

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ambrisentan Mylan 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 5 mg de ambrisentan.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido contiene aproximadamente 26 mg de lactosa y 10 microgramos de rojo Allura AC Aluminio Lake.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos recubiertos con película de color rosa, redondos, biconvexos, grabados con “M” en un lado y “AN” en el otro, de aproximadamente 5,7 mm de diámetro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ambrisentan Mylan 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.

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

Ambrisentan en monoterapia

Ambrisentan Mylan 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 Mylan 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.

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).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

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.

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 ($> 3 \times LSN$); ver secciones 4.3 y 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ambrisentan en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos (para datos disponibles en animales jóvenes, ver sección 5.3).

Forma de administración

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 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) $> 3 \times LSN$ (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 estadio 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 $> 3 \times$ LSN (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 que 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. 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 cardíaca 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 Mylan 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

Los comprimidos recubiertos con película de Ambrisentan Mylan 5 mg contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa total o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Los comprimidos recubiertos con película de Ambrisentan Mylan 5 mg contienen el colorante azoico 'rojo Allura AC aluminio Lake' (E129), que puede causar reacciones alérgicas.

Los comprimidos recubiertos con película de Ambrisentan Mylan 5 mg contienen 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, se debe limitar la dosis de ambrisentan a 5 mg una vez al día cuando se co-administra con ciclosporina A (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 sildenafil 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 farmacológicas específicas con 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 farmacológicas con estos principios activos. 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 transportadores 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).

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

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

La seguridad de ambrisentan en monoterapia y/o en combinación se ha evaluado en ensayos clínicos con más de 1.200 pacientes con HAP (ver sección 5.1). A continuación se incluyen, por frecuencia y clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas recogidas de los datos de un ensayo clínico controlado con placebo de 12 semanas.

También se incluye información de estudios no controlados con placebo a largo plazo (ARIES-E y AMBITION (combinación con tadalafilo)). No se identificaron reacciones adversas previamente desconocidas con el tratamiento a largo plazo o para ambrisentan en combinación con tadalafilo. Con una evaluación más larga en estudios no controlados (observación media de 79 semanas), el perfil de seguridad fue semejante al observado en estudios a corto plazo. También se presentan datos de farmacovigilancia rutinaria.

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas con ambrisentan fueron edema periférico, retención de líquidos y dolor de cabeza (incluyendo el dolor de cabeza sinusal, migraña). 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).

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ 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 categorías de frecuencia no tienen en cuenta otros factores, como la variación en la duración del estudio, las condiciones pre-existentes y las características iniciales del paciente. Las categorías de frecuencia de las reacciones adversas, asignadas conforme a la experiencia obtenida en los ensayos clínicos, pueden no reflejar la frecuencia con que aparecen estas reacciones adversas en la práctica clínica habitual. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

	Ambrisentan (ARIES-C y poscomercialización)	Ambrisentan (AMBITION y ARIES-E)	Combinación con tadalafilo (AMBITION)
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			
Anemia (disminución de hemoglobina, disminución de hematocrito)	Frecuentes ¹	Muy frecuentes	Muy frecuentes

	Ambrisentan (ARIES-C y poscomercialización)	Ambrisentan (AMBITION y ARIES-E)	Combinación con tadalafilo (AMBITION)
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			
Reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, erupción, prurito)	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>			
Cefalea (incluyendo cefalea sinusal, migraña)	Muy frecuentes ²	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Mareo	Frecuentes ³	Muy frecuentes	Muy frecuentes
<i>Trastornos oculares</i>			
Visión borrosa, alteración visual	Frecuencia no conocida ⁴	Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>			
Tinnitus	NR	NR	Frecuentes
Sordera súbita	NR	NR	Poco frecuentes
<i>Trastornos cardíacos</i>			
Fallo cardíaco	Frecuentes ⁵	Frecuentes	Frecuentes
Palpitación	Frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes
<i>Trastornos vasculares</i>			
Hipotensión	Frecuentes ³	Frecuentes	Frecuentes
Rubefacción	Frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes
Síncope	Poco frecuentes ³	Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			
Epistaxis	Frecuentes ³	Frecuentes	Frecuentes
Disnea	Frecuentes ^{3,6}	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Congestión del tracto respiratorio superior (p. ej. nasal, senos), sinusitis, nasofaringitis, rinitis	Frecuentes ⁷		
Nasofaringitis		Muy frecuentes	Muy frecuentes
Sinusitis, rinitis		Frecuentes	Frecuentes
Congestión nasal		Muy frecuentes	Muy frecuentes
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			
Náuseas, vómitos, diarrea	Frecuentes ³		
Náuseas		Muy frecuentes	Muy frecuentes
Vómitos		Frecuentes	Muy frecuentes
Diarrea		Muy frecuentes	Muy frecuentes
Dolor abdominal	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Estreñimiento	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes

	Ambrisentan (ARIES-C y poscomercialización)	Ambrisentan (AMBITION y ARIES-E)	Combinación con tadalafilo (AMBITION)
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			
Daño hepático (ver sección 4.4)	Poco frecuentes ^{3, 8}	NR	NR
Hepatitis autoinmune (ver sección 4.4)	Poco frecuentes ^{3, 8}	NR	NR
Incremento de las transaminasas hepáticas	Frecuentes ³	NR	NR
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			
Erupción cutánea	NR	Frecuentes ⁹	Frecuentes ⁹
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>			
Edema periférico, retención de fluidos	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Dolor/malestar torácico	Frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes
Astenia	Frecuentes ³	Frecuentes	Frecuentes
Fatiga	Frecuentes ³	Muy frecuentes	Muy frecuentes

NR – No reportado

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 Datos derivados de la farmacovigilancia rutinaria y frecuencias basadas en la experiencia de ensayos clínicos controlados con placebo.

⁴ Datos derivados de la farmacovigilancia rutinaria.

⁵ La mayoría de los casos de fallo cardíaco notificados estaban asociados con la retención de fluidos. Datos derivados de la farmacovigilancia rutinaria, frecuencias basadas en modelos estadísticos de datos de ensayos clínicos controlados con placebo.

⁶ Se han notificado casos de empeoramiento de la disnea de etiología poco clara poco después de iniciar el tratamiento con ambrisentan.

⁷ La incidencia de congestión nasal durante el tratamiento con ambrisentan estuvo relacionada con la dosis.

⁸ Se han notificado casos de hepatitis autoinmune, incluyendo casos de exacerbación de hepatitis autoinmune, y daño hepático, durante el tratamiento con ambrisentan.

⁹ 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 su comercialización, se han notificado casos de anemia que requirieron 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 \geq 15% de la situación inicial y cayeron por debajo del límite de normalidad.

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 nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No hay experiencia en pacientes HAP tratados con ambrisentan a dosis diarias superiores a 10 mg. 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 propanoico, 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 potente antagonista ET_A (K_i 0,016 nM) y altamente selectivo (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 pivotaes 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.

El criterio de valoración 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, trasplante 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 ($3,41 \pm 6,96$) para el grupo de dosis combinadas en la escala de función física de la encuesta de SF-36 Health Survey comparado con placebo ($-0,20 \pm 8,14$; $p=0,005$). 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 $> 3 \times$ LSN 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 $> 3 \times$ LSN 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 $> 3 \times$ LSN 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 cardíaco 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 fármaco-fármaco en voluntarios sanos, no se observaron efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de ambrisentan ni de sildenafil, y la combinación fue bien tolerada. El número de pacientes que recibieron ambrisentan y sildenafil 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 ($> 2 \times \text{LSN}$).

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, u
- 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 medicamentos 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.

VARIABLES RESULTANTES

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 y HAP-ETC). El efecto fue significativo tanto para pacientes en CF II como en CF III.

Figura 1

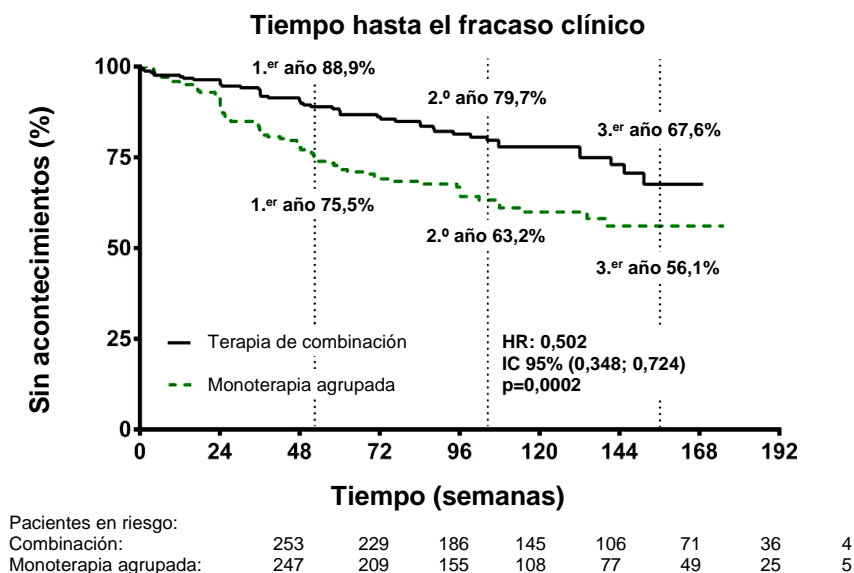


Tabla 1

	Ambrisentan + Tadalafilo (N=253)	Monoterapia Agrupada (N=247)	Ambrisentan en monoterapia (N=126)	Monoterapia con tadalafilo (N=121)
Tiempo hasta el primer evento de fracaso clínico (Adjudicado)				
Fracaso clínico, n.º (%)	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, n.º (%)	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 (metros, mediana de cambio)	49,0	23,8	22,75 m; 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).

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 alfa₁-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 propanoico).

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 inhibitor 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 MRP2, Pgp o BSEP. Teniendo en 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 citocromo 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 sildenafil 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 sildenafil fueron investigados en 19 voluntarios sanos. Con la excepción de un aumento del 13% en la C_{max} de sildenafil, tras la administración conjunta de ambrisentan, no hubo ningún otro cambio en los parámetros farmacocinéticos de sildenafil, N-desmetil sildenafil y ambrisentan. Este leve incremento en la C_{max} de sildenafil 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 $AUC_{(0-\infty)}$ 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, la dosis de ambrisentan debe ser limitada a 5 mg una vez al día cuando se co-administra con ciclosporina A (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-last} , en las concentraciones mínimas y un 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 extrahepático. 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 está entre 13,6 y 16,5 horas.

Poblaciones especiales

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).

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 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 ($> 3 \times$ LSN) (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 anomalías 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, anomalías 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 necropsia), 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 7 al 26, 36 o 62, se observó una disminución del peso del cerebro (-3% a -8%) sin cambios morfológicos o neuroconductuales después auscultación pulmonar, apnea e hipoxia. Estos efectos tuvieron lugar a exposiciones de forma aproximada de 1,8 a 7 veces las exposiciones pediátricas humanas de 10 mg (edad de 9 a 15 años), con base en el AUC. La relevancia clínica de este resultado en la población pediátrica no se comprende completamente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa

Celulosa microcristalina (E460i)

Croscarmelosa sódica

Estearato de magnesio (E570)

Recubrimiento

Alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol

Talco (E553b)

Rojo Allura AC Aluminio Lake (E129)

Laca de aluminio carmín de índigo (E132)

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 PVC/PVDC.

Tamaños de envases con 30 comprimidos recubiertos con película y blísteres unidos de 30 × 1 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint Priest
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1368/001

EU/1/19/1368/002

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

Fecha de la primera autorización:

Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ambrisentan Mylan 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 10 mg de ambrisentan.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido contiene aproximadamente 52 mg de lactosa y 20 microgramos de rojo Allura AC Aluminio Lake.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos recubiertos con película de color rosa, en forma de cápsula, biconvexos, grabados con “M” en un lado y “AN1” en el otro, de aproximadamente 9,9 mm de largo y 4,8 mm de ancho.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ambrisentan Mylan 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.

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

Ambrisentan en monoterapia

Ambrisentan Mylan 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 Mylan 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.

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).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

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.

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 ($> 3 \times LSN$); ver secciones 4.3 y 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ambrisentan en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos (para datos disponibles en animales jóvenes, ver sección 5.3).

Forma de administración

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 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) $> 3 \times LSN$ (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 estadio 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 $> 3 \times$ LSN (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 que se hayan resuelto las anomalías 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. 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 cardíaca 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 Mylan 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

Los comprimidos recubiertos con película de Ambrisentan Mylan 10 mg contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa total o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Los comprimidos recubiertos con película de Ambrisentan Mylan 10 mg contienen el colorante azoico 'rojo Allura AC aluminio Lake' (E129), que puede causar reacciones alérgicas.

Los comprimidos recubiertos con película de Ambrisentan Mylan 10 mg contienen 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, se debe limitar la dosis de ambrisentan a 5 mg una vez al día cuando se co-administra con ciclosporina A (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 sildenafil 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 farmacológicas específicas con 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 farmacológicas con estos principios activos. 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 transportadores 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).

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

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

La seguridad de ambrisentan en monoterapia y/o en combinación se ha evaluado en ensayos clínicos con más de 1.200 pacientes con HAP (ver sección 5.1). A continuación se incluyen, por frecuencia y clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas recogidas de los datos de un ensayo clínico controlado con placebo de 12 semanas.

También se incluye información de estudios no controlados con placebo a largo plazo (ARIES-E y AMBITION (combinación con tadalafilo)). No se identificaron reacciones adversas previamente desconocidas con el tratamiento a largo plazo o para ambrisentan en combinación con tadalafilo. Con una evaluación más larga en estudios no controlados (observación media de 79 semanas), el perfil de seguridad fue semejante al observado en estudios a corto plazo. También se presentan datos de farmacovigilancia rutinaria.

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas con ambrisentan fueron edema periférico, retención de líquidos y dolor de cabeza (incluyendo el dolor de cabeza sinusal, migraña). 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).

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ 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 categorías de frecuencia no tienen en cuenta otros factores, como la variación en la duración del estudio, las condiciones pre-existentes y las características iniciales del paciente. Las categorías de frecuencia de las reacciones adversas, asignadas conforme a la experiencia obtenida en los ensayos clínicos, pueden no reflejar la frecuencia con que aparecen estas reacciones adversas en la práctica clínica habitual. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

	Ambrisentan (ARIES-C y poscomercialización)	Ambrisentan (AMBITION y ARIES-E)	Combinación con tadalafilo (AMBITION)
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			
Anemia (disminución de hemoglobina, disminución de hematocrito)	Frecuentes ¹	Muy frecuentes	Muy frecuentes

	Ambrisentan (ARIES-C y poscomercialización)	Ambrisentan (AMBITION y ARIES-E)	Combinación con tadalafilo (AMBITION)
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			
Reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, erupción, prurito)	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>			
Cefalea (incluyendo cefalea sinusal, migraña)	Muy frecuentes ²	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Mareo	Frecuentes ³	Muy frecuentes	Muy frecuentes
<i>Trastornos oculares</i>			
Visión borrosa, alteración visual	Frecuencia no conocida ⁴	Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>			
Tinnitus	NR	NR	Frecuentes
Sordera súbita	NR	NR	Poco frecuentes
<i>Trastornos cardíacos</i>			
Fallo cardíaco	Frecuentes ⁵	Frecuentes	Frecuentes
Palpitación	Frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes
<i>Trastornos vasculares</i>			
Hipotensión	Frecuentes ³	Frecuentes	Frecuentes
Rubefacción	Frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes
Síncope	Poco frecuentes ³	Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			
Epistaxis	Frecuentes ³	Frecuentes	Frecuentes
Disnea	Frecuentes ^{3,6}	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Congestión del tracto respiratorio superior (p. ej. nasal, senos), sinusitis, nasofaringitis, rinitis	Frecuentes ⁷		
Nasofaringitis		Muy frecuentes	Muy frecuentes
Sinusitis, rinitis		Frecuentes	Frecuentes
Congestión nasal		Muy frecuentes	Muy frecuentes
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			
Náuseas, vómitos, diarrea	Frecuentes ³		
Náuseas		Muy frecuentes	Muy frecuentes
Vómitos		Frecuentes	Muy frecuentes
Diarrea		Muy frecuentes	Muy frecuentes
Dolor abdominal	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Estreñimiento	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes

	Ambrisentan (ARIES-C y poscomercialización)	Ambrisentan (AMBITION y ARIES-E)	Combinación con tadalafilo (AMBITION)
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			
Daño hepático (ver sección 4.4)	Poco frecuentes ^{3, 8}	NR	NR
Hepatitis autoinmune (ver sección 4.4)	Poco frecuentes ^{3, 8}	NR	NR
Incremento de las transaminasas hepáticas	Frecuentes ³	NR	NR
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			
Erupción cutánea	NR	Frecuentes ⁹	Frecuentes ⁹
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>			
Edema periférico, retención de fluidos	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Dolor/malestar torácico	Frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes
Astenia	Frecuentes ³	Frecuentes	Frecuentes
Fatiga	Frecuentes ³	Muy frecuentes	Muy frecuentes

NR – No reportado

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 Datos derivados de la farmacovigilancia rutinaria y frecuencias basadas en la experiencia de ensayos clínicos controlados con placebo.

⁴ Datos derivados de la farmacovigilancia rutinaria.

⁵ La mayoría de los casos de fallo cardíaco notificados estaban asociados con la retención de fluidos. Datos derivados de la farmacovigilancia rutinaria, frecuencias basadas en modelos estadísticos de datos de ensayos clínicos controlados con placebo.

⁶ Se han notificado casos de empeoramiento de la disnea de etiología poco clara poco después de iniciar el tratamiento con ambrisentan.

⁷ La incidencia de congestión nasal durante el tratamiento con ambrisentan estuvo relacionada con la dosis.

⁸ Se han notificado casos de hepatitis autoinmune, incluyendo casos de exacerbación de hepatitis autoinmune, y daño hepático, durante el tratamiento con ambrisentan.

⁹ 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 su comercialización, se han notificado casos de anemia que requirieron 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 \geq 15% de la situación inicial y cayeron por debajo del límite de normalidad.

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 nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No hay experiencia en pacientes HAP tratados con ambrisentan a dosis diarias superiores a 10 mg. 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 propanoico, 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 potente antagonista ET_A (K_i 0,016 nM) y altamente selectivo (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 pivotaes 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.

El criterio de valoración 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, trasplante 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 ($3,41 \pm 6,96$) para el grupo de dosis combinadas en la escala de función física de la encuesta de SF-36 Health Survey comparado con placebo ($-0,20 \pm 8,14$; $p=0,005$). 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 $> 3 \times$ LSN 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 $> 3 \times$ LSN 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 $> 3 \times$ LSN 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 cardíaco 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 fármaco-fármaco en voluntarios sanos, no se observaron efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de ambrisentan ni de sildenafil, y la combinación fue bien tolerada. El número de pacientes que recibieron ambrisentan y sildenafil 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 ($> 2 \times \text{LSN}$).

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:

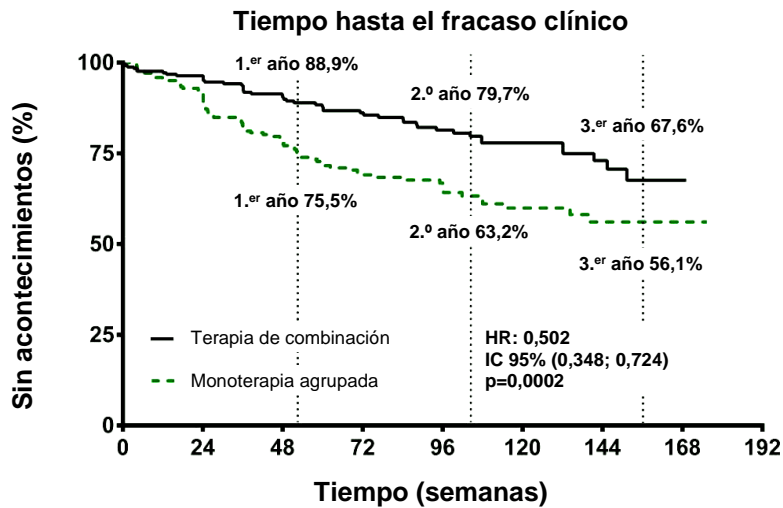
- muerte, u
- hospitalización por empeoramiento de la HAP,
- progresión de la enfermedad,
- respuesta clínica insatisfactoria a largo plazo.

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 medicamentos 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.

VARIABLES RESULTANTES

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 y HAP-ETC). El efecto fue significativo tanto para pacientes en CF II como en CF III.

Figura 1



Pacientes en riesgo:	253	229	186	145	106	71	36	4
Combinación:	253	229	186	145	106	71	36	4
Monoterapia agrupada:	247	209	155	108	77	49	25	5

Tabla 1

	Ambrisentan + Tadalafilo (N=253)	Monoterapia Agrupada (N=247)	Ambrisentan en monoterapia (N=126)	Monoterapia con tadalafilo (N=121)
Tiempo hasta el primer evento de fracaso clínico (Adjudicado)				
Fracaso clínico, n.º (%)	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, n.º (%)	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 (metros, mediana de cambio)	49,0	23,8	22,75 m; 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).

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 alfa₁-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 propanoico).

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 inhibitorio 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 MRP2, Pgp o BSEP. Teniendo en 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 citocromo 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 $AUC_{(0-\infty)}$ 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, la dosis de ambrisentan debe ser limitada a 5 mg una vez al día cuando se co-administra con ciclosporina A (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-last} , en las concentraciones mínimas y un 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 μ g) 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 extrahepático. 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 está entre 13,6 y 16,5 horas.

Poblaciones especiales

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).

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 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 ($> 3 \times$ LSN) (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 anomalías 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, anomalías 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 necropsia), 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 7 al 26, 36 o 62, se observó una disminución del peso del cerebro (-3% a -8%) sin cambios morfológicos o neuroconductuales después auscultación pulmonar, apnea e hipoxia. Estos efectos tuvieron lugar a exposiciones de forma aproximada de 1,8 a 7 veces las exposiciones pediátricas humanas de 10 mg (edad de 9 a 15 años), con base en el AUC. La relevancia clínica de este resultado en la población pediátrica no se comprende completamente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa

Celulosa microcristalina (E460i)

Croscarmelosa sódica

Estearato de magnesio (E570)

Recubrimiento

Alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol

Talco (E553b)

Rojo Allura AC Aluminio Lake (E129)

Laca de aluminio carmín de índigo (E132)

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 PVC/PVDC.

Tamaños de envases con 30 comprimidos recubiertos con película y blísteres unidos de 30 × 1 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint Priest
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1368/003

EU/1/19/1368/004

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

Fecha de la primera autorización:

Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Generics (UK) Limited,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL,
Reino Unido

o

McDermott Laboratories bajo el nombre comercial de Gerard Laboratories,
35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road,
Dublín 13,
Irlanda

o

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2)

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior, publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El TAC acordará con las Autoridades Nacionales competentes el plan de distribución antes del lanzamiento del producto en cada territorio y se asegurará de que todos los pacientes que tomen Ambrisentan Mylan hayan recibido el material informativo pertinente.

- Tarjetas recordatorio para pacientes

Las tarjetas recordatorio para pacientes deben incluir la siguiente información:

- Que Ambrisentan Mylan es teratogénico en animales.
- Que las mujeres embarazadas no deben tomar Ambrisentan Mylan.
- Que las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces.
- La necesidad de hacerse pruebas de embarazo a intervalos mensuales.
- La necesidad de supervisar regularmente la función hepática, ya que Ambrisentan Mylan puede causar daño hepático.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ambrisentan Mylan 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

ambrisentan

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 5 mg de ambrisentan

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y rojo Allura AC aluminio Lake (E129). Para mayor información, consulte el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película.

30 × 1 comprimidos recubiertos con película.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan S.A.S.
117 Allee Des Parcs
69800 St. Priest
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ambrisentan Mylan 5 mg comprimidos recubiertos con película

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ambrisentan Mylan 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

ambrisentan

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 10 mg de ambrisentan

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y rojo Allura AC aluminio Lake (E129). Para mayor información, consulte el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película.

30 × 1 comprimidos recubiertos con película.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan S.A.S.
117 Allee Des Parcs
69800 St. Priest
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ambrisentan Mylan 10 mg comprimidos recubiertos con película

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

Blíster

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ambrisentan Mylan 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

ambrisentan

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan S.A.S

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

Blíster

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ambrisentan Mylan 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

ambrisentan

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan S.A.S

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Ambrisentan Mylan 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG Ambrisentan Mylan 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

ambrisentan

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Ambrisentan Mylan y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ambrisentan Mylan
3. Cómo tomar Ambrisentan Mylan
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ambrisentan Mylan
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ambrisentan Mylan y para qué se utiliza

Ambrisentan Mylan contiene la sustancia activa ambrisentan. Pertenece a un grupo de medicamentos llamados otros antihipertensivos (usados para tratar la presión arterial alta).

Está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en adultos. La HAP consiste en una presión sanguínea elevada de los vasos (las arterias pulmonares) que llevan la sangre del corazón a los pulmones. En personas con HAP, estas arterias se hacen más estrechas, por lo que el corazón tiene que trabajar más para bombear sangre hacia los pulmones. Esto hace que las personas se sientan cansadas, mareadas y con dificultad para respirar.

Ambrisentan Mylan ensancha las arterias pulmonares, facilitando la labor del corazón al bombear sangre a través de ellas.

Esto reduce la tensión arterial y alivia los síntomas.

Ambrisentan Mylan puede utilizarse también en combinación con otros medicamentos utilizados para tratar la HAP.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ambrisentan Mylan

No tome Ambrisentan Mylan:

- Si es **alérgico** a ambrisentan o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- **Si está embarazada**, si está **planeando quedarse embarazada** o si **puede quedarse embarazada** porque no está utilizando un método fiable de control de la natalidad (anticonceptivo). Por favor, lea la información del apartado “Embarazo”.
- Si está **dando el pecho**. Lea la información bajo el epígrafe “Lactancia materna”.

- Si padece una **enfermedad hepática**. Consulte con su médico, quien decidirá si este medicamento es o no adecuado para usted.
- Si tiene **fibrosis de los pulmones**, de causa desconocida (fibrosis pulmonar idiopática).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar este medicamento si tiene:

- problemas hepáticos
- anemia (reducción del número de glóbulos rojos)
- hinchazón de las manos, tobillos o pies causadas por una retención de líquido (*edema periférico*)
- enfermedad pulmonar donde las venas en los pulmones están bloqueadas (*enfermedad venooclusiva pulmonar*)

Su médico decidirá si Ambrisentan Mylan es o no adecuado para usted.

Necesitará hacerse análisis de sangre de forma regular

Antes de empezar a tomar Ambrisentan Mylan, y periódicamente mientras lo esté tomando, su médico le realizará análisis de sangre para verificar:

- si tiene anemia
- si su hígado funciona correctamente

→ Es importante que usted se haga estos análisis de sangre de forma regular mientras tome Ambrisentan Mylan.

Los signos de que su hígado puede no estar funcionando adecuadamente incluyen:

- pérdida de apetito
- malestar (náuseas)
- vómitos
- temperatura elevada (fiebre)
- dolor de estómago (abdomen)
- coloración amarillenta de la piel o de los ojos (ictericia)
- oscurecimiento de la orina
- picor de la piel

Si nota alguna de estas circunstancias:

→ **Informe a su médico inmediatamente.**

Niños y adolescentes

Ambrisentan Mylan no está recomendado para los niños y adolescentes menores de 18 años, ya que se desconoce la seguridad y la eficacia en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Ambrisentan Mylan

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Su médico puede necesitar ajustar su dosis de Ambrisentan Mylan si usted comienza a tomar ciclosporina A (un medicamento utilizado después de un trasplante o para tratar la psoriasis).

Si está tomando rifampicina (un antibiótico usado para tratar infecciones graves), su médico le supervisará cuando empiece a Ambrisentan Mylan.

Si está tomando otros medicamentos utilizados para tratar la HAP (iloprost, epoprostenol, sildenafil), es posible que su médico deba monitorizarle.

→ **Informe a su médico o farmacéutico** si usted está tomando alguno de estos medicamentos.

Embarazo

Ambrisentan Mylan puede dañar al feto concebido antes, durante o poco después del tratamiento.

→ **Si existe posibilidad de que se pueda quedar embarazada, use un método anticonceptivo fiable** mientras esté tomando Ambrisentan Mylan. Consulte a su médico sobre esto.

→ **No tome Ambrisentan Mylan si usted está embarazada o planea quedarse embarazada.**

→ **Si se queda embarazada o piensa que puede estar embarazada** mientras está tomando Ambrisentan Mylan, consulte a su médico inmediatamente.

Si es mujer y está en edad fértil, su médico le pedirá que se haga una prueba de embarazo antes de empezar a tomar Ambrisentan Mylan y periódicamente mientras esté tomando este medicamento.

Lactancia materna

Se desconoce si Ambrisentan Mylan pasa a la leche materna humana.

→ **No dé el pecho mientras esté tomando** Ambrisentan Mylan. Consulte a su médico sobre esto.

Fertilidad

Si es hombre y está tomando Ambrisentan Mylan, es posible que este medicamento disminuya su cantidad de espermatozoides. Hable con su médico si tiene alguna pregunta o duda al respecto.

Conducción y uso de máquinas

Ambrisentan Mylan puede causar efectos adversos como hipotensión arterial, mareos, cansancio (ver sección 4) que pueden afectar a su capacidad para conducir y usar máquinas. Los síntomas propios de su enfermedad también pueden hacer disminuir su capacidad para conducir o usar máquinas.

→ **No conduzca ni use máquinas si no se encuentra bien.**

Los comprimidos de Ambrisentan Mylan contienen lactosa y rojo Allura (E129)

Los comprimidos de Ambrisentan Mylan contienen pequeñas cantidades de un azúcar llamado lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares:

→ **Consulte a su médico** antes de tomar este medicamento.

Los comprimidos de Ambrisentan Mylan contienen un colorante llamado rojo Allura AC aluminio Lake (E129), que puede causar reacciones alérgicas.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Ambrisentan Mylan

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, pregunte a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada de Ambrisentan Mylan es de un comprimido de 5 mg, una vez al día. Su médico puede decidir aumentarle la dosis a 10 mg, una vez al día.

Si usted toma ciclosporina A, no tome más de un comprimido de 5 mg de Ambrisentan Mylan una vez al día.

Cómo tomar Ambrisentan Mylan

Lo mejor es tomar el comprimido siempre a la misma hora del día. Trague el comprimido entero, con un vaso de agua; no divida, aplaste o mastique el comprimido. Puede tomar Ambrisentan Mylan con o sin alimentos.

Si toma más Ambrisentan Mylan del que debe

Si toma demasiados comprimidos, puede ser más propenso a tener efectos adversos, como dolor de cabeza, sofocos, mareos, náuseas (malestar), o bajada de la presión arterial lo que puede causar una leve sensación de mareo:

→ **Pida consejo a su médico o farmacéutico** si toma más comprimidos de los prescritos.

Si olvidó tomar Ambrisentan Mylan

Si olvida tomar una dosis de Ambrisentan Mylan, tómela tan pronto como se acuerde y luego continúe como antes.

→ **No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.**

No deje de tomar Ambrisentan Mylan sin el consejo de su médico.

Ambrisentan Mylan es un tratamiento que usted necesitará seguir tomando para controlar su HAP.

→ **No deje de tomar Ambrisentan Mylan a no ser que su médico se lo indique.**

Si interrumpe el tratamiento con Ambrisentan Mylan

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Condiciones a las que usted y su médico deben estar atentos:

Reacciones alérgicas

Se trata de un efecto adverso frecuente que puede afectar **hasta 1 de cada 10** personas tratadas. Puede notar que aparece una erupción o picor e hinchazón (generalmente de la cara, labios, lengua o garganta), que puede causar dificultad para respirar o tragar.

Hinchazón (edema), especialmente de los tobillos y los pies

Este es un efecto adverso muy frecuente que puede afectar hasta **1 de cada 10** personas tratadas.

Insuficiencia cardíaca

Esto es debido a que el corazón no bombea suficiente sangre, causando dificultad para respirar, cansancio extremo e hinchazón en los tobillos y en las piernas. Se trata de un efecto adverso frecuente que puede afectar **hasta 1 de cada 10** personas tratadas.

Anemia (número reducido de glóbulos rojos)

Se trata de un trastorno de la sangre que puede causar cansancio, debilidad, dificultad para respirar y malestar general. A veces esto requiere una transfusión de sangre. Este es un efecto adverso muy frecuente que puede afectar **hasta 1 de cada 10** personas tratadas.

Hipotensión (presión arterial baja)

Esto puede causar mareos. Se trata de un efecto adverso frecuente que puede afectar **hasta 1 de cada 10** personas tratadas.

→ **Informe a su médico inmediatamente** si sufre estos efectos o si suceden de repente después de tomar Ambrisentan Mylan.

Es importante realizar análisis de sangre periódicos para controlar si tiene anemia y que su hígado funciona correctamente. **Asegúrese de que también ha leído la información de la sección 2** sobre “la necesidad de hacerse análisis de sangre de forma regular” y “los signos de que su hígado puede no estar funcionando adecuadamente”.

Otros efectos adversos incluyen

Efectos adversos muy frecuentes:

- dolor de cabeza
- mareos
- palpitaciones (latidos rápidos o irregulares del corazón)
- empeoramiento de la dificultad para respirar poco después de comenzar a tomar Ambrisentan Mylan
- rinorrea o nariz taponada, congestión o dolor en los senos nasales
- malestar (náuseas)
- diarrea
- sensación de cansancio

En combinación con tadalafilo (otro medicamento para la HAP) además de lo anterior:

- rubor (enrojecimiento de la piel)
- vómitos
- dolor de pecho/malestar

Efectos adversos frecuentes:

- visión borrosa u otros cambios en la visión
- desmayos
- resultados anormales en los análisis de sangre para la función hepática
- aumento de la secreción nasal
- estreñimiento
- dolor de estómago (abdomen)
- dolor o malestar torácico
- rubor (enrojecimiento de la piel)
- vómitos
- sensación de debilidad

- sangrado de nariz
- erupción cutánea

En combinación con tadalafilo

Además de lo anterior, excepto las anomalías en los resultados de los análisis de sangre para la función hepática:

- zumbido en los oídos (*tinnitus* o acúfenos) sólo cuando se toma el tratamiento combinado.

Efectos adversos poco frecuentes:

- daño hepático
- inflamación del hígado causada por las propias defensas del organismo (hepatitis autoinmune)

En combinación con tadalafilo

- pérdida repentina de la audición

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ambrisentan Mylan

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de CAD.

La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ambrisentan Mylan

El principio activo es ambrisentan.

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg o 10 mg.

Los demás componentes son lactosa (ver sección 2, “Ambrisentan Mylan contiene lactosa”), celulosa microcristalina (E460i), croscarmelosa sódica, estearato de magnesio (E570), alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio (E171), macrogol/PEG, talco (E553b), rojo Allura (E129) (ver sección 2, “Ambrisentan Mylan contiene rojo Allura (E129)”) y carmín de índigo (E132).

Aspecto del producto y contenido del envase

El comprimido de Ambrisentan Mylan 5 mg comprimidos recubiertos con película es un comprimido rosa, redondo, biconvexo, grabado con “M” en un lado y “AN” en el otro lado.

El comprimido de Ambrisentan Mylan 10 mg comprimidos recubiertos con película es un comprimido rosa, en forma de cápsula, grabado con “M” en un lado y “AN1” en el otro lado.

Ambrisentan Mylan se suministra como comprimidos recubiertos con película de 5 mg y 10 mg, en envases de 30 comprimidos y blísteres unidos de 30 × 1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francia

Responsable de la fabricación

Generics (UK) Limited, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1TL, Reino Unido

McDermott Laboratories bajo el nombre comercial de Gerard Laboratories, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublín 13, Irlanda

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

BGP Products UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Mylan Pharmaceuticals s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

BGP Products ApS
Tlf: + 45 28116932

Malta

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

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
+49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Mylan Healthcare Norge AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

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

Francia

Mylan S.A.S
Tél : +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 (0) 87 1694982

Ísland

BGP Products ApS
Tel: + 45 28116932
(Danmörk)

Italia

Mylan S.r.l.
+ 39 02 612 46921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.
Τηλ: + 357 99403969

Latvija

BGP Products SIA
Tel: +371 676 055 80

Polska

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

Portugal

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Mylan Finland OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

Reino Unido

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.