FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ambrisentan Accord 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Ambrisentan Accord 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ambrisentan Accord 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido contiene 5 mg de ambrisentan.

Excipiente(s) con efecto conocido:
Cada comprimido contiene aproximadamente 37,50 mg de lactosa (como monohidrato), aproximadamente 0,14 mg de lecitina (soja) (E322) y aproximadamente 0,08 mg de rojo Allura AC Aluminio Lake (E129).

Ambrisentan Accord 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido contiene 10 mg de ambrisentan.

Excipiente(s) con efecto conocido:
Cada comprimido contiene aproximadamente 37,50 mg de lactosa (como monohidrato), aproximadamente 0,14 mg de lecitina (soja) (E322) y aproximadamente 0,19 mg de rojo Allura AC Aluminio Lake (E129).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Ambrisentan Accord 5 mg comprimidos recubiertos con película

EFG
Comprimidos recubiertos con película rosa pálido, redondos, biconvexos, grabados con "5" en un lado y de aproximadamente 7,0 mm.

Ambrisentan Accord 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos recubiertos con película rosa oscuro, ovalados, biconvexos, grabados con "10" en un lado y de aproximadamente 9,9 mm x 5,0 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Ambrisentan Accord está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos clasificados como clase funcional (CF) II a III de la Organización Mundial de la Salud (OMS), incluyendo el uso en tratamiento de combinación (ver sección 5.1). Se ha demostrado la eficacia de este medicamento en HAP idiopática (HAPI) y en HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo.

Ambrisentan está indicado para el tratamiento de la HAP en adolescentes y niños (de 8 años a menores de 18 años) clasificados como clase funcional (CF) II a III de la OMS, incluyendo el uso en tratamiento de combinación. Se ha demostrado la eficacia de este medicamento en HAPI y en HAP familiar, HAP congénita corregida y HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico experimentado en el tratamiento de HAP.

Posología

Adultos

Ambrisentan en monoterapia
Ambrisentan se debe tomar por vía oral, se debe comenzar con una dosis de 5 mg una vez al día que se podrá aumentar a 10 mg diarios, dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad.

Ambrisentan en combinación con tadalafilo
Cuando se utiliza en combinación con tadalafilo, la dosis de ambrisentan se debe ajustar hasta alcanzar una dosis de 10 mg una vez al día.

En el ensayo AMBITION, los pacientes recibieron 5 mg de ambrisentan diariamente durante las primeras 8 semanas antes de ajustar a 10 mg, dependiendo de la tolerabilidad (ver sección 5.1). Cuando se utilizó en combinación con tadalafilo, los pacientes comenzaron con 5 mg de ambrisentan y 20 mg de tadalafilo. Dependiendo de la tolerabilidad, la dosis de tadalafilo se aumentó a 40 mg después de 4 semanas y la dosis de ambrisentan se aumentó a 10 mg después de 8 semanas. Más del 90% de los pacientes alcanzaron estas dosis. Dependiendo de la tolerabilidad, las dosis también se podrían haber disminuido.

Los escasos datos disponibles sugieren que la interrupción brusca del tratamiento con ambrisentan no está asociada con un empeoramiento rebote de la HAP.

Ambrisentán en combinación con ciclosporina A
En adultos, cuando se co-administra con ciclosporina A, la dosis de ambrisentan debe ser limitada a 5 mg una vez al día y el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado (ver secciones 4.5 y 5.2).

Pacientes pediátricos de 8 años a menores de 18 años
Ambrisentán en monoterapia o en combinación con otras terapias para la HAP
Ambrisentan se debe tomar por vía oral según el régimen de dosificación descrito a continuación:

Peso corporal (kg)	Dosis inicial diaria (mg)	Dosis diaria posterior al ajuste (mg)[a]
≥50	5	10
≥35 a <50	5	7,5*
≥20 a <35	2,5*	5
a =depende de la respuesta clínica y la tolerabilidad (ver sección 5.1)		

*Para dosis que requieran 2,5 mg o 7,5 mg debe utilizarse otro producto disponible en el mercado.

Ambrisentán en combinación con ciclosporina A
En pacientes pediátricos, cuando se coadministra con ciclosporina A, la dosis de ambrisentán en pacientes ≥50 kg se debe limitar a 5 mg una vez al día o, en pacientes ≥20 a <50 kg, a 2,5 mg una vez al día. El paciente debe ser cuidadosamente monitorizado (ver secciones 4.5 y 5.2).

Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada

No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). Existe experiencia limitada con ambrisentan en individuos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min); se debe iniciar el tratamiento con cautela en este subgrupo, y prestar especial cuidado si la dosis se incrementa hasta los 10 mg de ambrisentan.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado el efecto de ambrisentan en pacientes con insuficiencia hepática (con o sin cirrosis). Debido a que las principales rutas metabólicas de ambrisentan son la glucuronidación y oxidación con posterior eliminación por vía biliar, se podría esperar que la insuficiencia hepática incremente la exposición (C_{max} y AUC) a ambrisentan. Por lo tanto, no se debe iniciar el tratamiento con ambrisentan en pacientes con insuficiencia hepática grave, ni en aquellos con elevación de los valores de aminotransferasas hepáticas clínicamente significativa (más de 3 veces el límite superior de la normalidad (>3xLSN); ver secciones 4.3 y 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ambrisentan en niños menores de 8 años de edad. No se dispone de datos (para datos disponibles en animales jóvenes, ver sección 5.3).

Forma de administración

Ambrisentan Accord es para uso oral. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos y se recomienda tragarlos enteros. Se recomienda no fracturar, machacar o masticar el comprimido.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a la soja o a alguno de los excipientes incluidos en la sección

6.1. Embarazo (ver sección 4.6).

Mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo fiable (ver secciones 4.4 y 4.6).

Lactancia materna (ver sección 4.6).

Insuficiencia hepática grave (con o sin cirrosis) (ver sección 4.2).

Valores basales de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) >3xLSN (ver secciones 4.2 y 4.4).

Fibrosis pulmonar idiopática (FPI), con o sin hipertensión pulmonar secundaria (ver sección 5.1).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ambrisentan no se ha estudiado en un número suficiente de pacientes que permita establecer el balance beneficio/riesgo en pacientes con HAP clasificados como clase funcional I de la OMS.

No se ha establecido la eficacia de ambrisentan en monoterapia en pacientes con HAP clasificados como clase funcional IV de la OMS. Si el estado clínico empeora, se debe considerar el cambio a un tratamiento recomendado en el estadío grave de la enfermedad (p. ej. epoprostenol).

Función hepática

La HAP se ha asociado con anomalías de la función hepática. Se han observado casos de hepatitis autoinmune, incluyendo una posible exacerbación de una hepatitis autoinmune subyacente, lesión hepática y elevaciones de las enzimas hepáticas potencialmente relacionadas con el tratamiento con

ambrisentan (ver secciones 4.8 y 5.1). Por lo tanto, se deben evaluar los niveles de aminotransferasas hepáticas (ALT y AST) antes de iniciar el tratamiento con ambrisentan, no debiéndose iniciar el tratamiento en pacientes con valores basales de ALT y/o AST >3xLSN (ver sección 4.3).

Se recomienda controlar a los pacientes para detectar signos de daño hepático y hacerles un seguimiento mensual de los niveles de ALT y AST. Si los pacientes desarrollan un incremento inexplicable y sostenido de los niveles de ALT y/o AST clínicamente significativo, o si el incremento de ALT y/o AST va acompañado de signos o síntomas de daño hepático (p. ej. ictericia), se debe interrumpir el tratamiento con ambrisentan.

En aquellos pacientes que no presenten síntomas clínicos de daño hepático o de ictericia, se puede considerar el reinicio del tratamiento con ambrisentan, una vez se hayan resuelto las anormalidades en los valores de enzimas hepáticas. Se recomienda el consejo de un hepatólogo.

Concentración de hemoglobina

El uso de antagonistas de los receptores de endotelina (AREs), incluido ambrisentan, se ha asociado con una reducción en la concentración de hemoglobina y hematocrito. La mayor parte de estas disminuciones fueron detectadas durante las primeras 4 semanas de tratamiento, estabilizándose generalmente los niveles de hemoglobina pasado este periodo. Las disminuciones medias desde los valores basales (que van desde 0,9 hasta 1,2 g/dL) en las concentraciones de hemoglobina continuaron hasta los 4 años de tratamiento con ambrisentan, en la extensión a largo plazo de los ensayos clínicos abiertos en fase 3 pivotales. En el período posterior a su comercialización, se han notificado casos de anemia que requirieron transfusiones de glóbulos sanguíneos (ver sección 4.8).

No se recomienda iniciar el tratamiento con ambrisentan en pacientes con anemia clínicamente significativa. Se recomienda medir los niveles de hemoglobina y/o hematocrito durante el tratamiento con ambrisentan, por ejemplo en 1 mes, 3 meses y después periódicamente, de acuerdo con la práctica clínica. Si se observa una disminución en la hemoglobina o hematocrito clínicamente relevante, y se han descartado otras posibles causas, se debe considerar la reducción de dosis o la interrupción del tratamiento con ambrisentan. La incidencia de anemia se incrementó cuando ambrisentan fue dosificado en combinación con tadalafilo (frecuencia del evento adverso del 15%), en comparación con la incidencia de anemia cuando ambrisentan y tadalafilo fueron administrados como monoterapia (7% y 11%, respectivamente).

Retención de fluidos

Se ha observado aparición de edema periférico con el tratamiento con AREs, incluido ambrisentan. La mayoría de los casos de edema periférico observados durante los ensayos clínicos con ambrisentan fueron de gravedad entre leve y moderada, aunque parece que puede ocurrir con mayor frecuencia e intensidad en pacientes ≥ 65 años. El edema periférico fue notificado más frecuentemente con ambrisentan 10 mg en ensayos clínicos a corto plazo (ver sección 4.8).

Se han notificado algunos casos post-comercialización de retención de fluidos, que ocurrieron semanas después de comenzar el tratamiento con ambrisentan y que, en algunos casos, han requerido la utilización de un diurético o la hospitalización para controlar los fluidos o la insuficiencia cardíaca descompensada. Si los pacientes tienen sobrecarga de fluidos preexistente, se debe controlar clínicamente antes de comenzar el tratamiento con ambrisentan.

Si la retención de fluidos es clínicamente relevante durante el tratamiento con ambrisentan, con o sin aumento de peso asociado, se debe llevar a cabo una evaluación adicional para determinar la causa, que podría ser o bien ambrisentan o bien una insuficiencia cardiaca subyacente, y valorar la necesidad de iniciar un tratamiento específico o de interrumpir el tratamiento con ambrisentan. La incidencia de edema periférico se incrementó cuando ambrisentan fue dosificado en combinación con tadalafilo (frecuencia del evento adverso del 45%), en comparación con la incidencia de edema periférico cuando ambrisentan y tadalafilo fueron administrados como monoterapia (38% y 28%, respectivamente). La ocurrencia de edema periférico fue mayor dentro del primer mes tras el inicio del tratamiento.

Mujeres en edad fértil

El tratamiento con ambrisentan no debe ser iniciado en mujeres en edad fértil, a menos que el resultado de la prueba de embarazo pre-tratamiento sea negativo y se utilicen medidas anticonceptivas fiables. En caso de duda acerca del método anticonceptivo más aconsejable para cada paciente, se recomienda consultar a un ginecólogo. Se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con ambrisentan (ver secciones 4.3 y 4.6).

Enfermedad veno-oclusiva pulmonar

Se han notificado casos de edema pulmonar con medicamentos vasodilatadores, como AREs, cuando se usa en pacientes con enfermedad veno-oclusiva pulmonar. Consecuentemente, si los pacientes con HAP desarrollan edema pulmonar agudo cuando son tratados con ambrisentan, se debe considerar la posibilidad de enfermedad veno-oclusiva pulmonar.

Uso concomitante con otros medicamentos

Los pacientes tratados con ambrisentan deben ser estrechamente vigilados al comenzar el tratamiento con rifampicina (ver secciones 4.5 y 5.2).

Excipientes

Ambrisentan Accord contiene lactosa (como monohidrato):

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Ambrisentan Accord contiene lecitina derivada de soja:
Si un paciente fuera hipersensible a la soja, no debe utilizarse ambrisentan (ver sección 4.3).

Ambrisentan Accord contiene el colorante azoico 'rojo Allura AC aluminio Lake' (E129) que puede causar reacciones alérgicas.

Ambrisentan Accord contiene sodio (croscarmelosa sódica):
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En estudios no clínicos *in vitro* e *in vivo*, ambrisentan, a concentraciones clínicamente relevantes, no inhibe ni induce la fase I ni II de las enzimas que metabolizan el fármaco, lo que sugiere que ambrisentan tiene un bajo potencial para alterar los niveles de medicamentos metabolizados por estas rutas.

Se ha estudiado la posible capacidad de ambrisentan de inducir la actividad del CYP3A4 en voluntarios sanos, y los resultados obtenidos sugieren que ambrisentan no tiene un efecto inductor sobre la isoenzima CYP3A4.

Ciclosporina A
La co-administración de ambrisentan y ciclosporina A en estado estacionario tuvo como resultado un aumento de 2 veces en la exposición a ambrisentan en voluntarios sanos. Esto puede ser debido a la inhibición por la ciclosporina A de los transportadores y las enzimas metabólicas implicadas en la farmacocinética de ambrisentan. Por lo tanto, cuando se coadministra con ciclosporina A, se debe limitar la dosis de ambrisentan a 5 mg una vez al día en pacientes adultos o pediátricos cuyo peso sea ≥50 kg, y a 2,5 mg una vez al día en pacientes pediátricos cuyo peso sea ≥20 a <50 kg (ver sección 4.2). Dosis múltiples de ambrisentan no tuvieron efecto en la exposición a ciclosporina A, por lo que no está justificado el ajuste de dosis de ciclosporina A.

Rifampicina
La administración conjunta de rifampicina (un inhibidor de la bomba transportadora de aniones orgánicos [OATP], un potente inductor de CYP3A y 2C19, y un inductor de P-gp y uridina difosfato glucuronosiltransferasas [UGTs]) se asoció con un aumento transitorio (aproximadamente 2 veces) en la exposición a ambrisentan tras las dosis iniciales en voluntarios sanos. Sin embargo, en el día 8, la administración en estado estacionario de rifampicina no tuvo efecto clínicamente relevante en la exposición de ambrisentan. Los pacientes tratados con ambrisentan deben ser estrechamente vigilados al comenzar el tratamiento con rifampicina (ver secciones 4.4 y 5.2).

Inhibidores de la fosfodiesterasa
La administración conjunta de ambrisentan con un inhibidor de la fosfodiesterasa, como sildenafilo o tadalafilo (ambos sustratos del CYP3A4) en voluntarios sanos, no afectó de manera significativa a la farmacocinética del inhibidor de la fosfodiesterasa ni de ambrisentan (ver sección 5.2).

Otros medicamentos para el tratamiento de la HAP
La eficacia y seguridad de ambrisentan cuando se administra de forma conjunta con otros medicamentos para el tratamiento de la HAP (p. ej. prostanoides y estimuladores de la guanilato ciclasa soluble) no ha sido específicamente estudiada en ensayos clínicos controlados en pacientes con HAP (ver sección 5.1). No se prevén interacciones específicas entre ambrisentan y los estimuladores de la guanilato ciclasa soluble o con prostanoides de acuerdo a los datos conocidos de biotransformación (ver sección 5.2). Sin embargo, no se han realizado estudios específicos de interacciones con estos medicamentos. Por lo tanto, se recomienda precaución en el caso de administración conjunta.

Anticonceptivos orales
En un ensayo clínico realizado en voluntarios sanos, los niveles en estado estacionario alcanzados con ambrisentan 10 mg administrado una vez al día, no afectaron significativamente a la farmacocinética de una dosis única de etinilestradiol y noretindrona, componentes de un anticonceptivo oral combinado (ver sección 5.2). Según los datos obtenidos en este estudio farmacocinético, no se espera que ambrisentan afecte de manera significativa la exposición a anticonceptivos que contengan estrógenos o progestágenos.

Warfarina
En un ensayo en voluntarios sanos, ambrisentan no tuvo efectos sobre la farmacocinética en estado estacionario, ni sobre la actividad anti-coagulante de la warfarina (ver sección 5.2). La warfarina tampoco tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de ambrisentan. Además, la administración de ambrisentan no afectó de forma general a la dosis semanal de anticoagulantes tipo warfarina, al tiempo de protrombina (PT), ni al Índice Internacional Normalizado (IIN o INR).

Ketoconazol
La administración de ketoconazol (un potente inhibidor del CYP3A4) en estado estacionario no produjo un aumento clínicamente relevante en la exposición a ambrisentan (ver sección 5.2).

Efecto de ambrisentan sobre los transportadores xenobióticos

Se ha observado que ambrisentan, *in vitro*, y a concentraciones clínicamente relevantes, no tiene efecto inhibitorio sobre los transportadores humanos, incluyendo la glicoproteína-P (Pgp), la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP), la proteína 2 relacionada con resistencia a múltiples fármacos (MRP2), la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), los polipéptidos trasportadores de aniones orgánicos (OATP1B1 y OATP1B3) y el polipéptido cotransportador del taurocolato dependiente de sodio (NTCP).

Ambrisentan es un sustrato del eflujo mediado por Pgp.

Los estudios *in vitro* en hepatocitos de rata, también mostraron que ambrisentan no induce la expresión de las proteínas Pgp, BSEP o MRP2.

La administración en estado estacionario de ambrisentan a voluntarios sanos no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de digoxina, un sustrato de la Pgp, administrada en dosis única (ver sección 5.2).

Población pediátrica
Los estudios de interacciones sólo se han realizado en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

El tratamiento con ambrisentan no debe ser iniciado en mujeres en edad fértil, a menos que el resultado de la prueba de embarazo pre-tratamiento sea negativo y se utilicen medidas anticonceptivas fiables. Se recomienda hacer pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con ambrisentan.

Embarazo

Ambrisentan está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Estudios en animales han mostrado que ambrisentan es teratogénico. No hay experiencia en humanos.
Las mujeres que reciben ambrisentan deben ser informadas del riesgo de daño fetal y del tratamiento alternativo que deben iniciar si se quedan embarazadas (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.3).

Lactancia materna

Se desconoce si ambrisentan se excreta en la leche materna humana. No se ha estudiado en animales la excreción de ambrisentan en la leche. Por lo tanto, la lactancia materna está contraindicada en pacientes que toman ambrisentan (ver sección 4.3).

Fertilidad masculina

El desarrollo de atrofia tubular testicular en animales macho ha sido asociado a la administración crónica de ERAs, incluyendo ambrisentan (ver sección 5.3). Aunque en el estudio ARIES-E no se encontró una evidencia clara de un efecto perjudicial de la exposición a largo plazo a ambrisentan sobre el recuento de espermatozoides, la administración crónica de ambrisentan se asoció con cambios en los marcadores de la espermatogénesis. Se observó una disminución en la concentración plasmática de inhibina-B y un aumento en la concentración plasmática de la hormona folículo estimulante (FSH). Se desconoce el efecto sobre la fertilidad masculina en humanos, pero no puede excluirse un deterioro de la espermatogénesis. En ensayos clínicos la administración crónica de ambrisentan, no fue asociada con un cambio en los niveles plasmáticos de testosterona.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ambrisentan sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña a moderada. Al examinar a los pacientes su capacidad para realizar tareas que requieran atención, habilidad motora o cognitiva, se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de ambrisentan (como hipotensión, mareos, astenia, fatiga) (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser conscientes de cómo puede afectarles ambrisentan antes de conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas más frecuentemente observadas con ambrisentan fueron edema periférico (37%), y dolor de cabeza (28%). La dosis más alta (10 mg) se asoció con una mayor incidencia de estas reacciones adversas, y el edema periférico tendió a ser más grave en pacientes ≥ 65 años en ensayos clínicos a corto plazo (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas graves asociadas con el uso de ambrisentán incluyen: anemia (disminución de la hemoglobina y del hematocrito) y hepatotoxicidad.

Se han asociado los descensos en las concentraciones de hemoglobina y del hematocrito (10%) con los AREs, incluyendo ambrisentán. La mayoría de estas disminuciones se detectaron durante las primeras 4 semanas de tratamiento y, generalmente, la hemoglobina se estabilizó a partir de entonces (ver sección 4.4)

Se han observado aumentos de las enzimas hepáticas (2%), daño hepático y hepatitis autoinmune (incluyendo exacerbación de la enfermedad subyacente) con ambrisentán (ver secciones 4.4 y 5.1)

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Para las reacciones adversas relacionadas con la dosis, la categoría de frecuencia refleja la dosis más alta de ambrisentan. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	**Frequencia**	**Reacciónes adversas**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia (disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito)[1]
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad (p. ej. angioedema, erupción cutánea, prurito)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea (incluyendo cefalea sinusal, migraña)[2], mareo
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa, alteración visual
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Acúfenos[3]
	Poco frecuentes	Pérdida auditiva súbita[3]
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Palpitaciones
	Frecuentes	Fallo cardíaco [4]
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Rubefacción [5]
	Frecuentes	Hipotensión, síncope
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Disnea [6], congestión del tracto respiratorio superior (p. ej. nasal, sinusal) [7], nasofaringitis [7]
	Frecuentes	Epistaxis, rinitis[7], sinusitis[7]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas, diarrea, vómitos [5]
	Frecuentes	Dolor abdominal, estreñimiento
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Incremento de las transaminasas hepáticas
	Poco frecuentes	Daño hepático (ver sección 4.4), hepatitis autoinmune (ver sección 4.4)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción[8]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Edema periférico, retención de fluidos, dolor/malestar torácico[5], fatiga
	Frecuentes	Astenia

[1] Consulte la sección "*Descripción de las reacciones adversas seleccionadas*".
[2] La frecuencia de aparición de cefalea fue mayor con 10 mg de ambrisentan.
[3] Solo se observaron casos en un ensayo clínico controlado con placebo de ambrisentán en combinación con tadalafilo.
[4] La mayoría de los casos notificados de fallo cardíaco estaban asociados con la retención de fluidos.
[5] Las frecuencias se observaron en un ensayo clínico controlado con placebo de ambrisentán en combinación con tadalafilo. Se observó una menor incidencia con ambrisentán en monoterapia.
[6] Se han notificado casos de empeoramiento de la disnea de etiología poco clara poco después de iniciar el tratamiento con ambrisentán.
[7] La incidencia de congestión nasal durante el tratamiento con ambrisentán estuvo relacionada con la dosis.
[8] Erupción cutánea: incluye erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción papular y erupción prurítica.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Descenso de hemoglobina

En el período posterior a la comercialización, se han notificado casos de anemia que requieren transfusiones de glóbulos sanguíneos (ver sección 4.4). La frecuencia del descenso en hemoglobina (anemia) fue mayor con 10 mg de ambrisentan. A lo largo de ensayos clínicos en Fase 3 de 12 semanas de duración controlados con placebo, las concentraciones medias de hemoglobina disminuyeron en los grupos de pacientes tratados con ambrisentan y se detectaron en la 4ª semana (descenso de 0,83 g/dL); los cambios medios de la situación inicial parecieron estabilizarse a lo largo de las 8 semanas siguientes. Un total de 17 pacientes (6,5%) en los grupos de tratamiento con ambrisentan tuvieron disminuciones en la hemoglobina ≥15% de la situación inicial y cayeron por debajo del límite de normalidad.

Población pediátrica

Se evaluó la seguridad de ambrisentán en 41 pacientes pediátricos con HAP de 8 años a menores de 18 años de edad tratados con 2,5 mg o 5 mg de ambrisentán una vez al día (grupo de dosis baja) o con 2,5 mg o 5 mg de ambrisentán una vez al día ajustados a 5 mg, 7,5 mg o 10 mg en función del peso corporal (grupo de dosis alta), solo o en combinación con otros medicamentos para la HAP, durante 24 semanas en un ensayo abierto de fase 2b. Adicionalmente, se evaluó la seguridad en un estudio de extensión a largo plazo, , en 38 de los 41 sujetos. Las reacciones adversas observadas que se consideraron relacionadas con ambrisentán fueron consistentes con las observadas en estudios controlados con pacientes adultos, siendo la cefalea (15%, 6/41 sujetos durante las 24 semanas del ensayo abierto de fase 2b, y 8%, 3/38 sujetos durante el estudio de extensión a largo plazo) y la congestión nasal (8%, 3/41 sujetos durante las 24 semanas del ensayo abierto de fase 2b) las más comunes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

En voluntarios sanos, dosis únicas de 50 y 100 mg (de 5 a 10 veces la dosis máxima recomendada) se asociaron con cefaleas, rubefacción, mareo, náuseas y congestión nasal.
Debido al mecanismo de acción, una sobredosis de ambrisentan podría potencialmente dar origen a un cuadro de hipotensión (ver sección 5.3). En el caso de hipotensión pronunciada, se puede necesitar soporte cardiovascular activo. No se encuentra disponible ningún antídoto específico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Anti-hipertensivos, otros anti-hipertensivos, código ATC: C02KX02

Mecanismo de acción

Ambrisentan es un principio activo que se administra por vía oral, perteneciente a la clase del ácido propanóico, que actúa como antagonista selectivo del receptor de endotelina (ARE) de tipo A (ET_A). La endotelina desempeña un papel fundamental en la fisiopatología de la HAP.

- Ambrisentan es un antagonista ET_A (aproximadamente 4.000 veces más selectivo para ET_A que para ET_B).
- Ambrisentan bloquea el subtipo ET_A, del receptor que se localiza mayoritariamente en las células musculares lisas vasculares y miocitos cardiacos. De este modo se previene la activación de sistemas de segundos mensajeros mediada por la endotelina y que origina vasoconstricción y la proliferación de las células musculares lisas.
- Se espera que la selectividad de ambrisentan por el receptor ET_A en lugar de por el receptor ET_B conserve la producción mediada por el receptor ET_B de los vasodilatadores óxido nítrico y prostaciclina.

Eficacia clínica y seguridad

Se realizaron dos ensayos clínicos pivotales de Fase 3 multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (ARIES-1 y ARIES-2). ARIES-1 incluyó 201 pacientes y comparó ambrisentan 5 mg y 10 mg con placebo. ARIES-2 incluyó 192 pacientes y comparó ambrisentan 2,5 mg y 5 mg con placebo. En ambos ensayos, ambrisentan fue añadido a la medicación de soporte/previa del paciente, que podía incluir una combinación de digoxina, anticoagulantes, diuréticos, oxígeno y vasodilatadores (bloqueantes de los canales de calcio, IECAs). Los pacientes reclutados padecían HAPI o HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo. La mayoría de los pacientes tenían síntomas propios de la clase funcional II de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (38,4%) o de la clase III (55,0%). Los pacientes con enfermedad hepática pre-existente (cirrosis o elevación clínicamente significativa de aminotransferasas) y los pacientes que estaban recibiendo otros tratamientos específicos para la HAP (p. ej. prostanoides) fueron excluidos. En estos ensayos no se evaluaron parámetros hemodinámicos.

La variable principal de eficacia definido para los estudios en Fase 3 fue la mejoría en la capacidad del ejercicio valorada por el cambio, a las 12 semanas, frente a la situación basal, en la distancia recorrida en el test de la marcha de los 6 minutos (TM6M). En ambos ensayos, el tratamiento con ambrisentan tuvo como resultado una mejoría significativa en el TM6M, para cada una de las dosis de ambrisentan.

La mejoría, corregida por placebo, en la media del TM6M en la semana 12 comparada con la situación basal fue de 30,6 m (IC 95%: 2,9 a 58,3; p=0,008) y 59,4 m (IC 95%: 29,6 a 89,3; p<0,001) para el grupo de 5 mg, en ARIES 1 y 2 respectivamente. La mejoría, corregida por placebo, en la media del TM6M en la semana 12 en el grupo de pacientes de 10 mg en ARIES-1 fue 51,4 m (IC 95%: 26,6 a 76,2; p <0,001).

Se realizó un análisis combinado pre-especificado de los ensayos de Fase 3 (ARIES-C). La mejoría media, corregida por placebo, en el TM6M fue de 44,6 m (IC 95%: 24,3 a 64,9; p<0,001) para la dosis de 5 mg, y de 52,5 m (IC 95%: 28,8 a 76,2; p<0,001) para la dosis de 10 mg.

En el ensayo ARIES-2, la administración de ambrisentan (grupo de dosis combinada) retrasó significativamente el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento clínico de la HAP en comparación con placebo (p<0,001); el valor de hazard ratio (índice de riesgo) mostró una reducción del 80% (IC 95%: 47% a 92%). La medida incluyó: muerte, transplante pulmonar, hospitalización por HAP, septostomía atrial, adición de otros agentes terapéuticos para el tratamiento de la HAP y criterios de abandono temprano. Se observó un incremento estadísticamente significativo (3,41 ± 6,96) para el grupo de dosis

combinadas en la escala de función física de la encuesta de SF-36 Health Survey comparado con placebo (-0,20 ± 8,14; p=0,005). El tratamiento con ambrisentan produjo una mejoría estadísticamente significativa en la Escala de Disnea de Borg (BDI) en la semana 12 (BDI corregido por placebo de -1,1 (IC 95%: -1,8 a -0,4; p=0,019; grupo de dosis combinadas)).

Datos a largo plazo

Los pacientes reclutados en los ensayos ARIES 1 y 2 fueron elegibles para entrar en una fase abierta de extensión a largo plazo, el ensayo ARIES-E (n=383). La exposición media combinada fue aproximadamente 145 ± 80 semanas, y la exposición máxima fue aproximadamente 295 semanas. Las principales variables primarias de este ensayo fueron la incidencia y gravedad de los acontecimientos adversos asociados con la exposición prolongada a ambrisentan, incluyendo pruebas de función hepática (PFH) en suero. Los hallazgos de seguridad observados en este ensayo con exposición a largo plazo a ambrisentan fueron generalmente consistentes con los observados en los ensayos controlados con placebo de 12 semanas.

La probabilidad de supervivencia observada para los sujetos que recibieron ambrisentan (grupo de dosis combinada de ambrisentan) a 1, 2 y 3 años fue 93%, 85% y 79% respectivamente.

En un ensayo abierto (AMB222) se administró ambrisentan a 36 pacientes para evaluar la incidencia de niveles séricos elevados de aminotransferasas en pacientes que habían interrumpido previamente otro tratamiento con un ARE debido a anormalidades en las aminotransferasas. Durante la duración media del tratamiento con ambrisentan, que fue de 53 semanas, ninguno de los pacientes reclutados presentó niveles séricos de ALT > 3xLSN que requirieran una interrupción permanente del tratamiento. El cincuenta por ciento de pacientes había aumentado de 5 mg a 10 mg de ambrisentan durante este tiempo.

La incidencia acumulada de anormalidades en las aminotransferasas séricas > 3xLSN en todos los estudios Fase 2 y 3 (incluyendo sus correspondientes fases abiertas de extensión) fue de 17 en 483 sujetos para una duración media de exposición de 79,5 semanas. Esto equivale a una tasa de acontecimientos de 2,3 acontecimientos por 100 pacientes año de exposición a ambrisentan. En el ensayo abierto a largo plazo ARIES-E, el riesgo a los 2 años de desarrollar un aumento de los niveles séricos de aminotransferasas >3xLSN en pacientes tratados con ambrisentan fue 3,9%.

Otra información clínica

En un estudio en Fase 2 (AMB220), se observó una mejoría en los parámetros hemodinámicos en pacientes con HAP, después de 12 semanas (n=29). El tratamiento con ambrisentan tuvo como resultado un incremento en el índice cardiaco medio, una disminución en la presión arterial pulmonar media, y una disminución en la resistencia vascular pulmonar media.

Durante el tratamiento con ambrisentan se han notificado disminuciones en las presiones arteriales sistólica y diastólica. En ensayos clínicos controlados con placebo de 12 semanas de duración, la reducción media de las presiones arteriales sistólicas y diastólicas desde los valores basales hasta el final del tratamiento fueron 3 mm Hg y 4,2 mm Hg respectivamente. Las disminuciones medias de las presiones arteriales sistólica y diastólica continuaron hasta los 4 años de tratamiento con ambrisentan en el ensayo ARIES E abierto a largo plazo.

Durante un estudio de interacción en voluntarios sanos, no se observaron efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de ambrisentan ni de sildenafilo, y la combinación fue bien tolerada. El número de pacientes que recibieron ambrisentan y sildenafilo de forma concomitante durante los ensayos ARIES-E y AMB222 fue 22 pacientes (5.7%) y 17 pacientes (47%), respectivamente. En estos pacientes no se identificaron aspectos de seguridad adicionales.

Eficacia clínica en combinación con tadalafilo

Se realizó un estudio (AMB112565/AMBITION) de fase 3 multicéntrico, doble ciego, con comparador

activo, dirigido por eventos, para evaluar la eficacia de la combinación inicial de ambrisentan y tadalafilo *vs* la monoterapia sólo de ambrisentan o tadalafilo, en 500 pacientes con HAP sin tratamiento previo, aleatorizados 2:1:1 respectivamente. Ningún paciente recibió sólo placebo. El análisis primario comparó el grupo con combinación *vs* al grupo con la monoterapia agrupada. También se realizaron comparaciones complementarias del grupo con tratamiento combinado vs los grupos de monoterapia individuales. Se excluyeron los pacientes con anemia importante, retención de fluidos o enfermedades raras de la retina, según los criterios de los investigadores. También se excluyeron los pacientes con valores basales de ALT y AST por encima de dos veces el límite superior de la normalidad (>2xLSN).

Al inicio del estudio, el 96% de los pacientes no habían sido tratados previamente con ningún tratamiento específico para la HAP, y la mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la inclusión en el estudio fue de 22 días. Los pacientes comenzaron con 5 mg de ambrisentan y 20 mg de tadalafilo y se fue aumentando la dosis hasta los 40 mg de tadalafilo en la semana 4 y hasta los 10 mg de ambrisentan en la semana 8, a menos que hubiera problemas de tolerabilidad. La mediana de duración del tratamiento doble ciego para el tratamiento combinado fue superior a 1,5 años.

La variable primaria fue el tiempo hasta la primera aparición de un evento de fracaso clínico, definido como:

- muerte, o
- hospitalización por empeoramiento de la HAP,
- progresión de la enfermedad,
- respuesta clínica insatisfactoria a largo plazo.

La edad media de todos los pacientes fue de 54 años (SD 15; rango de edad 18-75 años). La clase funcional (OMS) de los pacientes al inicio fue CF II (31%) y CF III (69%). La HAP hereditaria o idiopática fue la etiología más común en la población de estudio (56%), seguida por HAP debido a trastornos del tejido conectivo (37%), la HAP asociada a fármacos y toxinas (3%), la cardiopatía congénita simple corregida (2%) y el VIH (2%). Los pacientes con CF II y III de la OMS recorrieron una distancia basal media en el test de la marcha de los 6 minutos (TM6M) de 353 metros.

<u>Variables resultantes</u>

El tratamiento con terapia combinada resultó en una reducción del riesgo del 50% (hazard ratio [HR] 0,502; IC 95%: 0,348 a 0,724; p=0,0002) de la variable compuesta de evaluación del fracaso clínico hasta la visita de evaluación final, en comparación con el grupo de las monoterapias agrupadas [Figura 1 y Tabla 1]. El efecto del tratamiento combinado fue impulsado por una reducción del 63% en las hospitalizaciones, se estableció temprano y fue mantenido. La eficacia de la terapia de combinación en la variable primaria fue coherente en la comparación con las monoterapias individuales y en los subgrupos de edad, etnia, región geográfica, etiología (HAPI/HAPH e HAP- ETC). El efecto fue significativo tanto para pacientes en CF II como en CF III.

Figura 1

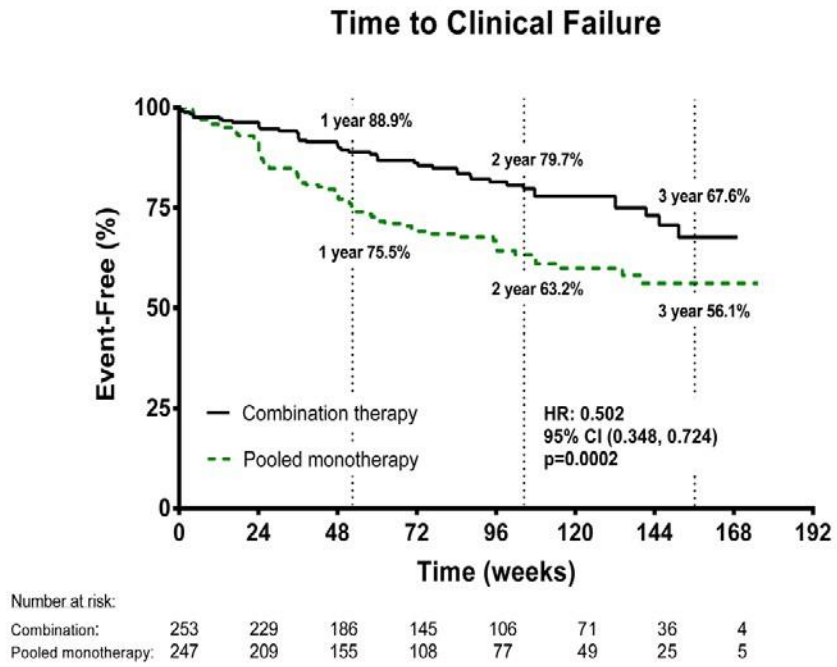

Tabla 1

	Ambrisentan + Tadalafilo (N=253)	**Monoterapia Agrupada (N=247)**	**Monoterapia con ambrisentan (N=126)**	**Monoterapia con tadalafilo (N=121)**
Tiempo hasta el primer evento de fracaso clínico (Adjudicado)				
Fracaso clínico, nº. (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34%)	34 (28%)
Hazard ratio (IC 95%)		0,502 (0,348; 0,724)	0,477 (0,314; 0,723)	0,528 (0,338; 0,827)
Valor-P, test de Log-rank		0,0002	0,0004	0,0045
Componente como primer evento de fracaso clínico (Adjudicado)				
Muerte (todas las causas)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2%)	6 (5%)
Hospitalización por empeoramiento de la HAP	10 (4%)	30 (12%)	18 (14%)	12 (10%)
Progresión de la enfermedad	10 (4%)	16 (6%)	12 (10%)	4 (3%)
Respuesta clínica insatisfactoria a largo plazo	17 (7%)	23 (9%)	11 (9%)	12 (10%)
Tiempo hasta primera hospitalización por empeoramiento de la HAP (Adjudicado)				
Primera hospitalización, nº. (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Hazard ratio (IC 95%)		0,372	0,323	0,442
Valor-P, test de Log-rank		0,0002	<0,0001	0,0124

Variables secundarias

Se analizaron las variables secundarias: Tabla 2

Variables secundarias (cambio desde el inicio a la semana 24)	**Ambrisentan + Tadalafilo**	**Monoterapia agrupada**	Diferencia e intervalo de confianza	Valor p
NT-proBNP (% reducción)	-67,2	-50,4	% diferencia -33,8; IC 95%: -44,8; -20,7	p<0,0001
% de sujetos que consiguieron una respuesta clínica satisfactoria en la semana 24	39	29	Oportunidad relativa 1,56; IC 95%: 1,05; 2,32	p=0,026
TM6M (m, mediana de cambio)	49,0	23,8	22,75m; IC 95%: 12,00; 33,50	p<0,0001

Fibrosis pulmonar idiopática

Un estudio que se estaba realizando en 492 pacientes (ambrisentan N=329, placebo N=163) con fibrosis pulmonar idiopática (FPI), de los cuales un 11% tenían hipertensión pulmonar secundaria (Grupo 3 de la OMS), tuvo que concluir anticipadamente cuando se determinó que la variable de eficacia primaria no podía ser cumplida (estudio ARTEMIS-IPF). En el grupo de ambrisentan se observaron noventa acontecimientos (27%) de progresión de FPI (incluyendo las hospitalizaciones respiratorias) o muerte, comparado con 28 acontecimientos (17%) en el grupo placebo. Por lo tanto, ambrisentan está contraindicado en pacientes con FPI con o sin hipertensión pulmonar secundaria (ver sección 4.3).

Población pediátrica

Estudio AMB112529

En un estudio abierto, no controlado, se evaluó la seguridad y tolerabilidad de ambrisentán administrado una vez al día, durante 24 semanas, a 41 pacientes con HAP de 8 años a menores de 18 años de edad (mediana: 13 años). La etiología de la HAP fue: idiopática (n=26; 63%), congénita persistente pese a cirugía reparadora (n=11; 27%), secundaria a enfermedad del tejido conectivo (n=1; 2%) o familiar (n=3; 7.3%). De entre los 11 sujetos con cardiopatía congénita, 9 presentaban defectos en el septo ventricular, 2 presentaban defectos en el septo atrial y 1 presentaba conducto arterioso persistente. Al inicio del estudio del tratamiento, se clasificó a los pacientes como clase funcional II (n=32; 78%) o III de la OMS (n=9; 22%). Al ingresar en el estudio, se trató a los pacientes con medicamentos para la HAP (más frecuentemente inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (IPDE-5) en monoterapia [n=18; 44%], IPDE-5 y terapias de combinación de prostanoides [n=8; 20%]) o prostanoides en monoterapia [n=1; 2%]) y continuaron su tratamiento para la HAP durante el estudio. Los pacientes se dividieron en dos grupos de dosis: 2,5 mg o 5 mg de ambrisentán una vez al día (dosis baja, n=21) y 2,5 mg o 5 mg de ambrisentán una vez al día ajustados a 5 mg, 7,5 mg o 10 mg en función del peso corporal (dosis alta, n=20). Un total de 20 pacientes procedentes de ambos grupos de dosis fueron ajustados a las 2 semanas en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad; 37 pacientes completaron el estudio; 4 pacientes se retiraron del estudio.

No se observó una tendencia de dosis en el efecto de ambrisentán sobre la variable de eficacia principal

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

de capacidad para el ejercicio (TM6M). El cambio medio del valor inicial a la semana 24 del TM6M para los pacientes en los grupos de dosis baja y alta con una medición al inicio y a la semana 24 fue de +55,14m (IC 95%: 4,32; 105,95) en 18 pacientes y de +26,25 m (IC 95%: 4,59; 57,09) en 18 pacientes, respectivamente. El cambio medio del valor inicial a la semana 24 del TM6M para el total de 36 pacientes (ambas dosis agrupadas) fue de +40,69 m (IC 95%: 12,08; 69,31). Estos resultados fueron consistentes con los observados en adultos. A la semana 24, el 95% y el 100% de los pacientes en los grupos de dosis baja y alta, respectivamente, se mantuvieron estables (la clase funcional permaneció sin cambios o mejoró). A la semana 24, la estimación de supervivientes sin eventos de Kaplan-Meier para el empeoramiento de la HAP (muertes [por todas las causas], trasplante de pulmón u hospitalización por empeoramiento de la HAP o deterioro relacionado con la HAP) fue del 86% y del 85% en los grupos de dosis baja y alta, respectivamente.

Se midió la hemodinámica en 5 pacientes (grupo de dosis baja). El incremento medio del valor inicial del índice cardiaco fue de +0,94 l/min/m^2, la reducción media de la presión arterial pulmonar media fue de -2,2 mmHg y la reducción media de la resistencia vascular pulmonar (RVP) fue de -277 dyn s/cm^5 (-3,46 mmHg/l/min).

En los pacientes pediátricos con HAP que recibieron ambrisentán durante 24 semanas, la disminución de la media geométrica del valor inicial de NT-proBNP fue del 31% en el grupo de dosis baja (2,5 y 5 mg) y del 28% en el grupo de dosis alta (5, 7,5 y 10 mg).

Estudio AMB114588

Se generaron datos a largo plazo en 38 de los 41 pacientes pediatricos con HAP de entre 8 y menos de 18 años de edad tratados con ambrisentán en el estudio aleatorizado de 24 semanas. La mayoría de los sujetos que transicionaron a esta extensión a largo plazo tenían HAP ideopática o hereditaria (68%) según el estudio inicial AMB112529. La duración media de la exposición (± desviación estándar) al tratamiento con ambrisentán fue aproximadamente de 4,0 ± 2,5 años (rango: de 3 meses a 10,0 años). En el estudio de extensión abierto, los pacientes pudieron recibir tratamiento adicional para la HAP según se requiriera y la dosis de ambrisentán se pudo ajustar en incrementos de 2,5 mg. En total, el 66% de los pacientes que continuaron con el estudio de extensión permanecieron con la misma dosis de ambrisentan usada en el estudio AMB112529.

El empeoramiento clínico se definió como muerte (por todas las causas), inscripción para trasplante de pulmón o septostomía atrial, o deterioro de la HAP que condujo a la hospitalización, cambio en la dosis de ambrisentán, adición o modificación de la dosis de un agente terapéutico dirigido a la HAP existente, aumento en la clase funcional de la OMS, disminución del 20% en el TM6M o signos/síntomas de insuficiencia cardiaca derecha. En los mismos momentos, un total del 71% de los pacientes permanecieron libres de empeoramiento de la HAP, mientras que 11 participantes (29%) en los 4 grupos de dosis experimentaron un empeoramiento clínico de la HAP según al menos 1 criterio, con más de un criterio de empeoramiento clínico cumplido por 5 de los 11 participantes (45%). Las estimaciones de supervivencia de Kaplan-Meier fueron del 94,74% y del 92,11% a los 3 y 4 años del inicio del tratamiento. 19 de 25

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los cambios desde el estudio inicial AMB112529 hasta la finalización del estudio de extensión mostraron un aumento medio en el TM6M de 58,4 ± 88 metros (mejora del 17% frente al estudio inicial) en todos los grupos de dosis.
Al ingreso en el estudio AMB114588, las 4 clases funcionales de la OMS (I, II, III y IV) estuvieron representadas por participantes, con más de la mitad con clase II (n= 22; 58%) y, el resto de participantes, con clase I (n= 9; 24%), clase III (n= 6; 16%) o clase IV (n= 1; 3%). Los cambios desde el estudio inicial AMB112529 hasta la finalización del estudio de extensión (N= 29) mostraron una mejora (45%) o ningún cambio (55%), y ningún deterioro en la clase funcional de la OMS, así como un aumento medio en la TM6M del 17,0%, respectivamente.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Ambrisentan se absorbe rápidamente en humanos. Después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de ambrisentan se alcanzan normalmente alrededor de 1,5 horas después de la dosis, tanto en condiciones de ayuno como con alimentos. La C_{max} y el área bajo la curva de concentración-tiempo plasmática (AUC) aumentan proporcionalmente con la dosis en el intervalo de dosis terapéutico. El estado estacionario normalmente se consigue a los 4 días de administración repetida.

En un estudio sobre el efecto de la comida, en el que se administró ambrisentan a voluntarios sanos en condiciones de ayuno y tras una comida con alto contenido en grasas, se observó una disminución del 12% en la C_{max} mientras que el AUC permaneció inalterado. Esta disminución en el pico de concentración no es clínicamente significativa, y por tanto ambrisentan puede ser tomado con o sin alimentos.

Distribución

Ambrisentan presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas. La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* de ambrisentan fue, de media, 98,8% e independiente de la concentración en el rango de 0,2 – 20 microgramos/ml. Ambrisentan se fija principalmente a la albúmina (96,5%) y en menor grado a la $alfa_1$-glicoproteína ácida.

La distribución de ambrisentan en los glóbulos rojos es baja, con una proporción media sangre:plasma de 0,57 y 0,61 en hombres y mujeres, respectivamente.

Biotransformación

Ambrisentan es un ARE de tipo no sulfonamida (perteneciente a la clase del ácido propanóico).

Ambrisentan es glucuronizado por varias isoenzimas UGT (UGT1A9S, UGT2B7S y UGT1A3S) para formar un glucurónido de ambrisentan (13%). Ambrisentan también sufre metabolismo oxidativo principalmente por el CYP3A4 y en menor grado por el CYP3A5 y el CYP2C19 para formar 4-hidroximetil ambrisentan (21%), que es posteriormente glucuronizado para dar el 4-hidroximetil ambrisentan glucurónido (5%). La afinidad del 4-hidroximetil ambrisentan por el receptor de endotelina humano es 65 veces menor que la de ambrisentan. Por lo tanto, para las concentraciones plasmáticas observadas (aproximadamente el 4% se corresponde con ambrisentan inalterado), no se espera que el 4-hidroximetil ambrisentan contribuya a la actividad farmacológica de ambrisentan.

Los datos *in vitro* indican que ambrisentan a concentraciones de 300 µM produjo una inhibición de menos del 50 % sobre UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (hasta el 30 %), o sobre las enzimas del citocromo P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 (hasta el 25 %). Ambrisentan, *in vitro*, y a concentraciones clínicamente relevantes, no tiene efecto inhibidor sobre los transportadores humanos, incluyendo Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 y NTCP. Además, ambrisentan, en hepatocitos de ratas, no indujo la expresión de las proteínas MPR2, Pgp o BSEP. Teniendo en

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

cuenta los datos *in vitro*, no es de esperar que ambrisentan a concentraciones clínicamente relevantes (C_{max} en plasma de hasta 3,2 μM), tenga efecto sobre UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, o sobre las enzimas del citrocromo P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19. 2D6, 2E1, 3A4, o sobre transportadores de la vía BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3, o NTCP.

Los efectos de ambrisentan en estado estacionario (10 mg una vez al día) sobre las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de una dosis única de warfarina (25 mg), medidos como TP e INR, se investigaron en 20 voluntarios sanos. Ambrisentan no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de warfarina. De igual modo, la administración conjunta con warfarina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de ambrisentan (ver sección 4.5).

Los efectos de administrar sildenafilo durante 7 días (20 mg tres veces al día) sobre las propiedades farmacocinéticas de una dosis única de ambrisentan, y los efectos de administrar ambrisentan durante 7 días (10 mg una vez al día) en las propiedades farmacocinéticas de una dosis única de sildenafilo, fueron investigados en 19 voluntarios sanos. Con la excepción de un aumento del 13% en la C_{max} de sildenafilo, tras la administración conjunta de ambrisentan, no hubo ningún otro cambio en los parámetros farmacocinéticos de sildenafilo, N-desmetil sildenafilo y ambrisentan. Este leve incremento en la C_{max} de sildenafilo no se considera clínicamente relevante (ver sección 4.5).

Los efectos de los niveles de ambrisentan en estado estacionario (10 mg una vez al día) sobre la farmacocinética de una dosis única de tadalafilo, así como los efectos de los niveles de tadalafilo en estado estacionario (40 mg una vez al día) sobre la farmacocinética de una dosis única de ambrisentan fueron estudiados en 23 voluntarios sanos. Ambrisentan no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de tadalafilo. Asimismo, la coadministración con tadalafilo no afectó a la farmacocinética de ambrisentan (ver sección 4.5).

Los efectos de la administración repetida de ketoconazol (400 mg una vez al día) en las propiedades farmacocinéticas de una dosis única de 10 mg de ambrisentan fueron investigados en 16 voluntarios sanos. Las exposiciones de ambrisentan medidas como $AUC_{(0\text{-}inf)}$ y C_{max} se incrementaron en un 35% y un 20%, respectivamente. Es improbable que este cambio en la exposición tenga alguna relevancia clínica y por lo tanto ambrisentan puede ser administrado junto con ketoconazol.

Los efectos de la administración repetida de ciclosporina A (100 – 150 mg dos veces al día) sobre la farmacocinética de ambrisentan en estado estacionario (5 mg una vez al día), y los efectos de la administración repetida de ambrisentan (5 mg una vez al día) sobre la farmacocinética de ciclosporina A en estado estacionario (100 – 150 mg dos veces al día), fueron estudiados en voluntarios sanos. La C_{max} y el $AUC(0–\tau)$ de ambrisentan se incrementaron en un 48% y 121%, respectivamente en presencia de dosis múltiples de ciclosporina A. Basado en estos cambios, cuando se coadministra con ciclosporina A, se debe limitar la dosis de ambrisentán a 5 mg una vez al día en pacientes adultos o pacientes pediátricos que pesan ≥50 kg, y a 2,5 mg una vez al día en pacientes pediátricos de ≥20 a <50 kg (ver sección 4.2). Sin embargo, dosis múltiples de ambrisentan no tuvieron efecto clínicamente significativo en la exposición a ciclosporina A, por lo que no está justificado el ajuste de dosis de ciclosporina A.

Los efectos de administrar dosis únicas y repetidas de rifampicina (600 mg una vez al día) sobre las propiedades farmacocinéticas de ambrisentan en estado estacionario (10 mg una vez al día) fueron estudiados en voluntarios sanos. Tras las dosis iniciales de rifampicina, se observó un aumento transitorio de ambrisentan $AUC(0–_{\tau})$ (121% y 116% después de la primera y segunda dosis de rifampicina, respectivamente), presumiblemente debido a una inhibición de la OATP mediada por rifampicina. Sin embargo, en el día 8 no hubo un efecto clínicamente relevante en la exposición a ambrisentan, tras la administración de dosis múltiples de rifampicina. Los pacientes tratados con ambrisentan deben ser estrechamente vigilados al comenzar el tratamiento con rifampicina (ver secciones 4.4 y 4.5).

Los efectos de la administración repetida de ambrisentan (10 mg) sobre las propiedades farmacocinéticas de una dosis única de digoxina fueron estudiados en 15 voluntarios sanos. La administración de dosis múltiples de ambrisentan produjo leves aumentos en el $AUC_{0\text{-}last}$, en las concentraciones mínimas, y un

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

aumento del 29% en la C_{max} de digoxina. El aumento en la exposición a digoxina observada tras la administración de ambrisentan en dosis múltiples no se consideró clínicamente relevante, y por lo tanto no es necesario realizar un ajuste de dosis de digoxina (ver sección 4.5).

Los efectos de la administración de ambrisentan durante 12 días (10 mg una vez al día) sobre la farmacocinética de una dosis única de un anticonceptivo oral que contenía etinilestradiol (35 µg) y noretindrona (1 mg) fueron estudiados en un grupo de mujeres voluntarias sanas. La C_{max} y el $AUC_{(0-\infty)}$ disminuyeron ligeramente para el etinilestradiol (8% y 4% respectivamente) y aumentaron ligeramente para la noretindrona (13% y 14 % respectivamente). Estos cambios en la exposición a etinilestradiol o noretindrona fueron pequeños y es poco probable que sean clínicamente relevantes (ver sección 4.5).

Eliminación

Ambrisentan y sus metabolitos son eliminados principalmente por vía biliar tras sufrir metabolismo hepático y/o extra-hepático. Tras la administración oral, aproximadamente un 22% de la dosis administrada es eliminada en la orina, siendo un 3,3% ambrisentan inalterado. La semivida de eliminación plasmática en humanos esta entre 13,6 y 16,5 horas.

Poblaciones especiales

Población adulta (sexo, edad)

De acuerdo con los resultados de un análisis farmacocinético poblacional realizado en voluntarios sanos y en pacientes con HAP, las propiedades farmacocinéticas de ambrisentan no se ven influenciadas significativamente ni en función del género ni de la edad (ver sección 4.2).

Población pediátrica

Los datos farmacocinéticos disponibles en la población pediátrica son limitados. La farmacocinética se ha estudiado en sujetos pediátricos de 8 años a menores de 18 años de edad en un ensayo clínico (AMB112529).

La farmacocinética de ambrisentán tras la administración oral en sujetos de 8 años a menores de 18 años de edad con HAP fue ampliamente consistente con la farmacocinética en adultos tras tener en cuenta el peso corporal. Las exposiciones pediátricas derivadas del modelo en el estado estacionario (AUCss) para las dosis bajas y altas en todos los grupos de peso corporal estuvieron dentro de los percentiles 5º y 95º de la exposición histórica en adultos a dosis baja (5 mg) o dosis alta (10 mg), respectivamente.

Insuficiencia renal

Ambrisentan no experimenta un metabolismo renal o aclaramiento renal (excreción) significativo. En un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento de creatinina resultó ser una covariable estadísticamente significativa que afecta al aclaramiento oral de ambrisentan. Sin embargo, la magnitud de la disminución en el aclaramiento oral es moderada (20-40%) en pacientes con insuficiencia renal moderada y por lo tanto es improbable que sea clínicamente relevante. En cualquier caso, se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Las principales rutas de metabolización de ambrisentan son la glucuronidación y la oxidación con la subsiguiente eliminación en la bilis, por lo tanto se podría esperar que la insuficiencia hepática aumente la exposición (C_{max} y AUC) a ambrisentan. En un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento oral disminuyó como consecuencia de los crecientes niveles de bilirrubina. Sin embargo, la magnitud del efecto de la bilirrubina es moderada (comparado con un paciente típico, con una bilirrubina de 0,6 mg/dl, un paciente con una bilirrubina elevada de 4,5 mg/dl tendría aproximadamente un 30% menos de aclaramiento oral de ambrisentan). No se han estudiado las propiedades farmacocinéticas de ambrisentan

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

en pacientes con insuficiencia hepática (con o sin cirrosis). Por lo tanto, el tratamiento con ambrisentan no debe ser iniciado en pacientes con insuficiencia hepática grave o que presenten una elevación de las aminotransferasas clínicamente relevante (>3xLSN) (ver secciones 4.3 y 4.4).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Debido al efecto farmacológico principal de clase de medicamentos, una dosis única elevada de ambrisentan (es decir una sobredosis) podría provocar un descenso en la presión arterial y por tanto tener el potencial para causar un cuadro de hipotensión y síntomas relacionados con la vasodilatación.

No se ha observado que ambrisentan inhiba el transportador de ácidos biliares, ni que provoque hepatotoxicidad sintomática.

Después de la administración crónica en roedores se ha apreciado inflamación y cambios en el epitelio de la cavidad nasal a exposiciones por debajo de los niveles terapéuticos en humanos. En perros, se observaron respuestas inflamatorias leves tras la administración prolongada de altas dosis de ambrisentan a exposiciones 20 veces superiores a las observadas en pacientes.

Se ha observado hiperplasia del hueso nasal de los cornetes etmoidales de la cavidad nasal en ratas tratadas con ambrisentan, a niveles de exposición 3 veces superiores al AUC terapéutico. No se ha observado hiperplasia del hueso nasal con ambrisentan en ratones ni perros. En ratas, la hiperplasia del cornete nasal es una respuesta conocida a la inflamación nasal, según la experiencia obtenida con otros compuestos.

Ambrisentan fue clastogénico cuando fue probado a altas concentraciones en células de mamíferos *in vitro*. No se han observado efectos mutagénicos ni genotóxicos para ambrisentan en bacterias ni en dos estudios *in vivo* realizados en roedores.
No hubo evidencia de potencial carcinogénico en estudios orales a 2 años en ratas y ratones. Hubo un pequeño aumento en fibroadenomas mamarios, un tumor benigno, en ratas macho, únicamente a la dosis más alta. La exposición sistémica a ambrisentan en ratas macho a esta dosis (basado en el AUC en estado estacionario) fue 6 veces mayor que la alcanzada con la dosis clínica de 10 mg/día.

La atrofia tubular testicular, que fue asociada ocasionalmente con aspermia, fue observada en los estudios de toxicidad con dosis orales repetidas y en estudios de fertilidad en ratas macho y en ratones sin margen de seguridad. Los cambios testiculares no fueron completamente reversibles durante los períodos de descanso evaluados. Sin embargo, no se observó ningún cambio testicular en estudios con perros de hasta 39 semanas de duración a una exposición 35 veces el AUC visto en humanos. En ratas macho, ambrisentan no tuvo efecto sobre la motilidad de los espermatozoides en todas las dosis ensayadas (hasta 300 mg/kg/día). Se observó una leve disminución (<10%) en el porcentaje de espermatozoides morfológicamente normales a 300 mg/kg/día, pero no a 100 mg/kg/día (> 9 veces la exposición clínica en 10 mg/día). Se desconoce el efecto de ambrisentan sobre la fertilidad humana masculina.

Ambrisentan ha mostrado ser teratogénico en ratas y conejos. Se han observado anormalidades en la mandíbula inferior, lengua y/o paladar para todas las dosis ensayadas. Además, el estudio en ratas mostró un aumento en la incidencia de defectos en el septo interventricular, defectos en el tronco vascular, anormalidades en el tiroides y timo, osificación del basiesfenoides, y la aparición de la arteria umbilical localizada en la parte izquierda de la vejiga urinaria en lugar de en el lado derecho. Se sospecha que la teratogenicidad es un efecto de clase de los AREs.

La administración de ambrisentan en ratas hembra desde la última fase del embarazo hasta la lactancia causó acontecimientos adversos sobre la conducta de la madre, supervivencia reducida de las crías y deterioro de la capacidad reproductora de la descendencia (con observación de pequeños testículos en la necroscopia), a una exposición de 3 veces el AUC para la dosis máxima recomendada en humanos.

En ratas jóvenes a las que se administró ambrisentan por vía oral una vez al día tras el nacimiento los días

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

7 al 26, 36 o 62 (correspondiéndose con, aproximadamente, humanos de lactantes a adolescentes mayores), se observó un disminución del peso del cerebro (−3% a -8%) sin cambios morfológicos o neuroconductuales después auscultación pulmonar, apnea e hipoxia. Estos efectos tuvieron lugar a niveles de AUC de 1,8 a 7 veces superiores a los de la exposición pediátrica humana a 10 mg. En otro estudio, cuando se trataron ratas de 5 semanas (correspondiéndose con una edad de, aproximadamente, 8 años en humanos), se observó una disminución del peso del cerebro solo con una dosis muy alta y solo en machos. Los datos preclínicos disponibles no permiten comprender la relevancia clínica de este hallazgo en niños menores de 8 años.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Lactosa monohidrato
Estearato magnésico

Recubrimiento
Alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado)
Dióxido de titanio (E171)
Talco
Macrogol
Lecitina (soja) (E322)
Rojo Allura AC aluminio lake (E129)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster Aluminio/aluminio
Tamaños de envases con blísteres unidosis de 10x1 ó 30x1 comprimidos recubiertos con película.

Blíster PVC/PVDC/aluminio.
Tamaños de envases con blísteres unidosis de 10x1 ó 30x1 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare, S.L.U.
Moll de Barcelona s/n.
World Trade Center. Edifici Est 6ª planta
08039 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ambrisentan Accord 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 84583
Ambrisentan Accord 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 84582

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Octubre 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/).

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios