdauer: Wird vom Arzt bestimmt

Wichtige Wechselwirkungen: Methotrexat: Bei gemeinsamer Anwendung von Adalimumab mit Methotrexat kommt es bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Psoriasis-Arthritis zu einer (erwünschten) stärker reduzierten Bildung von Antikörpern als unter Monotherapie; Biologische DMARDs (Disease-modifying antirheumatic drugs) oder TNF- α -Antagonisten (z. B. Anakinra oder Abatacept): Die gleichzeitige Anwendung dieser Substanzen mit Adalimumab wird wegen der erhöhten Infektionsgefahr nicht empfohlen.

Interaktion mit Nahrung: Nicht relevant

Wichtige UAW: Infektionen, Blutbildveränderungen, maligne Erkrankungen der Haut, erhöhte

Blutfettwerte oder Leberenzyme, Hautreaktionen, muskuloskeletale Schmerzen, Störungen des Sehens und des Hörens, Reaktionen an der Injektionsstelle

Fragen an den Patienten: Leiden Sie unter Herzinsuffizienz? (s. Gegenanzeigen oder Warnhinweise)

Haben Sie in letzter Zeit schwere Infektionskrankheiten wie z. B. Tuberkulose oder Hepatitis B durchgemacht? (s. Warnhinweise)

Warnhinweise: Mit TNF- α -Antagonisten wie Adalimumab behandelte Patienten haben ein erhöhtes Risiko für schwere bakterielle, virale und mykotische Infektionen (z. B. Reaktivierung von Tuberkulose oder Hepatitis B), insbesondere wenn zusätzlich die Lungenfunktion beeinträchtigt ist. Patienten mit aktiven Infektionen sollten erst mit Adalimumab behandelt werden, wenn diese überwunden sind. Durch TNF-Antagonisten können demyelinisierende Erkrankungen wie multiple Sklerose oder Optikusneuritis neu auftreten oder verstärkt werden. Selten kommt es unter der Behandlung mit TNF- α -Antagonisten wie Adalimumab zur Entwicklung von malignen Erkrankungen einschließlich Leukämien, Lymphomen und Melanomen. Alle Patienten sollten vor und während der Behandlung mit Adalimumab auf das Vorliegen von nicht-melanomartigen Hauttumoren untersucht werden. TNF- α -Antagonisten müssen bei COPD-Patienten oder starken Rauchern mit Vorsicht angewendet werden, da hier ein zusätzlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Tumoren der Lunge, des Kopfes und des Halses besteht. Im Zusammenhang mit TNF- α -Antagonisten wurde in seltenen Fällen über das Auftreten von Panzytopenien berichtet. Falls nach der Behandlung mit Adalimumab Lupus-ähnliche Symptome auftreten und positiv auf Antikörper gegen doppelsträngige DNA getestet wird, darf die Therapie nicht weitergeführt werden.

Diese Abgabehinweise umfassen nur die wichtigsten Informationen zum Arzneistoff und sind nicht vollständig. Vollständige Angaben zu UAW, Wechselwirkungen und Kontraindikationen finden sich in den Gebrauchsinformationen für Fachkreise.

Darreichungsform/Anwendung

Injektionslösung: Zur subkutanen Injektion
Die Medikation ist als Fertigspritze, Pen oder Einzeldosis-Durchstechflasche verfügbar.

Dauer der Anwendung

Wird vom Arzt bestimmt

Bei rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis, Psoriasis-Arthritis und polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis wird normalerweise erst nach 12 Wochen ein klinisches Ansprechen erreicht.

Therapieregime: Adalimumab

Schwere entzündliche Erkrankungen (Subkutane Applikation)

Rheumatoide Arthritis, ankylosierende Spondylitis, axiale Spondyloarthritis und Psoriasis-Arthritis

Erwachsene: 40 mg jede zweite Woche

Die Gabe von Glucocorticoiden, Salicylaten, nicht-steroidalen Antiphlogistika oder Analgetika kann während der Behandlung von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises mit Adalimumab fortgesetzt werden.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Kinder von 2–12 Jahren: 24 mg/m² KOF (maximal 40 mg) jede zweite Woche

Jugendliche ab 13 Jahren: 40 mg jede zweite Woche

Enthesitis-assoziierte Arthritis

Kinder ab 6 Jahren: 24 mg/m² KOF (maximal 40 mg) jede zweite Woche

Psoriasis

Erwachsene: Initial 80 mg, dann jede zweite Woche 40 mg

Zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren liegen keine Daten vor.

Morbus Crohn

Erwachsene und Kinder > 40 kg KG: Initial 80–160 mg, dann jede zweite Woche 40 mg

Kinder < 40 kg KG: Initial 40–80 mg, dann jede zweite Woche 20 mg

Colitis ulcerosa

Erwachsene: Initial 160 mg, 80 mg in Woche zwei und dann jede zweite Woche 40 mg

Zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren liegen keine Daten vor.

Hidradenitis suppurativa

Erwachsene: Initial 160 mg, 80 mg in Woche zwei und dann jede Woche 40 mg oder jede zweite Woche 80 mg

Zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren liegen keine Daten vor.

Uveitis

Erwachsene: Initial 80 mg und dann jede zweite Woche 40 mg

Zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren liegen keine Daten vor.

Die Gabe von Glucocorticoiden kann bei entzündlichen Darmerkrankungen während der Behandlung mit Adalimumab ausgeschlichen werden. Patienten, bei denen ein Wirkverlust auftritt, können von einer Verkürzung auf ein wöchentliches Dosierungsintervall profitieren.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Adalimumab
- Aktive Tuberkulose
- Schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen
- Mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III-IV)

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Siehe Tabelle UAW

Warnhinweise

- Mit TNF- α -Antagonisten behandelte Patienten haben ein erhöhtes Risiko für

schwere bakterielle, virale und mykotische Infektionen (z. B. Reaktivierung von Tuberkulose oder Hepatitis B), insbesondere wenn zusätzlich die Lungenfunktion beeinträchtigt ist. Vor allem derartig prädisponierte Patienten müssen daher während und bis zu vier Wochen nach Beendigung der Therapie engmaschig überwacht werden.

- Patienten mit aktiven Infektionen sollten erst behandelt werden, wenn diese unter Kontrolle sind. Beim Wiederauftreten einer schweren Infektion oder einer Sepsis sollte die Adalimumab-Therapie ausgesetzt werden.

UAW: Adalimumab

Häufigkeit	Art
≥ 10 %	Infektionen des Respirationstrakts, Pneumonie, Sinusitis, Pharyngitis, Nasopharyngitis, virale Herpes-Pneumonie, Leukopenie, Anämie, erhöhte Blutfettwerte, Kopfschmerzen, Abdominalschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Erhöhung der Leberenzyme, Hautausschläge, muskuloskelettale Schmerzen, Reaktionen an der Injektionsstelle
≥ 1 % < 10 %	Intestinale Infektionen, Haut- und Weichteilinfektionen, Ohr- und Mundinfektionen, Genitaltrakt- und Harnwegsinfektionen, Gelenkinfektionen, Basalzellkarzinome, Plattenepithelkarzinome, gutartige Neoplasmen, Leukozytose, Thrombozytopenie, Überempfindlichkeitsreaktionen, Hypokaliämie, erhöhte Harnsäurewerte, abweichende Natriumwerte im Blut, Hypocalcämie, Hyperglykämie, Hypophosphatämie, Dehydratation, Stimmungsschwankungen, Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit, Parästhesien, Migräne, Nervenwurzelkompressionen, eingeschränktes Sehvermögen, Konjunktivitis, Blepharitis, Anschwellen des Auges, Schwindel, Tachykardie, Blutdruckerhöhungen, Flush, Hämatome, Asthma, Dyspnoe, Husten, Blutungen im Gastrointestinaltrakt, Dyspepsie, Refluxkrankheit, Sicca-Syndrom, Verschlechterung oder neuer Ausbruch von Psoriasis, Urtikaria, Dermatitis, Brechen der Nägel, Hyperhidrose, Alopezie, Pruritus, Muskelkrämpfe, eingeschränkte Nierenfunktion, Hämaturie, Brustschmerzen, Ödeme, Fieber, Koagulations- und Blutungsstörungen, positiver Nachweis von Autoantikörpern, erhöhte Blutwerte für Lactatdehydrogenase, beeinträchtigte Wundheilung
≥ 0,1 % < 1 %	Opportunistische Infektionen, Tuberkulose, Augeninfektionen, Divertikulitis, Lymphome, solide Organumoren einschließlich Brustkrebs, Lungentumoren und Schilddrüsentumoren, Melanome, idiopathische thrombozytopenische Purpura, Sarkoidose, Apoplex, Hirnblutungen, Tremor, Neuropathien, Doppelsehen, Taubheit, Tinnitus, Myokardinfarkt, Arrhythmien, dekompensierte Herzinsuffizienz, Aortenaneurysmen, arterielle Gefäßverschlüsse, Thrombophlebitis, Lungenembolien, interstitielle Lungenerkrankung, chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen, Pneumonitis, Pleuraergüsse, Pankreatitis, Dysphagie, Gesichtsoedeme, Cholecystitis und Cholelithiasis, Fettleber, erhöhte Bilirubinwerte, nächtliches Schwitzen, Narbenbildung, Rhabdomyolyse, systemischer Lupus erythematodes, Nykturie, erektile Dysfunktion
≥ 0,01 % < 0,1 %	Leukämie, Panzytopenie, Anaphylaxie, demyelinisierende Erkrankungen, Herzstillstand, Lungenfibrose, Darmwandperforationen, Hepatitis, Autoimmunhepatitis, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Angioöedeme, kutane Vaskulitis, Lupus-ähnliche Syndrome
< 0,01 %	Nicht berichtet
UAW ohne Angabe der Häufigkeit: Hepatosplenaes T-Zell-Lymphom, neuroendokrines Karzinom der Haut, Leberversagen, Verschlechterung der Symptome einer Dermatomyositis, Gewichtszunahmen	

- Wegen der erhöhten Infektionsgefahr kann vor einer Operation eine Unterbrechung der Behandlung erwogen werden.
- Durch TNF- α -Antagonisten können demyelinisierende Erkrankungen wie multiple Sklerose oder Optikusneuritis neu auftreten oder verstärkt werden.
- Selten kommt es unter der Behandlung mit TNF- α -Antagonisten wie Adalimumab zur Entwicklung von malignen Erkrankungen einschließlich Leukämien, Lymphomen und Melanomen. Die Risikoeinschätzung ist allerdings schwierig, da Patienten mit langjährig bestehender rheumatoider Arthritis, einer hoch aktiven, entzündlichen Erkrankung, ohnehin ein erhöhtes Grundrisiko für Lymphome und Leukämie aufweisen.
- Bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, kommt es in selte-

nen Fällen zu hepatosplenalen T-Zell-Lymphomen, die einen sehr aggressiven Krankheitsverlauf haben und in der Regel zum Tode führen.

- Alle Patienten sollten vor und während der Behandlung mit Adalimumab auf das Vorliegen von nicht-melanomartigen Hauttumoren untersucht werden. Besonders gefährdet sind Patienten mit einer vorangegangenen intensiven immunsuppressiven Therapie in der Vorgeschichte oder Psoriasis-Patienten, die zuvor eine PUVA-Therapie erhalten haben.
- TNF- α -Antagonisten müssen bei COPD-Patienten oder starken Rauchern mit Vorsicht angewendet werden, da hier ein zusätzlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Tumoren der Lunge, des Kopfes und des Halses besteht.
- Zur Sicherheit sollten Patienten mit lange bestehender Colitis ulcerosa, primär sklerosierender Cholangitis, oder einer Vorgeschichte bezüglich Dysplasien oder Kolonkarzinomen vor und während der Therapie in regelmäßigen Intervallen auf Dysplasien untersucht werden.
- Im Zusammenhang mit TNF- α -Antagonisten wurde in seltenen Fällen über das Auftreten von Panzytopenien berichtet. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort einen Arzt aufsuchen sollten, wenn sie Symptome einer Blutdyskrasie wie anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutung oder auffallende Blässe zeigen. Ggf. muss die Behandlung unterbrochen werden.
- Zur Sicherheit sollten bei pädiatrischen Patienten vor Therapiebeginn mit Adalimumab alle Immunisierungen in Übereinstimmung mit den gegenwärtigen Richtlinien auf den aktuellen Stand gebracht werden. Die Applikation von Lebendimpfstoffen ist während der Behandlung zu vermeiden.
- Mit anderen TNF- α -Antagonisten wie z. B. Etanercept, Infliximab oder Certolizumab-pegol wurden eine Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz sowie eine Erhöhung der damit einhergehenden Letalität beobachtet. Prinzipiell sind auch durch Adalimumab entsprechende Effekte möglich. Daher

darf die Substanz nicht bei mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz angewendet werden. Bei leichtem Krankheitsbild ist erhöhte Vorsicht geboten.

- Falls nach der Behandlung mit Adalimumab Lupus-ähnliche Symptome auftreten und positiv auf Antikörper gegen doppelsträngige DNA getestet wird, darf die Therapie nicht weitergeführt werden.

Wechselwirkungen

- Methotrexat: Bei gemeinsamer Anwendung von Adalimumab mit Methotrexat kommt es bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Psoriasis-Arthritis zu einer (erwünschten) stärker reduzierten Bildung von Antikörpern als unter Monotherapie. Die alleinige Anwendung von Adalimumab führt dagegen zu einer gesteigerten Bildung von Antikörpern, einer erhöhten Clearance und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab. Deshalb sollten die genannten Erkrankungen stets mit der Kombination behandelt werden.
- Andere biologische DMARDs (Disease-modifying antirheumatic drugs) bzw. TNF-Antagonisten (z. B. Anakinra, Abatacept, Etanercept oder Rituximab): Die gleichzeitige Anwendung von diesen Substanzen und Adalimumab wird wegen einer erhöhten Infektionsgefahr nicht empfohlen.

Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaft: Die Auswertung von etwa 2100 prospektiv erfassten Schwangerschaften mit Adalimumab-Exposition und Lebendgeburten mit bekanntem Ausgang deutete nicht auf eine erhöhte Rate von Missbildungen bei Neugeborenen hin. Bei über 1500 dieser Schwangerschaften fand die Exposition während des ersten Trimesters statt. Allerdings könnten wegen der TNF- α -Hemmung die normalen Immunantworten des Neugeborenen beeinflusst werden und zu einem erhöhten Risiko für Infektionen führen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten daher während und bis zu fünf Monate nach der Behandlung für eine sichere Kontrazeption sorgen. Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen an

Säuglinge, die in utero Adalimumab ausgesetzt waren, wird für fünf Monate nach der letzten Applikation bei der Mutter nicht empfohlen.

Stillzeit: Adalimumab geht in sehr geringen Mengen in die Muttermilch über. Bei peroraler Anwendung durchlaufen Proteine des Typs Immunglobulin G eine intestinale Proteolyse, weisen jedoch eine schlechte Bioverfügbarkeit auf. Es werden keine Auswirkungen auf die gestillten Säuglinge erwartet, so dass eine Anwendung während der Stillzeit vertretbar erscheint.

Überdosierung/Anwendungsfehler

Symptome akut: Bislang wurde keine dosisbegrenzende Toxizität beobachtet.

Therapie: Ggf. sollte symptomorientiert behandelt werden.

Hinweis: Nach mehrfacher intravenöser Applikation von Dosierungen im Bereich von 10 mg/kg traten keine relevanten Vergiftungsreaktionen auf. Dies ist ungefähr 15-mal höher als die empfohlene Dosis.

Akute Toxizität: ALD i. v. > 898 mg/kg (Maus, Ratte)

Aufbewahrung/Haltbarkeit

Im Kühlschrank bei 2–8 °C vor Licht geschützt lagern, nicht einfrieren

Dauer der Haltbarkeit 24 Monate

Einzelne Fertigspritzen oder Pens dürfen für bis zu 14 Tage bei bis zu maximal 25 °C gelagert werden. Die Spritze muss entsorgt werden, wenn sie nicht innerhalb dieser 14 Tage verwendet wird.

Handelspräparate

Originalpräparat: Humira

Generika (Bsp.): Amgevita, Amsparity, Hukyndra, Hulio, Hyrizmo, Isacio, Imraldi, Yuflyma

Kombinationspräparate (Bsp.):

Keine am Markt

Bewertung

- Adalimumab ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper gegen TNF- α zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, schwerer Psoriasis-Arthritis, Spondylitis ankylosans sowie von entzündlichen Darmerkrankungen.
- Für TNF- α -Antikörper wie Adalimumab wurde eine Hemmung der Gelenkdestruktion nachgewiesen.
- Adalimumab wird angewendet, wenn andere DMARDs (disease modifying antirheumatic drugs) wie Azathioprin, Ciclosporin oder Methotrexat allein nicht mehr ausreichend wirksam sind.
- Das chimäre Infliximab, ein weiterer TNF- α -Antikörper, ist im Gegensatz zu Adalimumab nicht subkutan anwendbar.
- Im Vergleich zu Infliximab tritt bei Adalimumab seltener Antikörperbildung auf. Die Inzidenz von UAW ist dagegen vergleichbar.
- TNF- α -Antikörper können zu einer Reaktivierung einer Tuberkulose führen.
- Im Gegensatz zu konventionellen Basistherapeutika liegen für die Behandlung mit den kostenintensiven TNF- α -Antikörpern begrenzte Langzeiterfahrungen vor.

Informationsquellen

AbbVie Ltd. Fachinformation Humira. Fach-InfoService – Fachinformationsverzeichnis Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen). Rote Liste® Service GmbH, Stand Juli 2024

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland, Bundesministerium für Gesundheit, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2024 DRUGDEX® System. Truven Health Analytics. Adalimumab (Zugegriffen 20.10.2024).

Friese K, Mörike K, Neumann G, Paulus W. Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit. 9. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2021

Geisslinger G, Menzel S, Gudermann T, Hinz B, Ruth P. Mutschler Arzneimittelwirkungen. 11. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2020

Martindale: The Complete Drug Reference. S. Sweetman (Hrsg.) über Truven Health Analytics (Zugegriffen 20.10.2024)

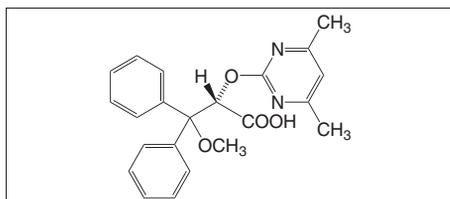
Schaefer C, Spielmann H. Arzneiverordnungen in Schwangerschaft und Stillzeit. 8. Aufl., Urban & Fischer/Elsevier München, 2012

Monika Neubeck

Ambrisentan

Status (Rx)

Amb
Ambrisentan



(2S)-2-[(4,6-Dimethyl-2-pyrimidinyl)oxy]-3-methoxy-3,3-diphenylpropanoic acid (IUPAC)

In Handelspräparaten als Ambrisentan

Einordnung

Dualer Endothelin-Rezeptor-Antagonist, Therapie gegen pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)

ATC: C02KX02

C02KX52 (Kombination mit Tadalafil)

DDD-Erw.: 7,5 mg peroral

DDD-Kdr.: Noch nicht festgelegt

Pharmakodynamik

Ambrisentan ist ein peroral einsetzbarer Endothelin-Rezeptor-Antagonist. Die Substanz besitzt Affinität zu beiden Endothelin-Rezeptoren A und B (ET_A und ET_B), zu ET_A ist sie jedoch etwa 4000-mal höher als zu ET_B . Die Substanz blockiert damit vorwiegend den Subtyp, der hauptsächlich auf den glatten Muskelzellen der Gefäße und den Myozyten des Herzens lokalisiert ist. Bei pulmonaler arterieller Hypertonie ist das lokale Endothelin-System hochreguliert. Durch den Einsatz von Ambrisentan wird eine Endothelin-vermittelte Aktivierung des Second-Messenger-Systems verhindert, die anderenfalls zu Vasokonstriktion, Fibrose, Proliferation, Hypertrophie und Inflammation der glatten Gefäßmuskelzellen führt. Langfristige Folgen wie vaskuläre Hypertrophie und Organschädigungen können somit durch Ambrisentan abgemildert werden.

Pharmakokinetik: Ambrisentan

PB [%]	98,8
BV [%]	k. A.
HWZ [h]	13,6–16,5
t_{max} [h]	1,5
WE [h]	k. A.
WD [h]	k. A.
E	Biotransformation durch Oxidation und Glukuronidierung, Exkretion überwiegend mit den Fäzes

Bioverfügbarkeit: Nach peroraler Gabe treten innerhalb von 1,5 Stunden maximale Plasmakonzentrationen auf. Die gleichzeitige Aufnahme von Nahrung besitzt keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Ambrisentan. Die absolute Bioverfügbarkeit wurde noch nicht ermittelt.

Verteilung: Die Plasmaproteinbindung liegt bei 98,8 % und erfolgt hauptsächlich an Albumin sowie an α 1-saures Glykoprotein. Das Verteilungsvolumen von Ambrisentan wurde noch nicht bestimmt.

Metabolismus: Ambrisentan wird durch verschiedene UGT-Isoenzyme wie UGT1A9S, UGT2B7S und UGT1A3S glucuronidiert. Zudem unterliegt die Substanz einem oxidativen Abbau, hauptsächlich durch CYP3A4 sowie in geringerem Umfang durch CYP3A5 und CYP2C19. In erster Linie entstehen 4-Hydroxymethyl-Ambrisentan und das zugehörige Glucuronid.

Exkretion: Ambrisentan und seine Metabolite werden hauptsächlich über die Galle mit den Fäzes ausgeschieden. Im Urin werden nur etwa 22 % der verabreichten Dosis wiedergefunden, 3,3 % in unveränderter Form. Die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 13,6 und 16,5 Stunden.

Anwendungsgebiete

Erwachsene und Kinder ab 8 Jahren mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III

Abgabehinweise: Ambrisentan

Beratung: Bei Frauen im gebärfähigen Alter darf Ambrisentan nur dann angewendet werden, wenn eine bestehende Schwangerschaft ausgeschlossen ist. Außerdem sollten Frauen während der Behandlung zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden und monatlich Schwangerschaftstests durchführen, um eine eingetretene Schwangerschaft frühzeitig zu erkennen. Beim Auftreten von Anzeichen einer Leberfunktionsstörung wie Druckgefühl im rechten Oberbauch, Völlegefühl und veränderter Farbe von Stuhl und/oder Urin sollte ärztlicher Rat eingeholt werden.

Dosierung: Einmal täglich 2,5 bis 10 mg, jeweils etwa zur gleichen Tageszeit

Anwendung: Zur peroralen Einnahme, unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit

Besondere Handhabung: Die Applikation kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

Anwendungsdauer: Wird vom Arzt bestimmt

Wichtige Wechselwirkungen:

CYP3A-/P-gp-Induktoren (z. B. Johanniskraut, Carbamazepin oder Phenytoin): Durch diese Substanzen kann die Wirkung von Ambrisentan aufgrund einer verstärkten Clearance reduziert werden. Bei entsprechenden Kombinationen ist eine Überwachung angeraten; Rifampicin: Wegen der Substanz-assoziierten Inhibition des Effluxtransporters organische Anionen-Exportpumpe (OATP) und der Induktion des Biotransformationsenzym CYP3A und des Transporters P-gp muss mit Schwankungen der Bioverfügbarkeit von Ambrisentan gerechnet werden. Bei Betroffenen ist die Wirkung engmaschig zu kontrollieren; Ciclosporin: Bei kombinierter Anwendung von Ambrisentan wird ein bis zu zweifacher Anstieg von dessen Plasmaspiegeln festgestellt. Dies kann

auf die Ciclosporin-bedingte Hemmung von Transportern und metabolisierenden Enzymen zurückzuführen sein. Bei erforderlicher Kombination ist eine Begrenzung der Ambrisentan-Dosis angeraten.

Interaktion mit Nahrung: Nicht bekannt

Wichtige UAW: Anämie, Kopfschmerzen einschließlich Sinuskopfschmerzen und Migräne, Schwindel, Palpitationen, Hautreaktionen, Dyspnoe, Schleimhautschwellungen im Bereich der oberen Atemwege mit verstopfter Nase und verstopften Nasennebenhöhlen, Nasopharyngitis, periphere Ödeme, Flüssigkeitsretentionen, Sehstörungen, plötzlicher Hörverlust

Fragen an den Patienten: Nehmen Sie derzeit ein Immunsuppressivum oder ein Johanniskraut-Präparat ein? (siehe Wechselwirkungen) Leiden Sie unter Leberfunktionsstörungen? (siehe Warnhinweise)

Warnhinweise: Unter der Einnahme von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten wie Ambrisentan muss mit einem Anstieg der Leber-Aminotransferase-Werte sowie mit dem Auftreten von schweren Anämien gerechnet werden. Eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion und des Blutbilds ist daher angeraten. Bei klinisch relevanten Störungen muss die Behandlung zumindest vorübergehend abgebrochen werden. Tritt unter der Ambrisentan-Therapie ein Lungenödem auf, sollte die Möglichkeit einer assoziierten veno-okklusiven Erkrankung in Betracht gezogen werden. Insbesondere bei älteren Patienten und innerhalb der ersten vier Behandlungswochen wurden periphere Ödeme beobachtet. In schweren Fällen kann eine Intervention mittels Diuretika oder eine stationäre Aufnahme zur Regulierung des Flüssigkeitshaushalts oder einer dekompensierten Herzinsuffizienz erforderlich sein.

Diese Abgabehinweise umfassen nur die wichtigsten Informationen zum Arzneistoff und sind nicht vollständig. Vollständige Angaben zu UAW, Wechselwirkungen und Kontraindikationen finden sich in den Gebrauchsinformationen für Fachkreise.

Darreichungsform/Anwendung

Filmtabletten: Zur peroralen Einnahme, unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit
Die Applikation kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

Dauer der Anwendung

Wird vom Arzt bestimmt

Normalerweise handelt es sich um eine Langzeittherapie.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Ambrisentan
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässigen Verhütungsmethoden anwenden
- Schwere Leberfunktionsstörungen mit oder ohne Zirrhose
- Bereits vor der Behandlung bestehende, starke Erhöhung der Aminotransferase-Werte

Therapieregime: Ambrisentan

Pulmonale arterielle Hypertonie (Perorale Applikation)

Erwachsene und Kinder ab 50 kg KG:

Initial einmal täglich 5 mg

Abhängig vom klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit kann die Tagesdosis auf 10 mg erhöht werden, auch in Kombination mit Tadalafil.

Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich

Bei Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 35 und 50 kg liegt die Initialdosis bei 5 mg und die Tagesmaximaldosis bei 7,5 mg. Bei Kindern zwischen 20 und 35 kg KG werden initial 2,5 mg und später bis zu 5 mg täglich gegeben.

Bei gleichzeitiger Einnahme mit Ciclosporin sollte die Dosis von Ambrisentan bei erwachsenen oder pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht ab 50 kg auf 5 mg einmal täglich begrenzt werden.

Für pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 20 kg und 50 kg liegt die Tagesmaximaldosis bei 2,5 mg. Die Patienten sind sorgfältig zu überwachen.

Für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Daher sollte vorsichtig dosiert werden. Für die Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Daten vor. Da die Verstoffwechslung hauptsächlich über Glucuronidierung und Oxidation mit anschließender Elimination in die Galle erfolgt, könnte erwartet werden, dass die Exposition gegenüber Ambrisentan erhöht ist. Deshalb darf eine Behandlung bei Patienten mit starker Leberinsuffizienz oder klinisch relevantem Anstieg der Aminotransferase-Werte nicht begonnen werden.

Sicherheit und Wirksamkeit von Ambrisentan sind bislang nicht für die Behandlung von Kindern unter 8 Jahren erwiesen.

- Idiopathische pulmonale Fibrose mit oder ohne sekundäre pulmonale Hypertonie

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Siehe Tabelle UAW

Warnhinweise

- Unter der Einnahme von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten wie Ambrisentan muss mit Hepatotoxizität mit einem Anstieg der Leber-Aminotransferase-Werte bis hin zu einer Autoimmunhepatitis gerechnet werden. Eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion ist daher angeraten. Bei klinisch relevanten Störungen muss die Behandlung zumindest vorübergehend abgebrochen werden.
- Die Behandlung mit Ambrisentan ist mit einer Abnahme der Hämoglobin-Konzentration und des Hämatokrit-Wertes bis hin zu schweren Anämien assoziiert. Eine engmaschige Kontrolle des Blutbilds ist daher empfohlen. Im Falle einer klinisch relevanten Verminderung von Hämoglo-

bin oder Hämatokrit ist – nach Ausschluss anderer Ursachen – eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Ambrisentan-Behandlung zu erwägen. Die Inzidenz einer Anämie ist offenbar erhöht, wenn Ambrisentan in Kombination mit Tadalafil gegeben wird.

- Unter Ambrisentan werden insbesondere bei älteren Patienten und innerhalb der ersten vier Behandlungswochen periphere Ödeme beobachtet. In schweren Fällen kann eine Intervention mittels Diuretika oder eine stationäre Aufnahme zur Regulierung des Flüssigkeitshaushalts oder einer dekompensierten Herzinsuffizienz erforderlich sein. Die Inzidenz peripherer Ödeme ist erhöht, wenn Ambrisentan in Kombination mit Tadalafil gegeben wird.
- Tritt unter der Ambrisentan-Therapie ein Lungenödem auf, sollte die Möglichkeit einer assoziierten veno-okklusiven Erkrankung in Betracht gezogen werden.

Wechselwirkungen

- CYP3A-/P-gp-Induktoren (z. B. Johanniskraut, Carbamazepin oder Phenytoin):

UAW: Ambrisentan

Häufigkeit	Art
≥ 10 %	Anämie, Kopfschmerzen einschließlich Sinuskopfschmerzen und Migräne, Schwindel, Palpitationen, Hautrötungen, Dyspnoe, Schleimhautschwellungen im Bereich der oberen Atemwege mit verstopfter Nase und verstopften Nasennebenhöhlen, Nasopharyngitis, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, periphere Ödeme, Flüssigkeitsretentionen, Brustschmerzen, Unbehagen, Müdigkeit
≥ 1 % < 10 %	Überempfindlichkeitsreaktionen wie Angioödeme und Pruritus, verschwommenes Sehen, Sehschwäche, Tinnitus, Herzinsuffizienz, Hypotonie, Synkopen, Epistaxis, Rhinitis, Sinusitis, Abdominalschmerz, Obstipation, Transaminasen-Werte, Hautausschläge, Asthenie
≥ 0,1 % < 1 %	Plötzlicher Hörverlust, Leberschädigungen, Autoimmunhepatitis
≥ 0,01 % < 0,1 %	Nicht berichtet
< 0,01 %	Nicht berichtet

Durch diese Substanzen kann die Wirkung von Ambrisentan aufgrund einer verstärkten Clearance reduziert werden. Bei entsprechenden Kombinationen ist eine Überwachung angeraten.

- Rifampicin: Wegen der Substanz-assoziierten Inhibition des Effluxtransporters organische Anionen-Exportpumpe (OATP) und der Induktion des Biotransformationsenzym CYP3A und des Transporters P-gp muss mit Schwankungen der Bioverfügbarkeit von Ambrisentan gerechnet werden. Bei Betroffenen ist die Wirkung engmaschig zu kontrollieren.
- Ciclosporin: Bei kombinierter Anwendung von Ambrisentan wird ein bis zu zweifacher Anstieg von dessen Plasmaspiegeln festgestellt. Dies kann auf die Ciclosporin-bedingte Hemmung von Transportern und metabolisierenden Enzymen zurückzuführen sein. Bei erforderlicher Kombination ist eine Begrenzung der Ambrisentan-Dosis angeraten.

Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaft: Ambrisentan ist während der Schwangerschaft kontraindiziert, da die Substanz in Tierstudien teratogen wirkte. Für den Einsatz beim Menschen liegen keine Erfahrungen vor. Frauen müssen während der Behandlung zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden und monatlich Schwangerschaftstests durchführen, um eine eingetretene Schwangerschaft frühzeitig zu erkennen.

Bei Männern muss unter der Einnahme von Ambrisentan mit einer Verschlechterung der Spermatogenese gerechnet werden.

Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Ambrisentan und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Da ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden kann, besteht auch für die Stillzeit eine Kontraindikation.

Überdosierung/Anwendungsfehler

Symptome akut: Es muss mit verstärkten UAW wie Blutdruckabfällen gerechnet werden.

Therapie: Die Behandlung erfolgt resorptionsverhindernd und symptomorientiert. Aufgrund der starken Plasmaproteinbindung erscheint die Durchführung einer Dialyse wenig erfolgversprechend. Ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung.

Hinweis: Bei gesunden Probanden traten nach einmaliger Gabe von 50 und 100 mg Ambrisentan Symptome wie Kopfschmerzen, Hautrötungen, Benommenheit, Übelkeit und verstopfte Nase auf. Eine toxische Grenzdosis wurde nicht ermittelt.

Akute Toxizität: Bislang sind keine präklinischen Toxizitätsstudien durchgeführt worden.

Aufbewahrung/Haltbarkeit

Keine besonderen Anforderungen
Dauer der Haltbarkeit 2–5 Jahre

Handelspräparate

Originalpräparat: Volibris

Generika (Bsp.): Ambrisentan AbZ, Ambrisentan axunion, Ambrisentan Mylan, Ambrisentan-ratiopharm

Kombinationspräparate (Bsp.):

Keine am Markt

Bewertung

- *Der Endothelin-Rezeptor-Antagonist Ambrisentan ist zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) indiziert.*
- *Die Substanz bewirkte in einer placebokontrollierten Studie mit einer für diese Indikation vergleichsweise großen Population und langen Beobachtungszeit eine signifikante Senkung von Morbidität und Mortalität.*
- *Mit Ambrisentan, Bosentan und Macitentan sind insgesamt drei Substanzen dieser Wirkstoffklasse auf dem Markt verfügbar. Tierversuche lassen auf eine stärkere und länger anhaltende Rezeptorbindung von Macitentan als bei den weiteren Endothelin-Rezeptor-Antagonisten schließen. Klinische Studien zum direkten Vergleich der Substanzen fehlen allerdings bislang.*
- *In einer Metaanalyse mit 6565 PAH-Patienten wurde die Wahrscheinlichkeit einer klinischen Verschlechterung unter verschiedenen Therapeutika gegenüber einer Placebogabe geprüft. Am stärksten fiel mit 81 % die Reduktion unter der Gabe von Riociguat, einem Stimulator der löslichen Guanylatcyclase, aus. Für die Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Ambrisentan, Bosentan und Macitentan in Kombination mit einem Phosphodiesterase-5-Inhibitor wie Sildenafil oder Tadalafil lag der Wert bei 73 %. Die entsprechenden Werte für die alleinige Gabe von Phosphodiesterase-5-Inhibitoren oder Endothelin-Rezeptor-Antagonisten betragen 61 % bzw. 47 %.*
- *Ambrisentan verursacht Therapiekosten, die deutlich höher liegen als die von Standardtherapeutika wie dem Phosphodiesterase-5(PDE-5)-Inhibitor Sildenafil.*

Informationsquellen

Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland, Bundesministerium für Gesundheit, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2024 DRUGDEX® System. Truven Health Analytics. Ambrisentan (Zugegriffen 15.06.2024)

Geisslinger G, Menzel S, Gudermann T, Hinz B, Ruth P. Mutschler Arzneimittelwirkungen. 11. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2020

GlaxoSmithKline GmbH. Fachinformation Vilibris. FachInfoService – Fachinformationsverzeichnis Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen). Rote Liste® Service GmbH, Stand März 2024

Martindale: The Complete Drug Reference. S. Sweetman (Hrsg.) über Truven Health Analytics (Zugegriffen 15.06.2024)

Schaefer C, Spielmann H. Arzneiverordnungen in Schwangerschaft und Stillzeit. 8. Aufl., Urban & Fischer/Elsevier München, 2012

Monika Neubeck