

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ambrisentano Mylan 5 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 5 mg de ambrisentano.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido contém aproximadamente 26 mg de lactose e 10 microgramas de Laca de alumínio de vermelho-allura AC.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Comprimido revestido por película, cor-de-rosa, redondo, biconvexo com a gravação “M” numa das faces e “AN” na outra face, com aproximadamente 5,7 mm de diâmetro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ambrisentano Mylan é indicado no tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP) em doentes adultos em Classe Funcional (CF) II a III da OMS, incluindo a utilização em tratamento de associação (ver secção 5.1). Foi demonstrada eficácia em HAP idiopática (HAPI) e em HAP associada à doença do tecido conjuntivo.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento só deve ser iniciado por um médico experiente no tratamento da HAP.

Posologia

Ambrisentano em monoterapia

Ambrisentano Mylan deve ser tomado por via oral começando com uma dose de 5 mg, uma vez por dia, que pode ser aumentada para 10 mg por dia, dependendo da resposta clínica e tolerabilidade.

Ambrisentano em associação com tadalafil

Quando utilizado em associação com tadalafil, Ambrisentano Mylan deve ser titulado para 10 mg, uma vez por dia.

No estudo AMBITION, os doentes tomaram 5 mg de ambrisentano diariamente nas primeiras 8 semanas antes de a dose ser titulada para 10 mg, dependendo da tolerabilidade (ver secção 5.1). Quando utilizado em associação com tadalafil, os doentes iniciaram com 5 mg de ambrisentano e 20 mg de tadalafil. Dependendo da tolerabilidade, a dose de tadalafil foi aumentada para 40 mg após 4 semanas e a dose de ambrisentano foi aumentada para 10 mg após 8 semanas. Mais de 90% dos doentes atingiram estas doses. As doses também puderam ser reduzidas dependendo da tolerabilidade.

Dados limitados sugerem que a descontinuação abrupta de ambrisentano não está associada com o agravamento da exacerbação da HAP.

Quando coadministrado com ciclosporina A, a dose de ambrisentano deve ser limitada a 5 mg uma vez por dia e o doente deve ser cuidadosamente monitorizado (ver secções 4.5 e 5.2).

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste de dose em doentes com mais de 65 anos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2). Existe experiência limitada com ambrisentano em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min). A terapêutica deve ser iniciada com precaução neste grupo e ter cuidado especial se a dose for aumentada para 10 mg de ambrisentano.

Compromisso hepático

O ambrisentano não foi estudado em doentes com afeção hepática (com ou sem cirrose). Uma vez que as principais vias de metabolização de ambrisentano são a glucuronidação e oxidação com subsequente eliminação na bÍlis, pode ser esperado que a afeção hepática aumente a exposição (C_{max} e AUC) ao ambrisentano. Assim sendo, ambrisentano não deve ser iniciado em doentes com afeção hepática grave, ou transaminases hepáticas elevadas com significado clÍnico (superior a 3 vezes o Limite Superior Normal ($> 3 \times ULN$); ver secções 4.3. e 4.4).

População pediÁtrica

A segurança e eficÁcia de ambrisentano em crianÇas e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponÍveis (ver secção 5.3 para informação disponÍvel em animais juvenis).

Modo de administração

Recomenda-se que o comprimido seja engolido inteiro e pode ser tomado com ou sem alimentos. Recomenda-se que o comprimido não seja dividido, esmagado ou mastigado.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Gravidez (ver secção 4.6).

Mulheres com potencial para engravidar que não estão a usar um método de contraceção seguro (ver secções 4.4 e 4.6).

Amamentação (ver secção 4.6).

Afeção hepática grave (com ou sem cirrose) (ver secção 4.2).

Valores basais de aminotransferases hepáticas (aspartato aminotransferase (AST) e/ou alaninaminotransferase (ALT)) $> 3 \times ULN$ (ver secções 4.2 e 4.4).

Fibrose pulmonar idiopática (FPI), com ou sem hipertensão pulmonar secundária (ver secção 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O ambrisentano não foi estudado num número suficiente de doentes para estabelecer o balanço benefício-risco na classe funcional I de HAP da OMS.

A eficácia de ambrisentano em monoterapia não foi estabelecida em doentes de classe funcional IV de HAP da OMS. A terapêutica recomendada nos estados graves da doença (por exemplo epoprostenol) deve ser considerada se a situação clínica se deteriorar.

Função hepática

Foram associadas à HAP anomalias da função hepática. Foram observados com ambrisentano casos consistentes com hepatite autoimune, incluindo possíveis exacerbações de hepatite autoimune preexistente, lesão hepática e elevações das enzimas hepáticas potencialmente relacionadas com a terapêutica (ver secções 4.8 e 5.1). Assim sendo, antes do início da terapêutica com ambrisentano devem ser avaliadas as transaminases hepáticas (ALT e AST) e o tratamento não deve ser iniciado em doentes com valores basais de ALT e/ou AST $> 3 \times$ ULN (ver secção 4.3).

Os doentes devem ser monitorizados relativamente a sinais e sintomas de lesão hepática e é recomendada a monitorização mensal da ALT e AST. Se os doentes desenvolverem elevações contínuas, inexplicáveis, clinicamente significativas de ALT e/ou AST, ou se a elevação da ALT e/ou AST for acompanhada por sinais ou sintomas de lesão hepática (por exemplo icterícia), a terapêutica com ambrisentano deve ser descontinuada.

Em doentes sem sintomas clínicos de lesão hepática ou de icterícia, a reintrodução de ambrisentano pode ser considerada após resolução das anomalias hepáticas enzimáticas. É recomendado o conselho de um hepatólogo.

Concentração de hemoglobina

Foram associadas aos antagonistas do recetor da endotelina (ARE), incluindo ao ambrisentano, reduções nas concentrações de hemoglobina e no hematócrito. A maioria destas diminuições foi detetada durante as primeiras 4 semanas de tratamento e a hemoglobina geralmente estabilizou após este tempo. A diminuição média desde os valores basais (variando dos 0,9 a 1,2 g/dl) nas concentrações de hemoglobina persistiu até 4 anos de tratamento com ambrisentano na extensão aberta a longo prazo dos ensaios clínicos de Fase 3 principais. No período de pós-comercialização, foram notificados casos de anemia que requereram transfusão sanguínea (ver secção 4.8).

Não é recomendado o início da terapêutica com ambrisentano em doentes com anemia clinicamente significativa. É recomendado que os níveis de hemoglobina e/ou do hematócrito sejam medidos durante o tratamento com ambrisentano, por exemplo no 1º mês, no 3º mês e periodicamente a partir daí de acordo com a prática clínica. Se se observar uma diminuição clinicamente significativa nos níveis de hemoglobina ou do hematócrito, e outras causas tiverem sido excluídas, deve ser considerada a redução da dose ou descontinuação do tratamento. A incidência de anemia foi superior quando o ambrisentano foi doseado em associação ao tadalafil (frequência do acontecimento adverso de 15%), em comparação com a incidência de anemia quando ambrisentano e tadalafil foram administrados em monoterapia (7% e 11%, respetivamente).

Retenção de fluidos

Foi observado edema periférico com os AREs incluindo ambrisentano. A maioria dos casos de edema periférico nos estudos clínicos com ambrisentano foi de gravidade ligeira a moderada, apesar de poderem ocorrer com maior frequência e gravidade em doentes ≥ 65 anos de idade. O edema periférico foi notificado mais frequentemente com 10 mg de ambrisentano em ensaios clínicos de curta duração (ver secção 4.8).

Foram recebidas notificações de pós-comercialização relativas a retenção de fluidos que ocorreram nas semanas após o início do ambrisentano e, em alguns casos, requereram intervenção com um diurético ou hospitalização para monitorização dos fluidos ou da insuficiência cardíaca descompensada. Se os doentes apresentarem sobrecarga de fluidos preexistente, esta situação deverá ser resolvida conforme clinicamente apropriado antes de iniciar ambrisentano.

Se se desenvolver retenção de fluidos clinicamente significativa durante o tratamento com ambrisentano, com ou sem aumento de peso associado, deve ser levada a cabo uma avaliação adicional para determinar a causa, tal como ambrisentano ou insuficiência cardíaca subjacente, e a possibilidade de haver necessidade de tratamento específico ou descontinuação da terapêutica com ambrisentano. A incidência de edema periférico aumentou quando ambrisentano foi doseado em associação com tadalafil (frequência do acontecimento adverso de 45%), em comparação com a incidência de edema periférico quando ambrisentano e tadalafil foram administrados em monoterapia (38% e 28%, respetivamente). A ocorrência de edema periférico foi mais elevada durante o primeiro mês do tratamento inicial.

Mulheres com potencial para engravidar

O tratamento com Ambrisentano Mylan não pode ser iniciado em mulheres com potencial para engravidar exceto se o resultado de um teste de gravidez, antes do início do tratamento, for negativo e se estiver a ser praticado um método de contraceção seguro. Se existir alguma dúvida sobre qual o aconselhamento a dar a uma doente em particular relativamente à contraceção, deve ser considerada a consulta com um ginecologista. São recomendados testes de gravidez mensais durante o tratamento com ambrisentano (ver secções 4.3. e 4.6).

Doença veno-oclusiva pulmonar

Têm sido notificados casos de edema pulmonar com medicamentos vasodilatadores, como os AREs, quando utilizados em doentes com doença veno-oclusiva pulmonar. Consequentemente, se doentes com HAP desenvolverem edema pulmonar agudo quando tratados com ambrisentano, deve ser considerada a possibilidade de doença veno-oclusiva pulmonar.

Utilização concomitante com outros medicamentos

Os doentes a seguirem terapêutica com ambrisentano devem ser alvo de monitorização apertada ao iniciarem tratamento com rifampicina (ver secções 4.5 e 5.2).

Excipientes

Os comprimidos revestidos por película de Ambrisentano Mylan 5 mg contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase, ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Os comprimidos revestidos por película de Ambrisentano Mylan 5 mg contêm o corante azo Laca de alumínio de vermelho-allura AC (E129), o qual pode causar reações alérgicas.

Os comprimidos revestidos por película de Ambrisentano Mylan 5 mg contêm menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, são praticamente “isentos de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O ambrisentano não inibe ou induz as enzimas metabolizadoras de fármacos de fase I ou II em concentrações clinicamente relevantes nos estudos não clínicos *in vitro* e *in vivo*, sugerindo um baixo potencial do ambrisentano para alterar o perfil dos fármacos metabolizados por estas vias.

O potencial do ambrisentano para induzir a atividade CYP3A4 foi explorado em voluntários saudáveis com resultados que sugerem uma ausência de efeito indutor do ambrisentano na isoenzima CYP3A4.

Ciclosporina A

A coadministração em estado estacionário de ambrisentano e ciclosporina A resultou num aumento de 2 vezes da exposição do ambrisentano em voluntários saudáveis. Isto pode dever-se à inibição pela ciclosporina A dos transportadores e enzimas metabólicas envolvidas na farmacocinética do ambrisentano. Consequentemente, a dose de ambrisentano deve ser limitada a 5 mg uma vez por dia quando coadministrado com ciclosporina A (ver secção 4.2). Doses múltiplas de ambrisentano não tiveram efeito na exposição da ciclosporina A e não se justifica nenhum ajuste da dose da ciclosporina A.

Rifampicina

A coadministração de rifampicina (um inibidor do polipéptido transportador de aniões orgânicos [*Organic Anion Transporting Polypeptide* – OATP], um forte indutor do CYP3A e 2C19, um indutor de P-gp e das urino-difosfato-glucuronosiltransferases [UGTs]), foi associada com um aumento (aproximadamente 2 vezes) transitório da exposição ao ambrisentano após administração das doses iniciais em voluntários saudáveis. Contudo, ao dia 8, a administração de rifampicina no estado estacionário não teve efeitos clinicamente relevantes na exposição ao ambrisentano. Os doentes a seguirem terapêutica com ambrisentano devem ser alvo de monitorização apertada ao iniciarem tratamento com rifampicina (ver secções 4.4 e 5.2).

Inibidores da fosfodiesterase

A administração concomitante de ambrisentano com um inibidor da fosfodiesterase, quer o sildenafil ou o tadalafil (ambos substratos do CYP3A4) em voluntários saudáveis não afetou significativamente a farmacocinética do inibidor da fosfodiesterase ou do ambrisentano (ver secção 5.2).

Outros tratamentos dirigidos para a HAP

A eficácia e a segurança do ambrisentano quando coadministrado com outros tratamentos para a HAP (por exemplo prostanoides e estimuladores da guanilato ciclase solúvel) não foram especificamente estudadas em ensaios clínicos controlados em doentes com HAP (ver secção 5.1). Não são antecipadas interações fármaco-fármaco específicas com estimuladores da guanilato ciclase solúvel ou prostanoides com base na informação de biotransformação conhecida (ver secção 5.2). Contudo, não foram realizados estudos específicos de interações fármaco-fármaco com estas substâncias ativas. Por conseguinte, recomenda-se precaução no caso de coadministração.

Contracetivos orais

Num estudo clínico em voluntários saudáveis, a administração no estado estacionário de 10 mg de ambrisentano, uma vez por dia, não afetou significativamente a farmacocinética de dose única dos componentes etinilestradiol e noretindrona de um contracetivo oral combinado (ver secção 5.2). Com base neste estudo farmacocinético, não se espera que o ambrisentano afete significativamente a exposição a contracetivos à base de estrogénio ou progestogénio.

Varfarina

O ambrisentano não teve efeitos na farmacocinética do estado estacionário e na atividade anticoagulante da varfarina num estudo com voluntários saudáveis (ver secção 5.2). A varfarina também não teve efeitos clinicamente significativos na farmacocinética do ambrisentano. Adicionalmente, em doentes, o ambrisentano não teve efeito generalizado na dose semanal de anticoagulantes tipo-varfarina, tempo de protrombina (TP) e INR (Razão Normalizada Internacional).

Cetoconazol

A administração no estado estacionário de cetoconazol (um forte inibidor do CYP3A4) não resultou num aumento clinicamente significativo da exposição ao ambrisentano (ver secção 5.2).

Efeito do ambrisentano nos transportadores de xenobióticos

In vitro, o ambrisentano não tem efeito inibitório sobre os transportadores humanos em concentrações clínicas relevantes, incluindo glicoproteína-P (*P-glycoprotein* – Pgp), proteína resistente do cancro da mama (*breast cancer resistance protein* – BCRP), proteína relacionada de resistência múltipla 2 (*multi-drug resistance related protein 2* – MRP2), bomba exportadora de sais de biliar (*bile salt export pump* – BSEP), polipéptidos transportadores de aniões orgânicos (*organic anion transporting polypeptides* – OATP1B1 e OATP1B3) e polipéptido transportador sódio-taurocolato (*sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide* – NTCP).

O ambrisentano é um substrato para o efluxo mediado por Pgp.

Estudos *in vitro* no hepatócito do rato também demonstraram que o ambrisentano não induziu a proteína de expressão de Pgp, BSEP ou MRP2.

A administração de ambrisentano no estado estacionário em voluntários saudáveis não teve efeitos clínicos relevantes na farmacocinética de dose única da digoxina, um substrato para a Pgp (ver secção 5.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

O tratamento com ambrisentano não pode ser iniciado em mulheres com potencial para engravidar exceto se o resultado de um teste de gravidez, antes do início do tratamento, for negativo e se estiver a ser praticado um método de contraceção seguro. São recomendados testes de gravidez mensais durante o tratamento com ambrisentano.

Gravidez

O ambrisentano é contraindicado na gravidez (ver secção 4.3). Os estudos em animais demonstraram que o ambrisentano é teratogénico. Não existe experiência em seres humanos.

As mulheres a tomar ambrisentano têm de ser informadas do risco de dano fetal e deve ser iniciada uma terapêutica alternativa caso ocorra uma gravidez (ver secções 4.3, 4.4. e 5.3).

Amamentação

Desconhece-se se o ambrisentano é excretado no leite humano. A excreção de ambrisentano no leite não foi estudada em animais. Consequentemente, a amamentação está contraindicada em doentes a tomar ambrisentano (ver secção 4.3).

Fertilidade

O desenvolvimento de atrofia tubular testicular em animais macho foi associado à administração crónica dos AREs, incluindo o ambrisentano (ver secção 5.3). Apesar de não ter sido encontrada uma evidência clara de um efeito prejudicial da exposição a longo prazo de ambrisentano sobre a contagem de espermatozoides no estudo ARIES-E, a administração crónica de ambrisentano foi associada a alterações nos marcadores da espermatogénese. Foram observados uma diminuição da concentração de inibina-B plasmática e um aumento da concentração plasmática de FSH (hormona foliculo-estimulante). Desconhece-se o efeito na fertilidade humana masculina mas não pode ser excluída a deterioração da

espermatogénese. A administração crónica de ambrisentano não foi associada a uma alteração na testosterona plasmática nos estudos clínicos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de ambrisentano sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados. O estado clínico do doente e o perfil de reações adversas de ambrisentano (tais como hipotensão, tonturas, astenia, fadiga) devem ter-se em atenção quando se considerar a capacidade do doente para realizar tarefas que requeiram aptidões de julgamento, motoras ou cognitivas (ver secção 4.8). Os doentes devem estar conscientes de como podem ser afetados pelo ambrisentano antes de conduzirem ou utilizarem máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de ambrisentano foi avaliada em monoterapia e/ou em terapêutica de associação em ensaios clínicos envolvendo mais de 1200 doentes com HAP (ver secção 5.1). As reações adversas identificadas a partir da 12ª semana através dos dados dos ensaios clínicos controlados com placebo são incluídas abaixo por classes de sistemas de órgãos e frequência.

A informação de estudos de maior duração não controlados por placebo (ARIES-E e AMBITION (em associação com tadalafil)) é também incluída abaixo. Não foram identificadas reações adversas previamente desconhecidas com o tratamento de longa duração ou para ambrisentano em terapêutica de associação com tadalafil. Com uma observação mais longa em estudos não controlados (média de observação de 79 semanas), o perfil de segurança foi similar ao observado nos estudos de curto termo. A informação da farmacovigilância de rotina é também apresentada.

As reações adversas mais frequentemente observadas com ambrisentano foram edema periférico, retenção de fluidos e dores de cabeça (incluindo dor nos seios frontais, enxaqueca). A dosagem mais alta (10 mg) foi associada com uma incidência superior destas reações adversas, e o edema periférico tendeu a ser mais grave nos doentes ≥ 65 anos de idade em ensaios clínicos de curta duração (ver secção 4.4).

Reações adversas listadas em formato tabelar

As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ até $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ até $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ até $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Para reações adversas relacionadas com a dose, a classe de frequência reflete a dose mais elevada de ambrisentano. As classes de frequência não têm em conta outros fatores incluindo variação da duração do estudo, condições preexistentes e características de base dos doentes. A classe de frequência das reações adversas atribuídas com base na experiência dos ensaios clínicos pode não refletir a frequência dos acontecimentos adversos que ocorrem durante a prática clínica normal. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

	Ambrisentano (ARIES-C e pós- comercialização)	Ambrisentano (AMBITION e ARIES-E)	Associação com tadalafil (AMBITION)
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>			
Anemia (hemoglobina diminuída, hematócrito diminuído)	Frequentes ¹	Muito frequentes	Muito frequentes

	Ambrisentano (ARIES-C e pós- comercialização)	Ambrisentano (AMBITION e ARIES-E)	Associação com tadalafil (AMBITION)
<i>Doenças do sistema imunitário</i>			
Reações de hipersensibilidade (por exemplo, angioedema, erupção cutânea, prurido)	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes
<i>Doenças do sistema nervoso</i>			
Cefaleia (incluindo cefaleia de sinusopatia, enxaqueca)	Muito frequentes ²	Muito frequentes	Muito frequentes
Tonturas	Frequentes ³	Muito frequentes	Muito frequentes
<i>Afeções oculares</i>			
Visão turva, insuficiência visual	Desconhecido ⁴	Frequentes	Frequentes
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>			
Zumbidos	NN	NN	Frequentes
Perda de audição repentina	NN	NN	Pouco frequentes
<i>Cardiopatias</i>			
Insuficiência cardíaca	Frequentes ⁵	Frequentes	Frequentes
Palpitação	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
<i>Vasculopatias</i>			
Hipotensão	Frequentes ³	Frequentes	Frequentes
Afrontamento	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Síncope	Pouco frequentes ³	Frequentes	Frequentes
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>			
Epistaxe	Frequentes ³	Frequentes	Frequentes
Dispneia	Frequentes ^{3,6}	Muito frequentes	Muito frequentes
Congestão respiratória superior (por exemplo nasal, sinusal), sinusite, nasofaringite, rinite	Frequentes ⁷		
Nasofaringite		Muito frequentes	Muito frequentes
Sinusite, rinite		Frequentes	Frequentes
Congestão nasal		Muito frequentes	Muito frequentes
<i>Doenças gastrointestinais</i>			
Náuseas, vômito, diarreia	Frequentes ³		
Náuseas		Muito frequentes	Muito frequentes
Vômito		Frequentes	Muito frequentes
Diarreia		Muito frequentes	Muito frequentes
Dor abdominal	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Obstipação	Frequentes	Frequentes	Frequentes

	Ambrisentano (ARIES-C e pós- comercialização)	Ambrisentano (AMBITION e ARIES-E)	Associação com tadalafil (AMBITION)
<i>Afeções hepatobiliares</i>			
Lesão hepática (ver secção 4.4)	Pouco frequentes ^{3, 8}	NN	NN
Hepatite autoimune (ver secção 4.4)	Pouco frequentes ^{3, 8}	NN	NN
Transaminases hepáticas aumentadas	Frequentes ³	NN	NN
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>			
Erupção cutânea	NN	Frequentes ⁹	Frequentes ⁹
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>			
Edema periférico, retenção de líquidos	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Dor/mal-estar torácico	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Astenia	Frequentes ³	Frequentes	Frequentes
Fadiga	Frequentes ³	Muito frequentes	Muito frequentes

NN – não notificado

¹ Ver secção “*Descrição de reações adversas selecionadas*”.

² A frequência da dor de cabeça pareceu ser superior com 10 mg de ambrisentano.

³ Informação proveniente das atividades de farmacovigilância de rotina e frequências baseadas na experiência dos ensaios clínicos controlados por placebo.

⁴ Informação proveniente das atividades de farmacovigilância de rotina.

⁵ A maioria dos casos de insuficiência cardíaca notificados foi associada com a retenção de fluidos. Informação proveniente das atividades de farmacovigilância de rotina, frequências baseadas num modelo estatístico da informação dos ensaios clínicos controlados por placebo.

⁶ Foram notificados casos de agravamento da dispneia de etiologia desconhecida pouco tempo após o início da terapêutica com ambrisentano.

⁷ A incidência da congestão nasal foi relacionada com a dose durante a terapêutica com ambrisentano.

⁸ Foram notificados casos de hepatite autoimune, incluindo casos de exacerbação de hepatite autoimune, e lesão hepática durante a terapêutica com ambrisentano.

⁹ Erupção cutânea inclui erupção eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção papulosa e erupção pruriginosa.

Descrição de reações adversas selecionadas

Diminuição na hemoglobina

No período de pós-comercialização, foram notificados casos de anemia que requereram transfusão sanguínea (ver secção 4.4). A frequência da diminuição da hemoglobina (anemia) foi superior com 10 mg de ambrisentano. Ao longo dos estudos clínicos de Fase 3 controlados com placebo de 12 semanas, as concentrações médias de hemoglobina diminuíram nos doentes dos grupos de ambrisentano e foram detetadas tão cedo quanto a semana 4 (diminuição de 0,83 g/dl); as alterações médias a partir dos valores basais pareceram estabilizar ao longo das subsequentes 8 semanas. Um total de 17 doentes (6,5%) nos grupos de tratamento com ambrisentano apresentou diminuições na hemoglobina $\geq 15\%$ a partir dos valores basais, os quais caíram abaixo do limite inferior normal.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do **sistema nacional de notificação** mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência na administração de ambrisentano em doentes com HAP em doses diárias superiores a 10 mg. Em voluntários saudáveis, doses únicas de 50 e 100 mg (5 a 10 vezes a dose máxima recomendada) foram associadas a dores de cabeça, afrontamentos, tonturas, náuseas e congestão nasal.

Devido ao mecanismo de ação, uma sobredosagem de ambrisentano poderá potencialmente resultar em hipotensão (ver secção 5.3). Em caso de hipotensão pronunciada, pode ser necessário suporte cardiovascular ativo. Não está disponível antídoto específico.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Anti-hipertensores, outros anti-hipertensores, código ATC: C02KX02

Mecanismo de ação

O ambrisentano é um antagonista do recetor da endotelina (ARE), oralmente ativo, da classe do ácido propanoico, seletivo para o recetor da endotelina A (ET_A). A endotelina tem um papel significativo na fisiopatologia da HAP.

O ambrisentano é um potente (K_i 0,016 nM) e altamente seletivo antagonista ET_A (aproximadamente 4000 vezes mais seletivo para ET_A quando comparado ao ET_B).

O ambrisentano bloqueia o recetor da endotelina do subtipo ET_A, localizado predominantemente nas células do músculo vascular liso e nos miócitos cardíacos. Este facto previne a ativação mediada pela endotelina de sistemas mensageiros secundários que resultam em vasoconstrição e proliferação das células do músculo liso.

É previsível que a seletividade do ambrisentano para o recetor ET_A sobre o ET_B mantenha a produção dos vasodilatadores óxido nítrico e prostaciclina mediada pelo recetor ET_B.

Eficácia e segurança clínicas

Foram realizados dois estudos aleatorizados, duplamente cegos, multicêntricos, controlados com placebo, principais de fase 3 (ARIES-1 e 2). O estudo ARIES-1 incluiu 201 doentes e comparou 5 mg e 10 mg de ambrisentano com placebo. O estudo ARIES-2 incluiu 192 doentes e comparou 2,5 mg e 5 mg de ambrisentano com placebo. Em ambos os estudos, ambrisentano foi adicionado à terapêutica de suporte/retaguarda dos doentes, a qual poderia incluir uma combinação de digoxina, anticoagulantes, diuréticos, oxigénio e vasodilatadores (bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da ECA). Os doentes incluídos no estudo apresentavam HAP idiopática ou HAP associada a doença do tecido conjuntivo (PAH-DTC). A maioria dos doentes apresentava sintomas de Classe funcional II (38,4%) ou Classe III (55,0%) da OMS. Foram excluídos doentes com doença hepática preexistente (cirrose ou transaminases elevadas clinicamente significativas) e doentes a usar outra terapêutica direcionada para a HAP (por exemplo prostanoides). Os parâmetros hemodinâmicos não foram avaliados nestes estudos.

O objetivo primário definido para os estudos de Fase 3 foi a melhoria na capacidade de exercício avaliada pela alteração dos valores iniciais da distância percorrida numa caminhada de 6 minutos às 12 semanas. Em ambos os estudos, o tratamento com ambrisentano resultou numa melhoria significativa na distância percorrida numa caminhada de 6 minutos para cada dose de ambrisentano.

A melhoria média da distância percorrida numa caminhada de 6 minutos corrigida pelo placebo na semana 12 comparada com os valores iniciais foi de 30,6 m (IC 95%: 2,9 a 58,3; p=0,008) e 59,4 m (IC 95%: 29,6 a 89,3; p<0,001) para o grupo dos 5 mg, nos estudos ARIES-1 e 2 respetivamente. A

melhoria média da distância percorrida numa caminhada de 6 minutos corrigida pelo placebo na semana 12 no grupo dos 10 mg no estudo ARIES-1 foi de 51,4 m (IC 95%: 26,6 a 76,2; $p < 0,001$).

Foi realizada uma análise combinada pré-especificada dos estudos de Fase 3 (ARIES-C). A melhoria média na distância percorrida numa caminhada de 6 minutos corrigida pelo placebo foi de 44,6 m (IC 95%: 24,3 a 64,9 m; $p < 0,001$) para a dose de 5 mg, e 52,5 m (IC 95%: 28,8 a 76,2 m; $p < 0,001$) para a dose de 10 mg.

No estudo ARIES-2, ambrisentano (no grupo de dose combinada) atrasou significativamente o tempo para agravamento clínico da HAP comparado com placebo ($p < 0,001$), a razão de risco demonstrou uma redução de 80% (IC 95%: 47% a 92%). A medida incluiu: morte, transplante de pulmão, hospitalização por HAP, septostomia arterial, adição de outros agentes terapêuticos da HAP e critérios precoces de abandono. Foi observado um aumento estatisticamente significativo ($3,41 \pm 6,96$) para o grupo de dose combinada na escala física funcional da SF-36 Health Survey comparado com placebo ($-0,20 \pm 8,14$; $p = 0,005$). O tratamento com ambrisentano originou uma melhoria estatisticamente significativa no Índice de Dispneia de Borg (IDB) na semana 12 (corrigida pelo placebo IDB de $-1,1$ (IC 95%: $-1,8$ a $-0,4$; $p = 0,019$; grupo de dose combinada)).

Dados de longo prazo

Os doentes envolvidos nos estudos ARIES-1 e 2 foram selecionados para entrar num estudo aberto de extensão a longo prazo ARIES-E ($n = 383$). A exposição média combinada foi de aproximadamente 145 ± 80 semanas e exposição máxima foi de aproximadamente 295 semanas. Os principais objetivos primários deste estudo foram a incidência e a gravidade dos acontecimentos adversos associados com a exposição a longo prazo ao ambrisentano, incluindo as análises da função hepática séricas. Os resultados de segurança observados com a exposição a longo prazo ao ambrisentano neste estudo foram geralmente consistentes com os observados nos estudos controlados por placebo com a duração de 12 semanas.

A probabilidade observada de sobrevivência para os indivíduos a administrar ambrisentano (grupo de dose combinada de ambrisentano) aos 1, 2 e 3 anos foi de 93%, 85% e 79%, respetivamente.

Num estudo aberto (AMB222), o ambrisentano foi estudado em 36 doentes para avaliar a incidência do aumento das concentrações das transaminases séricas em doentes que tinham previamente descontinuado a terapêutica com outro ARE devido a anomalias nas transaminases. Durante uma média de 53 semanas de tratamento com ambrisentano, nenhum dos doentes envolvidos teve confirmação de valores séricos de ALT $> 3 \times$ ULN que requeresse descontinuação permanente do tratamento. Durante este período, em cinquenta por cento dos doentes, o ambrisentano foi aumentado de 5 mg para 10 mg.

A incidência cumulativa de anomalias das transaminases séricas $> 3 \times$ ULN em todos os estudos de Fase 2 e 3 (incluindo as respetivas extensões abertas) foi de 17 em 483 indivíduos ao longo de uma duração média de exposição de 79,5 semanas. Esta é uma taxa de incidência de 2,3 acontecimentos por 100 anos de exposição dos doentes ao ambrisentano. No estudo de extensão aberto a longo prazo ARIES-E, o risco ao ano 2 de desenvolver um aumento das transaminases séricas $> 3 \times$ ULN foi de 3,9% nos doentes tratados com ambrisentano.

Outra informação clínica

Foi observada uma melhoria nos parâmetros hemodinâmicos em doentes com HAP após 12 semanas ($n = 29$) num estudo de Fase 2 (AMB220). O tratamento com ambrisentano resultou num aumento do índice cardíaco médio, numa diminuição na pressão arterial pulmonar média, e numa diminuição na resistência pulmonar vascular média.

Foi notificada a diminuição da pressão sanguínea sistólica e diastólica com a terapêutica com ambrisentano. Nos ensaios clínicos controlados por placebo com a duração de 12 semanas, a redução média na pressão sanguínea sistólica e diastólica desde os valores basais até ao final do tratamento foi

de 3 mm Hg e 4,2 mm Hg, respetivamente. A diminuição média da pressão sanguínea sistólica e diastólica persistiu até 4 anos de tratamento com ambrisentano no estudo aberto a longo prazo ARIES-E.

Não foram observados efeitos clinicamente significativos na farmacocinética do ambrisentano ou do sildenafil durante o estudo de interação fármaco-fármaco em voluntários saudáveis, e a combinação foi bem tolerada. O número de doentes que receberam concomitantemente ambrisentano e sildenafil no estudo ARIES-E e AMB222 foi de 22 doentes (5,7%) e 17 doentes (47%), respetivamente. Não foram identificadas questões de segurança adicionais nestes doentes.

Eficácia clínica em associação com tadalafil

Um estudo de resultados de Fase 3, multicêntrico, duplamente cego, com comparador ativo, dirigido em função dos acontecimentos (AMB112565/AMBITION) foi realizado para avaliar a eficácia da associação inicial de ambrisentano e tadalafil *versus* a monoterapia com ambrisentano ou tadalafil isolados, no tratamento de 500 doentes com HAP não tratados previamente, com aleatorização 2:1:1, respetivamente. Não foi administrado a nenhum doente placebo isolado. A análise principal foi o grupo da associação *versus* o grupo em monoterapia agrupado. Foram também efetuadas comparações de suporte do grupo em terapêutica de associação *versus* os grupos em monoterapia individual. Os doentes com anemia significativa, retenção de líquidos ou doenças raras da retina foram excluídos de acordo com os critérios do investigador. Os doentes com valores de ALT e AST $> 2 \times$ ULN na linha basal foram também excluídos.

Na linha basal, 96% dos doentes não tinham sido previamente expostos a nenhum tratamento específico para a HAP e o tempo mediano desde o diagnóstico até à entrada no estudo foi de 22 dias. Os doentes iniciaram o tratamento com 5 mg de ambrisentano e 20 mg de tadalafil e foram titulados para 40 mg de tadalafil na semana 4 e para 10 mg de ambrisentano na semana 8, exceto quando ocorreram problemas de tolerabilidade. A duração mediana do tratamento duplamente cego para a terapêutica de associação foi superior a 1,5 anos.

O objetivo primário foi o tempo até à primeira ocorrência de um acontecimento de falha clínica, definida como:

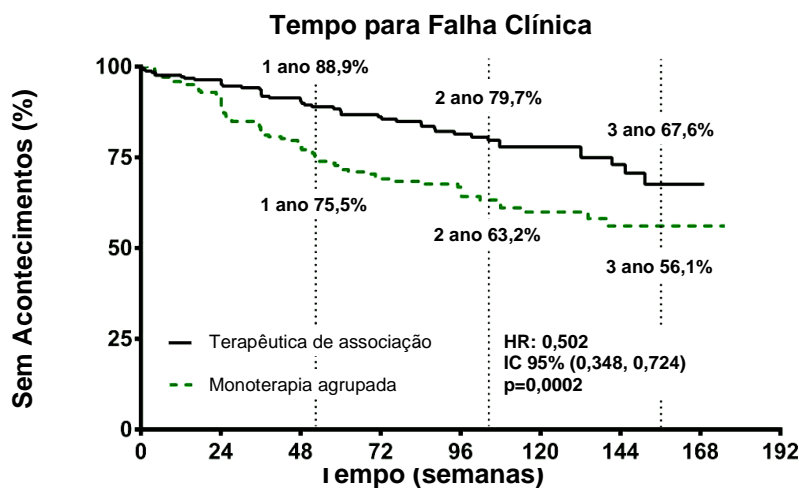
- morte, ou
- hospitalização por agravamento da HAP,
- progressão da doença,
- resposta clínica de longo prazo não satisfatória.

A média das idades de todos os doentes foi de 54 anos (SD 15; intervalo de 18 – 75 anos de idade). Na linha basal, os doentes estavam na Classe Funcional da OMS II (31%) e III (69%). A HAP idiopática ou hereditária foi a etiologia mais frequente na população do estudo (56%), seguida de HAP devida à doença do tecido conjuntivo (37%), HAP associada a fármacos e toxinas (3%), cardiopatia congénita simples corrigida (2%) e VIH (2%). Os doentes em Classe Funcional da OMS II e III apresentavam, na linha basal, uma distância percorrida numa caminhada de 6 minutos de 353 metros.

Objetivos relativos aos resultados

O tratamento com a terapêutica de associação resultou numa redução do risco de 50% (razão de risco [hazard ratio – HR] de 0,502; IC 95%: 0,348 a 0,724; $p=0,0002$) no objetivo composto de falha clínica até à consulta de avaliação final, comparativamente ao grupo em monoterapia agrupado [Figura 1 e Tabela 1]. O efeito do tratamento foi dirigido por uma redução em 63% das hospitalizações na terapêutica de associação, foi estabelecido cedo e foi sustentado. A eficácia da terapêutica de associação no objetivo primário foi consistente na comparação com a monoterapia individual e entre os subgrupos de idade, origem étnica, região geográfica, etiologia (HAPI/HAPH e HAP-DTC). O efeito foi significativo para os doentes em Classe Funcional II e em Classe Funcional III.

Figura 1



Número em risco:

Associação:	253	229	186	145	106	71	36	4
Monoterapia agrupada:	247	209	155	108	77	49	25	5

Tabela 1

	Ambrisentano + tadalafil (N=253)	Monoterapia agrupada (N=247)	Monoterapia com ambrisentano (N=126)	Monoterapia com tadalafil (N=121)
Tempo para o Primeiro Acontecimento de Falha Clínica (Adjudicado)				
Falha clínica, n° (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34)	34 (28)
Razão de risco (IC 95%)		0,502 (0,348; 0,724)	0,477 (0,314; 0,723)	0,528 (0,338; 0,827)
Valor de p, teste Log-rank		0,0002	0,0004	0,0045
Componente como Primeiro Acontecimento de Falha Clínica (Adjudicado)				
Morte (todas as causas)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2)	6 (5)
Hospitalização por agravamento da HAP	10 (4%)	30 (12%)	18 (14)	12 (10)
Progressão da doença	10 (4%)	16 (6%)	12 (10)	4 (3)
Resposta clínica de longo prazo não satisfatória	17 (7%)	23 (9%)	11 (9)	12 (10)
Tempo para Primeira Hospitalização por Agravamento da HAP (Adjudicado)				
Primeira hospitalização, n° (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Razão de risco (IC 95%)		0,372	0,323	0,442
Valor de p, teste Log-rank		0,0002	<0,0001	0,0124

Objetivos secundários

Foram analisados os objetivos secundários:

Tabela 2

Objetivos secundários (alteração desde a linha basal até à semana 24)	Ambrisentano + tadalafil	Monoterapia agrupada	Diferença e Intervalo de Confiança	Valor de p
NT-proBNP (% de redução)	-67,2	-50,4	% da diferença -33,8; IC 95%: -44,8; -20,7	p<0,0001
% de indivíduos que atingiram uma resposta clínica satisfatória à semana 24	39	29	<i>Odds ratio</i> 1,56; IC 95%: 1,05; 2,32	p=0,026
Distância percorrida numa caminhada de 6 minutos (metros, variação mediana)	49,0	23,8	22,75 m; IC 95%: 12,00; 33,50	p<0,0001

Fibrose Pulmonar Idiopática

Foi realizado um estudo com 492 doentes (ambrisentano N=329, placebo N=163) com fibrose pulmonar idiopática (FPI), 11% dos quais apresentavam hipertensão pulmonar secundária (Grupo 3 da OMS), que foi interrompido precocemente quando foi determinado que o objetivo primário de eficácia não poderia ser atingido (estudo ARTEMIS-IPF). Noventa casos (27%) de progressão da FPI (incluindo hospitalizações respiratórias) ou morte foram observados no grupo do ambrisentano, em comparação com 28 casos (17%) no grupo do placebo. Por conseguinte, o ambrisentano está contraindicado em doentes com FPI com ou sem hipertensão pulmonar secundária (ver secção 4.3).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O ambrisentano é rapidamente absorvido em humanos. Após administração oral, as concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) de ambrisentano ocorreram tipicamente cerca de 1,5 horas pós-dose, após administração tanto em jejum como com alimentos. A C_{max} e a área sob a curva da concentração plasmática \times tempo (AUC) aumentaram proporcionalmente à dose ao longo do intervalo de dose terapêutica. O estado estacionário é geralmente atingido após 4 dias de dose repetida.

Um estudo relativo ao efeito dos alimentos envolvendo a administração de ambrisentano a voluntários saudáveis em condições de jejum e após uma refeição rica em gordura indicou que a C_{max} foi diminuída em 12% enquanto a AUC permaneceu inalterada. Esta diminuição na concentração máxima não é clinicamente significativa, e portanto o ambrisentano pode ser administrado com ou sem alimentos.

Distribuição

O ambrisentano liga-se em grande medida às proteínas plasmáticas. A ligação às proteínas plasmáticas do ambrisentano *in vitro* foi, em média, 98,8% e independente da concentração ao longo do intervalo de 0,2 – 20 microgramas/ml.

O ambrisentano liga-se principalmente à albumina (96,5%) e em menor extensão à alfa₁-glicoproteína ácida.

A distribuição de ambrisentano para os glóbulos vermelhos é baixa, com uma razão média sangue: plasma de 0,57 e 0,61 em machos e fêmeas, respetivamente.

Biotransformação

O ambrisentano é um ARE não sulfonamídico (ácido propanoico).

O ambrisentano é glucuronizado através de várias isoenzimas UGT (UGT1A9S, UGT2B7S e UGT1A3S) para formar ambrisentano glucuronídeo (13%). O ambrisentano sofre também metabolismo oxidativo principalmente pelo CYP3A4 e em menor extensão pelo CYP3A5 e CYP2C19 para formar o 4-hidroximetil ambrisentano (21%) o qual é posteriormente glucuronizado a 4-hidroximetil ambrisentano glucuronídeo (5%). A afinidade de ligação do 4-hidroximetil ambrisentano ao recetor humano da endotelina é 65 vezes inferior à do ambrisentano. Portanto, pelas concentrações observadas no plasma (aproximadamente 4% em relação à molécula original de ambrisentano), não se espera que o 4-hidroximetil ambrisentano contribua para a atividade farmacológica do ambrisentano.

Informação *in vitro* indica que o ambrisentano a 300 µM resultou em menos de 50% de inibição de UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (até 30%) ou das enzimas do citocromo P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 (até 25%). *In vitro*, em concentrações clinicamente relevantes, o ambrisentano não apresenta um efeito inibidor sobre os transportadores humanos, incluindo Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 e NTCP. Adicionalmente, o ambrisentano não induziu as proteínas de expressão MRP2, Pgp ou BSEP em hepatócitos de ratos. Considerada em conjunto, a informação *in vitro* sugere que não será esperado que o ambrisentano, em concentrações clinicamente relevantes (C_{max} plasmática até 3,2 µM), tenha efeito sobre UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ou enzimas do citocromo P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 ou no transporte via BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3, ou NTCP.

Os efeitos do estado estacionário de ambrisentano (10 mg uma vez ao dia) na farmacocinética e farmacodinâmica de uma dose única de varfarina (25 mg), conforme medidos pelo tempo de protrombina (TP) e INR, foram investigados em 20 voluntários saudáveis. O ambrisentano não teve qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética ou farmacodinâmica da varfarina. De modo semelhante, a administração concomitante com varfarina não afetou a farmacocinética do ambrisentano (ver secção 4.5).

Os efeitos de uma administração durante 7 dias de sildenafil (20 mg três vezes por dia) na farmacocinética de uma dose única de ambrisentano, e os efeitos de uma administração durante 7 dias de ambrisentano (10 mg uma vez por dia) na farmacocinética de uma dose única de sildenafil foram investigados em 19 voluntários saudáveis. À exceção de um aumento de 13% na C_{max} de sildenafil após coadministração com ambrisentano, não se registaram outras alterações nos parâmetros farmacocinéticos do sildenafil, N-desmetil-sildenafil e ambrisentano. O ligeiro aumento na C_{max} de sildenafil não é considerado clinicamente relevante (ver secção 4.5).

Os efeitos da administração em estado estacionário de ambrisentano (10 mg uma vez por dia) na farmacocinética de uma dose única de tadalafil e os efeitos da administração em estado estacionário de tadalafil (40 mg uma vez por dia) na farmacocinética de uma dose única de ambrisentano foram estudados em 23 voluntários saudáveis. O ambrisentano não teve nenhum efeito clinicamente relevante na farmacocinética do tadalafil. De forma similar, a administração concomitante com tadalafil não afetou a farmacocinética do ambrisentano (ver secção 4.5).

Os efeitos de doses repetidas de cetoconazol (400 mg uma vez ao dia) na farmacocinética de uma dose única de 10 mg de ambrisentano foram investigados em 16 voluntários saudáveis. As exposições ao ambrisentano, como expressas pelas medidas por $AUC_{(0-\text{inf})}$ e C_{max} , foram aumentadas em 35% e 20%, respetivamente. É pouco provável que esta alteração na exposição tenha alguma relevância clínica e portanto ambrisentano pode ser coadministrado com cetoconazole.

Os efeitos de doses repetidas de ciclosporina A (100 a 150 mg duas vezes por dia) na farmacocinética do estado estacionário de ambrisentano (5 mg uma vez por dia), e os efeitos de doses repetidas de ambrisentano (5 mg uma vez por dia) na farmacocinética do estado estacionário da ciclosporina A (100 a 150 mg duas vezes por dia) foram estudados em voluntários saudáveis. A C_{max} e a $AUC_{(0-\tau)}$ de ambrisentano aumentaram (48% e 121%, respetivamente) na presença de várias doses de ciclosporina A. Com base nestas alterações, a dose de ambrisentano deverá ser limitada a 5 mg uma vez por dia quando coadministrado com ciclosporina A (ver secção 4.2). Contudo, doses múltiplas de ambrisentano não tiveram efeito clinicamente relevante na exposição da ciclosporina A e não se justifica nenhum ajuste da dose da ciclosporina A.

Os efeitos da administração aguda e repetida de rifampicina (600 mg uma vez por dia) na farmacocinética do estado estacionário do ambrisentano (10 mg uma vez por dia) foram estudados em voluntários saudáveis. Após a administração das doses iniciais de rifampicina, foi observado um aumento transitório da $AUC_{(0-\tau)}$ do ambrisentano (121% e 116% após a primeira e segunda dose de rifampicina, respetivamente), presumivelmente devido a inibição da OATP mediada pela rifampicina. Contudo, não foi detetado qualquer efeito clinicamente significativo na exposição ao ambrisentano após o dia 8, após a administração de doses múltiplas de rifampicina. Os doentes a seguirem terapêutica com ambrisentano devem ser alvo de monitorização apertada ao iniciarem tratamento com rifampicina (ver secções 4.4 e 4.5).

Os efeitos de doses repetidas de ambrisentano (10 mg) na farmacocinética de uma dose única de digoxina foram estudados em 15 voluntários saudáveis. Doses múltiplas de ambrisentano resultaram em ligeiros aumentos na $AUC_{0-\text{last}}$ da digoxina e depressões nas concentrações, e um aumento de 29% na C_{max} da digoxina. O aumento na exposição à digoxina observado na presença de doses múltiplas de ambrisentano não foi considerado clinicamente relevante, e não se justifica qualquer ajuste na dose de digoxina (ver secção 4.5).

Os efeitos da administração de ambrisentano durante 12 dias (10 mg uma vez por dia) na farmacocinética de uma dose única de contraceptivos orais contendo etinilestradiol (35 µg) e noretindrona (1 mg) foram estudados em voluntárias saudáveis. A C_{max} e a $AUC_{(0-\infty)}$ diminuíram ligeiramente para o etinilestradiol (8% e 4% respetivamente), e aumentaram ligeiramente para a noretindrona (13% e 14% respetivamente). Estas alterações na exposição do etinilestradiol e da noretindrona foram pequenas e não se espera que sejam clinicamente significativas (ver secção 4.5).

Eliminação

O ambrisentano e os seus metabolitos são eliminados principalmente na bÍlis após metabolização hepática e/ou extra-hepática. Aproximadamente 22% da dose administrada é recuperada na urina após administração oral, sendo que 3,3% é ambrisentano na forma inalterada. O tempo de semivida plasmática no ser humano varia de 13,6 a 16,5 horas.

Populações especiais

Com base nos resultados da análise farmacocinética de uma população de voluntários saudáveis e de doentes com HAP, a farmacocinética do ambrisentano não foi significativamente influenciada pelo sexo ou idade (ver secção 4.2).

Compromisso renal

O ambrisentano não sofre metabolismo renal significativo ou depuração renal (excreção). Numa análise farmacocinética populacional, a depuração da creatinina revelou ser uma covariante estatisticamente significativa que afetou a depuração oral do ambrisentano. A magnitude da diminuição na depuração oral é modesta (20 – 40%) em doentes com compromisso renal moderado e portanto é pouco provável que tenha alguma relevância clínica. No entanto, deve ter-se precaução em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.2).

Afeção hepática

As principais vias de metabolização de ambrisentano são a glucuronidação e oxidação com subsequente eliminação na bÍlis e, portanto, pode ser esperado que a afeção hepática aumente a exposição (C_{max} e AUC) ao ambrisentano. Numa análise farmacocinética populacional, foi demonstrado que a depuração oral se encontrava diminuída em função de níveis aumentados de bilirrubina. No entanto, a magnitude do efeito da bilirrubina é modesta (comparando com um doente típico com uma bilirrubina de 0,6 mg/dl, um doente com uma elevada bilirrubina de 4,5 mg/dl teria aproximadamente uma depuração oral do ambrisentano 30% inferior). A farmacocinética do ambrisentano em doentes com afeção hepática (com ou sem cirrose) não foi estudada. Assim sendo, ambrisentano não deve ser iniciado em doentes com afeção hepática grave ou elevadas transaminases hepáticas com significado clínico ($> 3 \times ULN$) (ver secções 4.3. e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Devido ao efeito farmacológico primário relacionado com a classe, uma grande dose única de ambrisentano (isto é, uma sobredosagem) pode baixar a pressão arterial e ter o potencial de causar hipotensão e sintomas relacionados com vasodilatação.

O ambrisentano não demonstrou ser inibidor do transporte do ácido biliar ou produzir hepatotoxicidade evidente.

Foram observadas inflamação e alterações no epitélio da cavidade nasal nos roedores após a administração crónica a exposições abaixo dos níveis terapêuticos em humanos. Nos cães, foram observadas respostas inflamatórias ligeiras após administração crónica de doses elevadas de ambrisentano, a exposições superiores a 20 vezes às observadas nos doentes.

Foi observada hiperplasia do osso nasal dos etmoides turbinados na cavidade nasal dos ratos tratados com ambrisentano, a níveis de exposição 3 vezes a AUC clínica. A hiperplasia do osso nasal não foi observada com ambrisentano em ratinhos ou cães. No rato, a hiperplasia do osso nasal turbinado é uma resposta reconhecida à inflamação nasal, com base na experiência com outros compostos.

O ambrisentano foi clastogénico quando testado em elevadas concentrações *in vitro* nas células de mamíferos. Não foi registada evidência para efeitos mutagénicos ou genotóxicos do ambrisentano em bactérias ou em dois estudos *in vivo* em roedores.

Não se verificou evidência de potencial carcinogénico no 2º ano dos estudos orais em ratos e ratinhos. Ocorreu um pequeno aumento de fibroadenomas mamários, um tumor benigno, em ratos macho apenas nas doses mais altas. A exposição sistémica ao ambrisentano nos ratos macho nesta dose (com base na AUC no estado estacionário) foi de 6 vezes a alcançada com a dose clínica de 10 mg/dia.

Foi observada atrofia testicular tubular, a qual foi associada ocasionalmente a aspermia, em estudos de toxicidade oral de dose repetida e estudos de fertilidade com ratos e ratinhos machos sem margem de segurança. As alterações testiculares não foram completamente recuperáveis na avaliação feita durante os períodos sem terapêutica. No entanto, não foram observadas alterações testiculares nos estudos em cães com duração até à 39 semana a uma exposição 35 vezes superior à registada nos humanos com base na AUC. Em ratos machos, não foram detetados efeitos do ambrisentano na motilidade espermática em todas as dosagens testadas (até 300 mg/kg/dia). Foi notada uma diminuição ligeira

(< 10%) na percentagem de espermatozoides morfológicamente normais com 300 mg/kg/dia mas não com 100 mg/kg/dia (> 9 vezes exposição clínica com 10 mg/dia). Desconhece-se o efeito do ambrisentano na fertilidade humana masculina.

O ambrisentano demonstrou ser teratogénico em ratos e coelhos. Foram observadas anomalias na mandíbula inferior, língua, e/ou palato em todas as doses testadas. Adicionalmente, estudos realizados em ratos demonstraram um aumento na incidência de defeitos do septo intraventricular, defeitos dos vasos do tronco, anomalias na tiroide e timo, ossificação do osso basiesfenóide e ocorrência da artéria umbilical localizada no lado esquerdo da bexiga em vez de no lado direito. A teratogenicidade é um efeito suspeito da classe dos ARES.

A administração de ambrisentano a ratos fêmea desde o final da gravidez até ao aleitamento causou acontecimentos adversos no comportamento materno, reduziu a sobrevivência das crias e causou compromisso da capacidade reprodutiva da descendência (com observação de pequenos testículos na necropsia), a uma exposição 3 vezes a AUC na dose humana máxima recomendada.

Em ratos juvenis administrou-se ambrisentano por via oral, uma vez por dia, durante os dias 7 a 26, 36 ou 62 após o nascimento, tendo ocorrido uma diminuição no peso cerebral (-3% a -8%) sem alterações morfológicas ou neurocomportamentais após serem observados sons respiratórios, apneia e hipoxia. Estes efeitos ocorreram com exposições de, aproximadamente, 1,8 a 7 vezes a exposição pediátrica humana a 10 mg (9 a 15 anos de idade), com base na AUC. A relevância clínica deste resultado para a população pediátrica não é totalmente compreendida.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose

Celulose microcristalina (E460i)

Croscarmelose sódica

Estearato de magnésio (E570)

Revestimento

Álcool polivinílico (parcialmente hidrolisado)

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol

Talco (E553b)

Laca de alumínio de vermelho-allura AC (E129)

Laca de alumínio de carmim de índigo (E132)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisteres de PVC/PVDC.

Embalagens com 30 comprimidos revestidos por película e blister de dose unitária de 30×1 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1368/001

EU/1/19/1368/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ambrisentano Mylan 10 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 10 mg de ambrisentano.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido contém aproximadamente 52 mg de lactose e 20 microgramas de Laca de alumínio de vermelho-allura AC.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Comprimido revestido por película, cor-de-rosa, em forma de cápsula, biconvexo com gravação “M” numa das faces e “AN1” na outra face, com aproximadamente 9,9 mm de comprimento e 4,8 mm de largura.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ambrisentano Mylan é indicado no tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP) em doentes adultos em Classe Funcional (CF) II a III da OMS, incluindo a utilização em tratamento de associação (ver secção 5.1). Foi demonstrada eficácia em HAP idiopática (HAPI) e em HAP associada à doença do tecido conjuntivo.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento só deve ser iniciado por um médico experiente no tratamento da HAP.

Posologia

Ambrisentano em monoterapia

Ambrisentano Mylan deve ser tomado por via oral começando com uma dose de 5 mg, uma vez por dia, que pode ser aumentada para 10 mg por dia, dependendo da resposta clínica e tolerabilidade.

Ambrisentano em associação com tadalafil

Quando utilizado em associação com tadalafil, Ambrisentano Mylan deve ser titulado para 10 mg, uma vez por dia.

No estudo AMBITION, os doentes tomaram 5 mg de ambrisentano diariamente nas primeiras 8 semanas antes de a dose ser titulada para 10 mg, dependendo da tolerabilidade (ver secção 5.1). Quando utilizado em associação com tadalafil, os doentes iniciaram com 5 mg de ambrisentano e 20 mg de tadalafil. Dependendo da tolerabilidade, a dose de tadalafil foi aumentada para 40 mg após 4 semanas e a dose de ambrisentano foi aumentada para 10 mg após 8 semanas. Mais de 90% dos doentes atingiram estas doses. As doses também puderam ser reduzidas dependendo da tolerabilidade.

Dados limitados sugerem que a descontinuação abrupta de ambrisentano não está associada com o agravamento da exacerbação da HAP.

Quando coadministrado com ciclosporina A, a dose de ambrisentano deve ser limitada a 5 mg uma vez por dia e o doente deve ser cuidadosamente monitorizado (ver secções 4.5 e 5.2).

Populações especiais

Doentes idosos

Não é necessário ajuste de dose em doentes com mais de 65 anos (ver secção 5.2).

Doentes com compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2). Existe experiência limitada com ambrisentano em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min). A terapêutica deve ser iniciada com precaução neste grupo e ter cuidado especial se a dose for aumentada para 10 mg de ambrisentano.

Doentes com afeção hepática

O ambrisentano não foi estudado em doentes com afeção hepática (com ou sem cirrose). Uma vez que as principais vias de metabolização de ambrisentano são a glucuronidação e oxidação com subsequente eliminação na bÍlis, pode ser esperado que a afeção hepática aumente a exposição (C_{max} e AUC) ao ambrisentano. Assim sendo, ambrisentano não deve ser iniciado em doentes com afeção hepática grave, ou transaminases hepáticas elevadas com significado clÍnico (superior a 3 vezes o Limite Superior Normal ($> 3 \times ULN$); ver secções 4.3. e 4.4).

População pediÁtrica

A segurança e eficÁcia de ambrisentano em crianÇas e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponÍveis (ver secção 5.3 para informação disponÍvel em animais juvenis).

Modo de administração

Recomenda-se que o comprimido seja engolido inteiro e pode ser tomado com ou sem alimentos. Recomenda-se que o comprimido não seja dividido, esmagado ou mastigado.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Gravidez (ver secção 4.6).

Mulheres com potencial para engravidar que não estão a usar um método de contraceção seguro (ver secções 4.4 e 4.6).

Amamentação (ver secção 4.6).

Afeção hepática grave (com ou sem cirrose) (ver secção 4.2).

Valores basais de aminotransferases hepáticas (aspartato aminotransferase (AST) e/ou alaninaminotransferase (ALT)) $> 3 \times ULN$ (ver secções 4.2 e 4.4).

Fibrose pulmonar idiopática (FPI), com ou sem hipertensão pulmonar secundária (ver secção 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O ambrisentano não foi estudado num número suficiente de doentes para estabelecer o balanço benefício-risco na classe funcional I de HAP da OMS.

A eficácia de ambrisentano em monoterapia não foi estabelecida em doentes de classe funcional IV de HAP da OMS. A terapêutica recomendada nos estados graves da doença (por exemplo epoprostenol) deve ser considerada se a situação clínica se deteriorar.

Função hepática

Foram associadas à HAP anomalias da função hepática. Foram observados com ambrisentano casos consistentes com hepatite autoimune, incluindo possíveis exacerbações de hepatite autoimune preexistente, lesão hepática e elevações das enzimas hepáticas potencialmente relacionadas com a terapêutica (ver secções 4.8 e 5.1). Assim sendo, antes do início da terapêutica com ambrisentano devem ser avaliadas as transaminases hepáticas (ALT e AST) e o tratamento não deve ser iniciado em doentes com valores basais de ALT e/ou AST $> 3 \times$ ULN (ver secção 4.3).

Os doentes devem ser monitorizados relativamente a sinais e sintomas de lesão hepática e é recomendada a monitorização mensal da ALT e AST. Se os doentes desenvolverem elevações contínuas, inexplicáveis, clinicamente significativas de ALT e/ou AST, ou se a elevação da ALT e/ou AST for acompanhada por sinais ou sintomas de lesão hepática (por exemplo icterícia), a terapêutica com ambrisentano deve ser descontinuada.

Em doentes sem sintomas clínicos de lesão hepática ou de icterícia, a reintrodução de ambrisentano pode ser considerada após resolução das anomalias hepáticas enzimáticas. É recomendado o conselho de um hepatólogo.

Concentração de hemoglobina

Foram associadas aos antagonistas do recetor da endotelina (ARE), incluindo ao ambrisentano, reduções nas concentrações de hemoglobina e no hematócrito. A maioria destas diminuições foi detetada durante as primeiras 4 semanas de tratamento e a hemoglobina geralmente estabilizou após este tempo. A diminuição média desde os valores basais (variando dos 0,9 a 1,2 g/dl) nas concentrações de hemoglobina persistiu até 4 anos de tratamento com ambrisentano na extensão aberta a longo prazo dos ensaios clínicos de Fase 3 principais. No período de pós-comercialização, foram notificados casos de anemia que requereram transfusão sanguínea (ver secção 4.8).

Não é recomendado o início da terapêutica com ambrisentano em doentes com anemia clinicamente significativa. É recomendado que os níveis de hemoglobina e/ou do hematócrito sejam medidos durante o tratamento com ambrisentano, por exemplo no 1º mês, no 3º mês e periodicamente a partir daí de acordo com a prática clínica. Se se observar uma diminuição clinicamente significativa nos níveis de hemoglobina ou do hematócrito, e outras causas tiverem sido excluídas, deve ser considerada a redução da dose ou descontinuação do tratamento. A incidência de anemia foi superior quando o ambrisentano foi doseado em associação ao tadalafil (frequência do acontecimento adverso de 15%), em comparação com a incidência de anemia quando ambrisentano e tadalafil foram administrados em monoterapia (7% e 11%, respetivamente).

Retenção de fluidos

Foi observado edema periférico com os AREs incluindo ambrisentano. A maioria dos casos de edema periférico nos estudos clínicos com ambrisentano foi de gravidade ligeira a moderada, apesar de poderem ocorrer com maior frequência e gravidade em doentes ≥ 65 anos de idade. O edema periférico foi notificado mais frequentemente com 10 mg de ambrisentano em ensaios clínicos de curta duração (ver secção 4.8).

Foram recebidas notificações de pós-comercialização relativas a retenção de fluidos que ocorreram nas semanas após o início do ambrisentano e, em alguns casos, requereram intervenção com um diurético ou hospitalização para monitorização dos fluidos ou da insuficiência cardíaca descompensada. Se os doentes apresentarem sobrecarga de fluidos preexistente, esta situação deverá ser resolvida conforme clinicamente apropriado antes de iniciar ambrisentano.

Se se desenvolver retenção de fluidos clinicamente significativa durante o tratamento com ambrisentano, com ou sem aumento de peso associado, deve ser levada a cabo uma avaliação adicional para determinar a causa, tal como ambrisentano ou insuficiência cardíaca subjacente, e a possibilidade de haver necessidade de tratamento específico ou descontinuação da terapêutica com ambrisentano. A incidência de edema periférico aumentou quando ambrisentano foi doseado em associação com tadalafil (frequência do acontecimento adverso de 45%), em comparação com a incidência de edema periférico quando ambrisentano e tadalafil foram administrados em monoterapia (38% e 28%, respetivamente). A ocorrência de edema periférico foi mais elevada durante o primeiro mês do tratamento inicial.

Mulheres com potencial para engravidar

O tratamento com Ambrisentano Mylan não pode ser iniciado em mulheres com potencial para engravidar exceto se o resultado de um teste de gravidez, antes do início do tratamento, for negativo e se estiver a ser praticado um método de contraceção seguro. Se existir alguma dúvida sobre qual o aconselhamento a dar a uma doente em particular relativamente à contraceção, deve ser considerada a consulta com um ginecologista. São recomendados testes de gravidez mensais durante o tratamento com ambrisentano (ver secções 4.3. e 4.6).

Doença veno-oclusiva pulmonar

Têm sido notificados casos de edema pulmonar com medicamentos vasodilatadores, como os AREs, quando utilizados em doentes com doença veno-oclusiva pulmonar. Consequentemente, se doentes com HAP desenvolverem edema pulmonar agudo quando tratados com ambrisentano, deve ser considerada a possibilidade de doença veno-oclusiva pulmonar.

Utilização concomitante com outros medicamentos

Os doentes a seguirem terapêutica com ambrisentano devem ser alvo de monitorização apertada ao iniciarem tratamento com rifampicina (ver secções 4.5 e 5.2).

Excipientes

Os comprimidos revestidos por película de Ambrisentano Mylan 10 mg contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase, ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Os comprimidos revestidos por película de Ambrisentano Mylan 10 mg contêm o corante azo Laca de alumínio de vermelho-allura AC (E129), o qual pode causar reações alérgicas.

Os comprimidos revestidos por película de Ambrisentano Mylan 10 mg contêm menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, são praticamente “isentos de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O ambrisentano não inibe ou induz as enzimas metabolizadoras de fármacos de fase I ou II em concentrações clinicamente relevantes nos estudos não clínicos *in vitro* e *in vivo*, sugerindo um baixo potencial do ambrisentano para alterar o perfil dos fármacos metabolizados por estas vias.

O potencial do ambrisentano para induzir a atividade CYP3A4 foi explorado em voluntários saudáveis com resultados que sugerem uma ausência de efeito indutor do ambrisentano na isoenzima CYP3A4.

Ciclosporina A

A coadministração em estado estacionário de ambrisentano e ciclosporina A resultou num aumento de 2 vezes da exposição do ambrisentano em voluntários saudáveis. Isto pode dever-se à inibição pela ciclosporina A dos transportadores e enzimas metabólicas envolvidas na farmacocinética do ambrisentano. Consequentemente, a dose de ambrisentano deve ser limitada a 5 mg uma vez por dia quando coadministrado com ciclosporina A (ver secção 4.2). Doses múltiplas de ambrisentano não tiveram efeito na exposição da ciclosporina A e não se justifica nenhum ajuste da dose da ciclosporina A.

Rifampicina

A coadministração de rifampicina (um inibidor do polipéptido transportador de aniões orgânicos [*Organic Anion Transporting Polypeptide* – OATP], um forte indutor do CYP3A e 2C19, um indutor de P-gp e das urino-difosfato-glucuronosiltransferases [UGTs]), foi associada com um aumento (aproximadamente 2 vezes) transitório da exposição ao ambrisentano após administração das doses iniciais em voluntários saudáveis. Contudo, ao dia 8, a administração de rifampicina no estado estacionário não teve efeitos clinicamente relevantes na exposição ao ambrisentano. Os doentes a seguirem terapêutica com ambrisentano devem ser alvo de monitorização apertada ao iniciarem tratamento com rifampicina (ver secções 4.4 e 5.2).

Inibidores da fosfodiesterase

A administração concomitante de ambrisentano com um inibidor da fosfodiesterase, quer o sildenafil ou o tadalafil (ambos substratos do CYP3A4) em voluntários saudáveis não afetou significativamente a farmacocinética do inibidor da fosfodiesterase ou do ambrisentano (ver secção 5.2).

Outros tratamentos dirigidos para a HAP

A eficácia e a segurança do ambrisentano quando coadministrado com outros tratamentos para a HAP (por exemplo prostanoides e estimuladores da guanilato ciclase solúvel) não foram especificamente estudadas em ensaios clínicos controlados em doentes com HAP (ver secção 5.1). Não são antecipadas interações fármaco-fármaco específicas com estimuladores da guanilato ciclase solúvel ou prostanoides com base na informação de biotransformação conhecida (ver secção 5.2). Contudo, não foram realizados estudos específicos de interações fármaco-fármaco com estas substâncias ativas. Por conseguinte, recomenda-se precaução no caso de coadministração.

Contracetivos orais

Num estudo clínico em voluntários saudáveis, a administração no estado estacionário de 10 mg de ambrisentano, uma vez por dia, não afetou significativamente a farmacocinética de dose única dos componentes etinilestradiol e noretindrona de um contracetivo oral combinado (ver secção 5.2). Com base neste estudo farmacocinético, não se espera que o ambrisentano afete significativamente a exposição a contracetivos à base de estrogénio ou progestogénio.

Varfarina

O ambrisentano não teve efeitos na farmacocinética do estado estacionário e na atividade anticoagulante da varfarina num estudo com voluntários saudáveis (ver secção 5.2). A varfarina também não teve efeitos clinicamente significativos na farmacocinética do ambrisentano. Adicionalmente, em doentes, o ambrisentano não teve efeito generalizado na dose semanal de anticoagulantes tipo-varfarina, tempo de protrombina (TP) e INR (Razão Normalizada Internacional).

Cetoconazol

A administração no estado estacionário de cetoconazol (um forte inibidor do CYP3A4) não resultou num aumento clinicamente significativo da exposição ao ambrisentano (ver secção 5.2).

Efeito do ambrisentano nos transportadores de xenobióticos

In vitro, o ambrisentano não tem efeito inibitório sobre os transportadores humanos em concentrações clínicas relevantes, incluindo glicoproteína-P (*P-glycoprotein* – Pgp), proteína resistente do cancro da mama (*breast cancer resistance protein* – BCRP), proteína relacionada de resistência múltipla 2 (*multi-drug resistance related protein 2* – MRP2), bomba exportadora de sais de biliar (*bile salt export pump* – BSEP), polipéptidos transportadores de aniões orgânicos (*organic anion transporting polypeptides* – OATP1B1 e OATP1B3) e polipéptido transportador sódio-taurocolato (*sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide* – NTCP).

O ambrisentano é um substrato para o efluxo mediado por Pgp.

Estudos *in vitro* no hepatócito do rato também demonstraram que o ambrisentano não induziu a proteína de expressão de Pgp, BSEP ou MRP2.

A administração de ambrisentano no estado estacionário em voluntários saudáveis não teve efeitos clínicos relevantes na farmacocinética de dose única da digoxina, um substrato para a Pgp (ver secção 5.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

O tratamento com ambrisentano não pode ser iniciado em mulheres com potencial para engravidar exceto se o resultado de um teste de gravidez, antes do início do tratamento, for negativo e se estiver a ser praticado um método de contraceção seguro. São recomendados testes de gravidez mensais durante o tratamento com ambrisentano.

Gravidez

O ambrisentano é contraindicado na gravidez (ver secção 4.3). Os estudos em animais demonstraram que o ambrisentano é teratogénico. Não existe experiência em seres humanos.

As mulheres a tomar ambrisentano têm de ser informadas do risco de dano fetal e deve ser iniciada uma terapêutica alternativa caso ocorra uma gravidez (ver secções 4.3, 4.4. e 5.3).

Amamentação

Desconhece-se se o ambrisentano é excretado no leite humano. A excreção de ambrisentano no leite não foi estudada em animais. Consequentemente, a amamentação está contraindicada em doentes a tomar ambrisentano (ver secção 4.3).

Fertilidade

O desenvolvimento de atrofia tubular testicular em animais macho foi associado à administração crónica dos AREs, incluindo o ambrisentano (ver secção 5.3). Apesar de não ter sido encontrada uma evidência clara de um efeito prejudicial da exposição a longo prazo de ambrisentano sobre a contagem de espermatozoides no estudo ARIES-E, a administração crónica de ambrisentano foi associada a alterações nos marcadores da espermatogénese. Foram observadas uma diminuição da concentração de inibina-B plasmática e um aumento da concentração plasmática de FSH (hormona foliculo-estimulante). Desconhece-se o efeito na fertilidade humana masculina mas não pode ser excluída a deterioração da

espermatogénese. A administração crónica de ambrisentano não foi associada a uma alteração na testosterona plasmática nos estudos clínicos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de ambrisentano sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados. O estado clínico do doente e o perfil de reações adversas de ambrisentano (tais como hipotensão, tonturas, astenia, fadiga) devem ter-se em atenção quando se considerar a capacidade do doente para realizar tarefas que requeiram aptidões de julgamento, motoras ou cognitivas (ver secção 4.8). Os doentes devem estar conscientes de como podem ser afetados pelo ambrisentano antes de conduzirem ou utilizarem máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de ambrisentano foi avaliada em monoterapia e/ou em terapêutica de associação em ensaios clínicos envolvendo mais de 1200 doentes com HAP (ver secção 5.1). As reações adversas identificadas a partir da 12ª semana através dos dados dos ensaios clínicos controlados com placebo são incluídas abaixo por classes de sistemas de órgãos e frequência.

A informação de estudos de maior duração não controlados por placebo (ARIES-E e AMBITION (em associação com tadalafil)) é também incluída abaixo. Não foram identificadas reações adversas previamente desconhecidas com o tratamento de longa duração ou para ambrisentano em terapêutica de associação com tadalafil. Com uma observação mais longa em estudos não controlados (média de observação de 79 semanas), o perfil de segurança foi similar ao observado nos estudos de curto termo. A informação da farmacovigilância de rotina é também apresentada.

As reações adversas mais frequentemente observadas com ambrisentano foram edema periférico, retenção de fluidos e dores de cabeça (incluindo dor nos seios frontais, enxaqueca). A dosagem mais alta (10 mg) foi associada com uma incidência superior destas reações adversas, e o edema periférico tendeu a ser mais grave nos doentes ≥ 65 anos de idade em ensaios clínicos de curta duração (ver secção 4.4).

Reações adversas listadas em formato tabelar

As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ até $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ até $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ até $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Para reações adversas relacionadas com a dose, a classe de frequência reflete a dose mais elevada de ambrisentano. As classes de frequência não têm em conta outros fatores incluindo variação da duração do estudo, condições preexistentes e características de base dos doentes. A classe de frequência das reações adversas atribuídas com base na experiência dos ensaios clínicos pode não refletir a frequência dos acontecimentos adversos que ocorrem durante a prática clínica normal. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

	Ambrisentano (ARIES-C e pós- comercialização)	Ambrisentano (AMBITION e ARIES-E)	Associação com tadalafil (AMBITION)
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>			
Anemia (hemoglobina diminuída, hematócrito diminuído)	Frequentes ¹	Muito frequentes	Muito frequentes

	Ambrisentano (ARIES-C e pós- comercialização)	Ambrisentano (AMBITION e ARIES-E)	Associação com tadalafil (AMBITION)
<i>Doenças do sistema imunitário</i>			
Reações de hipersensibilidade (por exemplo, angioedema, erupção cutânea, prurido)	Pouco frequentes	Frequentes	Frequentes
<i>Doenças do sistema nervoso</i>			
Cefaleia (incluindo cefaleia de sinusopatia, enxaqueca)	Muito frequentes ²	Muito frequentes	Muito frequentes
Tonturas	Frequentes ³	Muito frequentes	Muito frequentes
<i>Afeções oculares</i>			
Visão turva, insuficiência visual	Desconhecido ⁴	Frequentes	Frequentes
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>			
Zumbidos	NN	NN	Frequentes
Perda de audição repentina	NN	NN	Pouco frequentes
<i>Cardiopatias</i>			
Insuficiência cardíaca	Frequentes ⁵	Frequentes	Frequentes
Palpitação	Frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
<i>Vasculopatias</i>			
Hipotensão	Frequentes ³	Frequentes	Frequentes
Afrontamento	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Síncope	Pouco frequentes ³	Frequentes	Frequentes
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>			
Epistaxe	Frequentes ³	Frequentes	Frequentes
Dispneia	Frequentes ^{3,6}	Muito frequentes	Muito frequentes
Congestão respiratória superior (por exemplo nasal, sinusal), sinusite, nasofaringite, rinite	Frequentes ⁷		
Nasofaringite		Muito frequentes	Muito frequentes
Sinusite, rinite		Frequentes	Frequentes
Congestão nasal		Muito frequentes	Muito frequentes
<i>Doenças gastrointestinais</i>			
Náuseas, vômito, diarreia	Frequentes ³		
Náuseas		Muito frequentes	Muito frequentes
Vômito		Frequentes	Muito frequentes
Diarreia		Muito frequentes	Muito frequentes
Dor abdominal	Frequentes	Frequentes	Frequentes
Obstipação	Frequentes	Frequentes	Frequentes

	Ambrisentano (ARIES-C e pós- comercialização)	Ambrisentano (AMBITION e ARIES-E)	Associação com tadalafil (AMBITION)
<i>Afeções hepatobiliares</i>			
Lesão hepática (ver secção 4.4)	Pouco frequentes ^{3, 8}	NN	NN
Hepatite autoimune (ver secção 4.4)	Pouco frequentes ^{3, 8}	NN	NN
Transaminases hepáticas aumentadas	Frequentes ³	NN	NN
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>			
Erupção cutânea	NN	Frequentes ⁹	Frequentes ⁹
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>			
Edema periférico, retenção de líquidos	Muito frequentes	Muito frequentes	Muito frequentes
Dor/mal-estar torácico	Frequentes	Frequentes	Muito frequentes
Astenia	Frequentes ³	Frequentes	Frequentes
Fadiga	Frequentes ³	Muito frequentes	Muito frequentes

NN – não notificado

¹ Ver secção “*Descrição de reações adversas selecionadas*”.

² A frequência da dor de cabeça pareceu ser superior com 10 mg de ambrisentano.

³ Informação proveniente das atividades de farmacovigilância de rotina e frequências baseadas na experiência dos ensaios clínicos controlados por placebo.

⁴ Informação proveniente das atividades de farmacovigilância de rotina.

⁵ A maioria dos casos de insuficiência cardíaca notificados foi associada com a retenção de fluidos. Informação proveniente das atividades de farmacovigilância de rotina, frequências baseadas num modelo estatístico da informação dos ensaios clínicos controlados por placebo.

⁶ Foram notificados casos de agravamento da dispneia de etiologia desconhecida pouco tempo após o início da terapêutica com ambrisentano.

⁷ A incidência da congestão nasal foi relacionada com a dose durante a terapêutica com ambrisentano.

⁸ Foram notificados casos de hepatite autoimune, incluindo casos de exacerbação de hepatite autoimune, e lesão hepática durante a terapêutica com ambrisentano.

⁹ Erupção cutânea inclui erupção eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção papulosa e erupção pruriginosa.

Descrição de reações adversas selecionadas

Diminuição na hemoglobina

No período de pós-comercialização, foram notificados casos de anemia que requereram transfusão sanguínea (ver secção 4.4). A frequência da diminuição da hemoglobina (anemia) foi superior com 10 mg de ambrisentano. Ao longo dos estudos clínicos de Fase 3 controlados com placebo de 12 semanas, as concentrações médias de hemoglobina diminuíram nos doentes dos grupos de ambrisentano e foram detetadas tão cedo quanto a semana 4 (diminuição de 0,83 g/dl); as alterações médias a partir dos valores basais pareceram estabilizar ao longo das subsequentes 8 semanas. Um total de 17 doentes (6,5%) nos grupos de tratamento com ambrisentano apresentou diminuições na hemoglobina $\geq 15\%$ a partir dos valores basais, os quais caíram abaixo do limite inferior normal.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do **sistema nacional de notificação** mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência na administração de ambrisentano em doentes com HAP em doses diárias superiores a 10 mg. Em voluntários saudáveis, doses únicas de 50 e 100 mg (5 a 10 vezes a dose máxima recomendada) foram associadas a dores de cabeça, afrontamentos, tonturas, náuseas e congestão nasal.

Devido ao mecanismo de ação, uma sobredosagem de ambrisentano poderá potencialmente resultar em hipotensão (ver secção 5.3). Em caso de hipotensão pronunciada, pode ser necessário suporte cardiovascular ativo. Não está disponível antídoto específico.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Anti-hipertensores, outros anti-hipertensores, código ATC: C02KX02

Mecanismo de ação

O ambrisentano é um antagonista do recetor da endotelina (ARE), oralmente ativo, da classe do ácido propanoico, seletivo para o recetor da endotelina A (ET_A). A endotelina tem um papel significativo na fisiopatologia da HAP.

O ambrisentano é um potente (K_i 0,016 nM) e altamente seletivo antagonista ET_A (aproximadamente 4000 vezes mais seletivo para ET_A quando comparado ao ET_B).

O ambrisentano bloqueia o recetor da endotelina do subtipo ET_A, localizado predominantemente nas células do músculo vascular liso e nos miócitos cardíacos. Este facto previne a ativação mediada pela endotelina de sistemas mensageiros secundários que resultam em vasoconstrição e proliferação das células do músculo liso.

É previsível que a seletividade do ambrisentano para o recetor ET_A sobre o ET_B mantenha a produção dos vasodilatadores óxido nítrico e prostaciclina mediada pelo recetor ET_B.

Eficácia e segurança clínicas

Foram realizados dois estudos aleatorizados, duplamente cegos, multicêntricos, controlados com placebo, principais de fase 3 (ARIES-1 e 2). O estudo ARIES-1 incluiu 201 doentes e comparou 5 mg e 10 mg de ambrisentano com placebo. O estudo ARIES-2 incluiu 192 doentes e comparou 2,5 mg e 5 mg de ambrisentano com placebo. Em ambos os estudos, ambrisentano foi adicionado à terapêutica de suporte/retaguarda dos doentes, a qual poderia incluir uma combinação de digoxina, anticoagulantes, diuréticos, oxigénio e vasodilatadores (bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da ECA). Os doentes incluídos no estudo apresentavam HAP idiopática ou HAP associada a doença do tecido conjuntivo (PAH-DTC). A maioria dos doentes apresentava sintomas de Classe funcional II (38,4%) ou Classe III (55,0%) da OMS. Foram excluídos doentes com doença hepática preexistente (cirrose ou transaminases elevadas clinicamente significativas) e doentes a usar outra terapêutica direcionada para a HAP (por exemplo prostanoides). Os parâmetros hemodinâmicos não foram avaliados nestes estudos.

O objetivo primário definido para os estudos de Fase 3 foi a melhoria na capacidade de exercício avaliada pela alteração dos valores iniciais da distância percorrida numa caminhada de 6 minutos às 12 semanas. Em ambos os estudos, o tratamento com ambrisentano resultou numa melhoria significativa na distância percorrida numa caminhada de 6 minutos para cada dose de ambrisentano.

A melhoria média da distância percorrida numa caminhada de 6 minutos corrigida pelo placebo na semana 12 comparada com os valores iniciais foi de 30,6 m (IC 95%: 2,9 a 58,3; p=0,008) e 59,4 m (IC 95%: 29,6 a 89,3; p<0,001) para o grupo dos 5 mg, nos estudos ARIES-1 e 2 respetivamente. A

melhoria média da distância percorrida numa caminhada de 6 minutos corrigida pelo placebo na semana 12 no grupo dos 10 mg no estudo ARIES-1 foi de 51,4 m (IC 95%: 26,6 a 76,2; $p < 0,001$).

Foi realizada uma análise combinada pré-especificada dos estudos de Fase 3 (ARIES-C). A melhoria média na distância percorrida numa caminhada de 6 minutos corrigida pelo placebo foi de 44,6 m (IC 95%: 24,3 a 64,9 m; $p < 0,001$) para a dose de 5 mg, e 52,5 m (IC 95%: 28,8 a 76,2 m; $p < 0,001$) para a dose de 10 mg.

No estudo ARIES-2, ambrisentano (no grupo de dose combinada) atrasou significativamente o tempo para agravamento clínico da HAP comparado com placebo ($p < 0,001$), a razão de risco demonstrou uma redução de 80% (IC 95%: 47% a 92%). A medida incluiu: morte, transplante de pulmão, hospitalização por HAP, septostomia arterial, adição de outros agentes terapêuticos da HAP e critérios precoces de abandono. Foi observado um aumento estatisticamente significativo ($3,41 \pm 6,96$) para o grupo de dose combinada na escala física funcional da SF-36 Health Survey comparado com placebo ($-0,20 \pm 8,14$; $p = 0,005$). O tratamento com ambrisentano originou uma melhoria estatisticamente significativa no Índice de Dispneia de Borg (IDB) na semana 12 (corrigida pelo placebo IDB de $-1,1$ (IC 95%: $-1,8$ a $-0,4$; $p = 0,019$; grupo de dose combinada)).

Dados de longo prazo

Os doentes envolvidos nos estudos ARIES-1 e 2 foram selecionados para entrar num estudo aberto de extensão a longo prazo ARIES-E ($n = 383$). A exposição média combinada foi de aproximadamente 145 ± 80 semanas e exposição máxima foi de aproximadamente 295 semanas. Os principais objetivos primários deste estudo foram a incidência e a gravidade dos acontecimentos adversos associados com a exposição a longo prazo ao ambrisentano, incluindo as análises da função hepática séricas. Os resultados de segurança observados com a exposição a longo prazo ao ambrisentano neste estudo foram geralmente consistentes com os observados nos estudos controlados por placebo com a duração de 12 semanas.

A probabilidade observada de sobrevivência para os indivíduos a administrar ambrisentano (grupo de dose combinada de ambrisentano) aos 1, 2 e 3 anos foi de 93%, 85% e 79%, respetivamente.

Num estudo aberto (AMB222), o ambrisentano foi estudado em 36 doentes para avaliar a incidência do aumento das concentrações das transaminases séricas em doentes que tinham previamente descontinuado a terapêutica com outro ARE devido a anomalias nas transaminases. Durante uma média de 53 semanas de tratamento com ambrisentano, nenhum dos doentes envolvidos teve confirmação de valores séricos de ALT $> 3 \times$ ULN que requeresse descontinuação permanente do tratamento. Durante este período, em cinquenta por cento dos doentes, o ambrisentano foi aumentado de 5 mg para 10 mg.

A incidência cumulativa de anomalias das transaminases séricas $> 3 \times$ ULN em todos os estudos de Fase 2 e 3 (incluindo as respetivas extensões abertas) foi de 17 em 483 indivíduos ao longo de uma duração média de exposição de 79,5 semanas. Esta é uma taxa de incidência de 2,3 acontecimentos por 100 anos de exposição dos doentes ao ambrisentano. No estudo de extensão aberto a longo prazo ARIES-E, o risco ao ano 2 de desenvolver um aumento das transaminases séricas $> 3 \times$ ULN foi de 3,9% nos doentes tratados com ambrisentano.

Outra informação clínica

Foi observada uma melhoria nos parâmetros hemodinâmicos em doentes com HAP após 12 semanas ($n = 29$) num estudo de Fase 2 (AMB220). O tratamento com ambrisentano resultou num aumento do índice cardíaco médio, numa diminuição na pressão arterial pulmonar média, e numa diminuição na resistência pulmonar vascular média.

Foi notificada a diminuição da pressão sanguínea sistólica e diastólica com a terapêutica com ambrisentano. Nos ensaios clínicos controlados por placebo com a duração de 12 semanas, a redução média na pressão sanguínea sistólica e diastólica desde os valores basais até ao final do tratamento foi

de 3 mm Hg e 4,2 mm Hg, respetivamente. A diminuição média da pressão sanguínea sistólica e diastólica persistiu até 4 anos de tratamento com ambrisentano no estudo aberto a longo prazo ARIES-E.

Não foram observados efeitos clinicamente significativos na farmacocinética do ambrisentano ou do sildenafil durante o estudo de interação fármaco-fármaco em voluntários saudáveis, e a combinação foi bem tolerada. O número de doentes que receberam concomitantemente ambrisentano e sildenafil no estudo ARIES-E e AMB222 foi de 22 doentes (5,7%) e 17 doentes (47%), respetivamente. Não foram identificadas questões de segurança adicionais nestes doentes.

Eficácia clínica em associação com tadalafil

Um estudo de resultados de Fase 3, multicêntrico, duplamente cego, com comparador ativo, dirigido em função dos acontecimentos (AMB112565/AMBITION) foi realizado para avaliar a eficácia da associação inicial de ambrisentano e tadalafil *versus* a monoterapia com ambrisentano ou tadalafil isolados, no tratamento de 500 doentes com HAP não tratados previamente, com aleatorização 2:1:1, respetivamente. Não foi administrado a nenhum doente placebo isolado. A análise principal foi o grupo da associação *versus* o grupo em monoterapia agrupado. Foram também efetuadas comparações de suporte do grupo em terapêutica de associação *versus* os grupos em monoterapia individual. Os doentes com anemia significativa, retenção de líquidos ou doenças raras da retina foram excluídos de acordo com os critérios do investigador. Os doentes com valores de ALT e AST $> 2 \times$ ULN na linha basal foram também excluídos.

Na linha basal, 96% dos doentes não tinham sido previamente expostos a nenhum tratamento específico para a HAP e o tempo mediano desde o diagnóstico até à entrada no estudo foi de 22 dias. Os doentes iniciaram o tratamento com 5 mg de ambrisentano e 20 mg de tadalafil e foram titulados para 40 mg de tadalafil na semana 4 e para 10 mg de ambrisentano na semana 8, exceto quando ocorreram problemas de tolerabilidade. A duração mediana do tratamento duplamente cego para a terapêutica de associação foi superior a 1,5 anos.

O objetivo primário foi o tempo até à primeira ocorrência de um acontecimento de falha clínica, definida como:

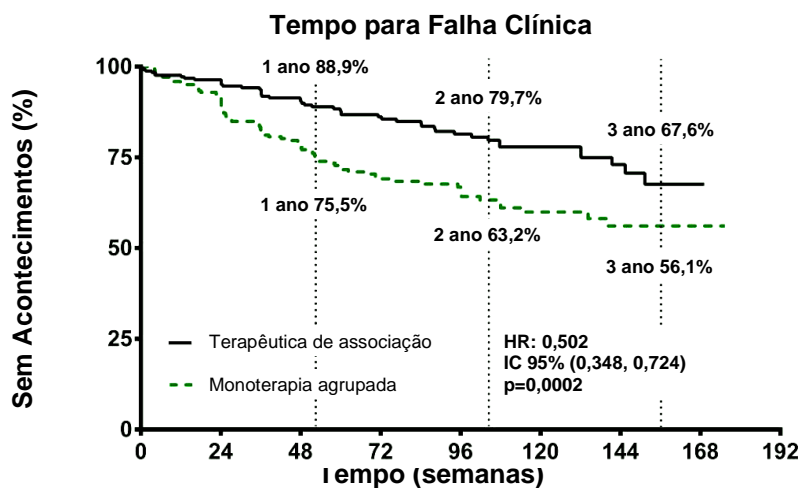
- morte, ou
- hospitalização por agravamento da HAP,
- progressão da doença,
- resposta clínica de longo prazo não satisfatória.

A média das idades de todos os doentes foi de 54 anos (SD 15; intervalo de 18 – 75 anos de idade). Na linha basal, os doentes estavam na Classe Funcional da OMS II (31%) e III (69%). A HAP idiopática ou hereditária foi a etiologia mais frequente na população do estudo (56%), seguida de HAP devida à doença do tecido conjuntivo (37%), HAP associada a fármacos e toxinas (3%), cardiopatia congénita simples corrigida (2%) e VIH (2%). Os doentes em Classe Funcional da OMS II e III apresentavam, na linha basal, uma distância percorrida numa caminhada de 6 minutos de 353 metros.

Objetivos relativos aos resultados

O tratamento com a terapêutica de associação resultou numa redução do risco de 50% (razão de risco [hazard ratio – HR] de 0,502; IC 95%: 0,348 a 0,724; $p=0,0002$) no objetivo composto de falha clínica até à consulta de avaliação final, comparativamente ao grupo em monoterapia agrupado [Figura 1 e Tabela 1]. O efeito do tratamento foi dirigido por uma redução em 63% das hospitalizações na terapêutica de associação, foi estabelecido cedo e foi sustentando. A eficácia da terapêutica de associação no objetivo primário foi consistente na comparação com a monoterapia individual e entre os subgrupos de idade, origem étnica, região geográfica, etiologia (HAPI/HAPH e HAP-DTC). O efeito foi significativo para os doentes em Classe Funcional II e em Classe Funcional III.

Figura 1



Número em risco:

Associação:	253	229	186	145	106	71	36	4
Monoterapia agrupada:	247	209	155	108	77	49	25	5

Tabela 1

	Ambrisentano + tadalafil (N=253)	Monoterapia agrupada (N=247)	Monoterapia com ambrisentano (N=126)	Monoterapia com tadalafil (N=121)
Tempo para o Primeiro Acontecimento de Falha Clínica (Adjudicado)				
Falha clínica, n° (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34)	34 (28)
Razão de risco (IC 95%)		0,502 (0,348; 0,724)	0,477 (0,314; 0,723)	0,528 (0,338; 0,827)
Valor de p, teste Log-rank		0,0002	0,0004	0,0045
Componente como Primeiro Acontecimento de Falha Clínica (Adjudicado)				
Morte (todas as causas)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2)	6 (5)
Hospitalização por agravamento da HAP	10 (4%)	30 (12%)	18 (14)	12 (10)
Progressão da doença	10 (4%)	16 (6%)	12 (10)	4 (3)
Resposta clínica de longo prazo não satisfatória	17 (7%)	23 (9%)	11 (9)	12 (10)
Tempo para Primeira Hospitalização por Agravamento da HAP (Adjudicado)				
Primeira hospitalização, n° (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Razão de risco (IC 95%)		0,372	0,323	0,442
Valor de p, teste Log-rank		0,0002	<0,0001	0,0124

Objetivos secundários

Foram analisados os objetivos secundários:

Tabela 2

Objetivos secundários (alteração desde a linha basal até à semana 24)	Ambrisentano + tadalafil	Monoterapia agrupada	Diferença e Intervalo de Confiança	Valor de p
NT-proBNP (% de redução)	-67,2	-50,4	% da diferença -33,8; IC 95%: -44,8; -20,7	p<0,0001
% de indivíduos que atingiram uma resposta clínica satisfatória à semana 24	39	29	<i>Odds ratio</i> 1,56; IC 95%: 1,05; 2,32	p=0,026
Distância percorrida numa caminhada de 6 minutos (metros, variação mediana)	49,0	23,8	22,75 m; IC 95%: 12,00; 33,50	p<0,0001

Fibrose Pulmonar Idiopática

Foi realizado um estudo com 492 doentes (ambrisentano N=329, placebo N=163) com fibrose pulmonar idiopática (FPI), 11% dos quais apresentavam hipertensão pulmonar secundária (Grupo 3 da OMS), que foi interrompido precocemente quando foi determinado que o objetivo primário de eficácia não poderia ser atingido (estudo ARTEMIS-IPF). Noventa casos (27%) de progressão da FPI (incluindo hospitalizações respiratórias) ou morte foram observados no grupo do ambrisentano, em comparação com 28 casos (17%) no grupo do placebo. Por conseguinte, o ambrisentano está contraindicado em doentes com FPI com ou sem hipertensão pulmonar secundária (ver secção 4.3).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O ambrisentano é rapidamente absorvido em humanos. Após administração oral, as concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) de ambrisentano ocorreram tipicamente cerca de 1,5 horas pós-dose, após administração tanto em jejum como com alimentos. A C_{max} e a área sob a curva da concentração plasmática \times tempo (AUC) aumentaram proporcionalmente à dose ao longo do intervalo de dose terapêutica. O estado estacionário é geralmente atingido após 4 dias de dose repetida.

Um estudo relativo ao efeito dos alimentos envolvendo a administração de ambrisentano a voluntários saudáveis em condições de jejum e após uma refeição rica em gordura indicou que a C_{max} foi diminuída em 12% enquanto a AUC permaneceu inalterada. Esta diminuição na concentração máxima não é clinicamente significativa, e portanto o ambrisentano pode ser administrado com ou sem alimentos.

Distribuição

O ambrisentano liga-se em grande medida às proteínas plasmáticas. A ligação às proteínas plasmáticas do ambrisentano *in vitro* foi, em média, 98,8% e independente da concentração ao longo do intervalo de 0,2 – 20 microgramas/ml.

O ambrisentano liga-se principalmente à albumina (96,5%) e em menor extensão à alfa₁-glicoproteína ácida.

A distribuição de ambrisentano para os glóbulos vermelhos é baixa, com uma razão média sangue: plasma de 0,57 e 0,61 em machos e fêmeas, respetivamente.

Biotransformação

O ambrisentano é um ARE não sulfonamídico (ácido propanoico).

O ambrisentano é glucuronizado através de várias isoenzimas UGT (UGT1A9S, UGT2B7S e UGT1A3S) para formar ambrisentano glucuronídeo (13%). O ambrisentano sofre também metabolismo oxidativo principalmente pelo CYP3A4 e em menor extensão pelo CYP3A5 e CYP2C19 para formar o 4-hidroximetil ambrisentano (21%) o qual é posteriormente glucuronizado a 4-hidroximetil ambrisentano glucuronídeo (5%). A afinidade de ligação do 4-hidroximetil ambrisentano ao recetor humano da endotelina é 65 vezes inferior à do ambrisentano. Portanto, pelas concentrações observadas no plasma (aproximadamente 4% em relação à molécula original de ambrisentano), não se espera que o 4-hidroximetil ambrisentano contribua para a atividade farmacológica do ambrisentano.

Informação *in vitro* indica que o ambrisentano a 300 µM resultou em menos de 50% de inibição de UGT1A1,

UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (até 30%) ou das enzimas do citocromo P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 (até 25%). *In vitro*, em concentrações clinicamente relevantes, o ambrisentano não apresenta um efeito inibidor sobre os transportadores humanos, incluindo Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 e NTCP. Adicionalmente, o ambrisentano não induziu as proteínas de expressão MRP2, Pgp ou BSEP em hepatócitos de ratos. Considerada em conjunto, a informação *in vitro* sugere que não será esperado que o ambrisentano, em concentrações clinicamente relevantes (C_{max} plasmática até 3,2 µM), tenha efeito sobre UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ou enzimas do citocromo P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 ou no transporte via BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3, ou NTCP.

Os efeitos do estado estacionário de ambrisentano (10 mg uma vez ao dia) na farmacocinética e farmacodinâmica de uma dose única de varfarina (25 mg), conforme medidos pelo tempo de protrombina (TP) e INR, foram investigados em 20 voluntários saudáveis. O ambrisentano não teve qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética ou farmacodinâmica da varfarina. De modo semelhante, a administração concomitante com varfarina não afetou a farmacocinética do ambrisentano (ver secção 4.5).

Os efeitos de uma administração durante 7 dias de sildenafil (20 mg três vezes por dia) na farmacocinética de uma dose única de ambrisentano, e os efeitos de uma administração durante 7 dias de ambrisentano (10 mg uma vez por dia) na farmacocinética de uma dose única de sildenafil foram investigados em 19 voluntários saudáveis. À exceção de um aumento de 13% na C_{max} de sildenafil após coadministração com ambrisentano, não se registaram outras alterações nos parâmetros farmacocinéticos do sildenafil, N-desmetil-sildenafil e ambrisentano. O ligeiro aumento na C_{max} de sildenafil não é considerado clinicamente relevante (ver secção 4.5).

Os efeitos da administração em estado estacionário de ambrisentano (10 mg uma vez por dia) na farmacocinética de uma dose única de tadalafil e os efeitos da administração em estado estacionário de tadalafil (40 mg uma vez por dia) na farmacocinética de uma dose única de ambrisentano foram estudados em 23 voluntários saudáveis. O ambrisentano não teve nenhum efeito clinicamente relevante

na farmacocinética do tadalafil. De forma similar, a administração concomitante com tadalafil não afetou a farmacocinética do ambrisentano (ver secção 4.5).

Os efeitos de doses repetidas de cetoconazol (400 mg uma vez ao dia) na farmacocinética de uma dose única de 10 mg de ambrisentano foram investigados em 16 voluntários saudáveis. As exposições ao ambrisentano, como expressas pelas medidas por $AUC_{(0-\infty)}$ e C_{max} , foram aumentadas em 35% e 20%, respetivamente. É pouco provável que esta alteração na exposição tenha alguma relevância clínica e portanto ambrisentano pode ser coadministrado com cetoconazole.

Os efeitos de doses repetidas de ciclosporina A (100 a 150 mg duas vezes por dia) na farmacocinética do estado estacionário de ambrisentano (5 mg uma vez por dia), e os efeitos de doses repetidas de ambrisentano (5 mg uma vez por dia) na farmacocinética do estado estacionário da ciclosporina A (100 a 150 mg duas vezes por dia) foram estudados em voluntários saudáveis. A C_{max} e a $AUC_{(0-\tau)}$ de ambrisentano aumentaram (48% e 121%, respetivamente) na presença de várias doses de ciclosporina A. Com base nestas alterações, a dose de ambrisentano deverá ser limitada a 5 mg uma vez por dia quando coadministrado com ciclosporina A (ver secção 4.2). Contudo, doses múltiplas de ambrisentano não tiveram efeito clinicamente relevante na exposição da ciclosporina A e não se justifica nenhum ajuste da dose da ciclosporina A.

Os efeitos da administração aguda e repetida de rifampicina (600 mg uma vez por dia) na farmacocinética do estado estacionário do ambrisentano (10 mg uma vez por dia) foram estudados em voluntários saudáveis. Após a administração das doses iniciais de rifampicina, foi observado um aumento transitório da $AUC_{(0-\tau)}$ do ambrisentano (121% e 116% após a primeira e segunda dose de rifampicina, respetivamente), presumivelmente devido a inibição da OATP mediada pela rifampicina. Contudo, não foi detetado qualquer efeito clinicamente significativo na exposição ao ambrisentano após o dia 8, após a administração de doses múltiplas de rifampicina. Os doentes a seguirem terapêutica com ambrisentano devem ser alvo de monitorização apertada ao iniciarem tratamento com rifampicina (ver secções 4.4 e 4.5).

Os efeitos de doses repetidas de ambrisentano (10 mg) na farmacocinética de uma dose única de digoxina foram estudados em 15 voluntários saudáveis. Doses múltiplas de ambrisentano resultaram em ligeiros aumentos na AUC_{0-last} da digoxina e depressões nas concentrações, e um aumento de 29% na C_{max} da digoxina. O aumento na exposição à digoxina observado na presença de doses múltiplas de ambrisentano não foi considerado clinicamente relevante, e não se justifica qualquer ajuste na dose de digoxina (ver secção 4.5).

Os efeitos da administração de ambrisentano durante 12 dias (10 mg uma vez por dia) na farmacocinética de uma dose única de contraceptivos orais contendo etinilestradiol (35 µg) e noretindrona (1 mg) foram estudados em voluntárias saudáveis. A C_{max} e a $AUC_{(0-\infty)}$ diminuíram ligeiramente para o etinilestradiol (8% e 4% respetivamente), e aumentaram ligeiramente para a noretindrona (13% e 14% respetivamente). Estas alterações na exposição do etinilestradiol e da noretindrona foram pequenas e não se espera que sejam clinicamente significativas (ver secção 4.5).

Eliminação

O ambrisentano e os seus metabolitos são eliminados principalmente na bÍlis após metabolização hepática e/ou extra-hepática. Aproximadamente 22% da dose administrada é recuperada na urina após administração oral, sendo que 3,3% é ambrisentano na forma inalterada. O tempo de semivida plasmática no ser humano varia de 13,6 a 16,5 horas.

Populações especiais

Com base nos resultados da análise farmacocinética de uma população de voluntários saudáveis e de doentes com HAP, a farmacocinética do ambrisentano não foi significativamente influenciada pelo sexo ou idade (ver secção 4.2).

Compromisso renal

O ambrisentano não sofre metabolismo renal significativo ou depuração renal (excreção). Numa análise farmacocinética populacional, a depuração da creatinina revelou ser uma covariante estatisticamente significativa que afetou a depuração oral do ambrisentano. A magnitude da diminuição na depuração oral é modesta (20 – 40%) em doentes com compromisso renal moderado e portanto é pouco provável que tenha alguma relevância clínica. No entanto, deve ter-se precaução em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.2).

Afeção hepática

As principais vias de metabolização de ambrisentano são a glucuronidação e oxidação com subsequente eliminação na bÍlis e, portanto, pode ser esperado que a afeção hepática aumente a exposição (C_{max} e AUC) ao ambrisentano. Numa análise farmacocinética populacional, foi demonstrado que a depuração oral se encontrava diminuída em função de níveis aumentados de bilirrubina. No entanto, a magnitude do efeito da bilirrubina é modesta (comparando com um doente típico com uma bilirrubina de 0,6 mg/dl, um doente com uma elevada bilirrubina de 4,5 mg/dl teria aproximadamente uma depuração oral do ambrisentano 30% inferior). A farmacocinética do ambrisentano em doentes com afeção hepática (com ou sem cirrose) não foi estudada. Assim sendo, ambrisentano não deve ser iniciado em doentes com afeção hepática grave ou elevadas transaminases hepáticas com significado clínico ($> 3 \times ULN$) (ver secções 4.3. e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Devido ao efeito farmacológico primário relacionado com a classe, uma grande dose única de ambrisentano (isto é, uma sobredosagem) pode baixar a pressão arterial e ter o potencial de causar hipotensão e sintomas relacionados com vasodilatação.

O ambrisentano não demonstrou ser inibidor do transporte do ácido biliar ou produzir hepatotoxicidade evidente.

Foram observadas inflamação e alterações no epitélio da cavidade nasal nos roedores após a administração crónica a exposições abaixo dos níveis terapêuticos em humanos. Nos cães, foram observadas respostas inflamatórias ligeiras após administração crónica de doses elevadas de ambrisentano, a exposições superiores a 20 vezes às observadas nos doentes.

Foi observada hiperplasia do osso nasal dos etmoides turbinados na cavidade nasal dos ratos tratados com ambrisentano, a níveis de exposição 3 vezes a AUC clínica. A hiperplasia do osso nasal não foi observada com ambrisentano em ratinhos ou cães. No rato, a hiperplasia do osso nasal turbinado é uma resposta reconhecida à inflamação nasal, com base na experiência com outros compostos.

O ambrisentano foi clastogénico quando testado em elevadas concentrações *in vitro* nas células de mamíferos. Não foi registada evidência para efeitos mutagénicos ou genotóxicos do ambrisentano em bactérias ou em dois estudos *in vivo* em roedores.

Não se verificou evidência de potencial carcinogénico no 2º ano dos estudos orais em ratos e ratinhos. Ocorreu um pequeno aumento de fibroadenomas mamários, um tumor benigno, em ratos macho apenas nas doses mais altas. A exposição sistémica ao ambrisentano nos ratos macho nesta dose (com base na AUC no estado estacionário) foi de 6 vezes a alcançada com a dose clínica de 10 mg/dia.

Foi observada atrofia testicular tubular, a qual foi associada ocasionalmente a aspermia, em estudos de toxicidade oral de dose repetida e estudos de fertilidade com ratos e ratinhos machos sem margem de segurança. As alterações testiculares não foram completamente recuperáveis na avaliação feita durante os períodos sem terapêutica. No entanto, não foram observadas alterações testiculares nos estudos em cães com duração até à 39 semana a uma exposição 35 vezes superior à registada nos humanos com base na AUC. Em ratos machos, não foram detetados efeitos do ambrisentano na motilidade espermática em todas as dosagens testadas (até 300 mg/kg/dia). Foi notada uma diminuição ligeira

(< 10%) na percentagem de espermatozoides morfológicamente normais com 300 mg/kg/dia mas não com 100 mg/kg/dia (> 9 vezes exposição clínica com 10 mg/dia). Desconhece-se o efeito do ambrisentano na fertilidade humana masculina.

O ambrisentano demonstrou ser teratogénico em ratos e coelhos. Foram observadas anomalias na mandíbula inferior, língua, e/ou palato em todas as doses testadas. Adicionalmente, estudos realizados em ratos demonstraram um aumento na incidência de defeitos do septo intraventricular, defeitos dos vasos do tronco, anomalias na tiroide e timo, ossificação do osso basiesfenóide e ocorrência da artéria umbilical localizada no lado esquerdo da bexiga em vez de no lado direito. A teratogenicidade é um efeito suspeito da classe dos AREs.

A administração de ambrisentano a ratos fêmea desde o final da gravidez até ao aleitamento causou acontecimentos adversos no comportamento materno, reduziu a sobrevivência das crias e causou compromisso da capacidade reprodutiva da descendência (com observação de pequenos testículos na necropsia), a uma exposição 3 vezes a AUC na dose humana máxima recomendada.

Em ratos juvenis administrou-se ambrisentano por via oral, uma vez por dia, durante os dias 7 a 26, 36 ou 62 após o nascimento, tendo ocorrido uma diminuição no peso cerebral (-3% a -8%) sem alterações morfológicas ou neurocomportamentais após serem observados sons respiratórios, apneia e hipoxia. Estes efeitos ocorreram com exposições de, aproximadamente, 1,8 a 7 vezes a exposição pediátrica humana a 10 mg (9 a 15 anos de idade), com base na AUC. A relevância clínica deste resultado para a população pediátrica não é totalmente compreendida.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose

Celulose microcristalina (E460i)

Croscarmelose sódica

Estearato de magnésio (E570)

Revestimento

Álcool polivinílico (parcialmente hidrolisado)

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol

Talco (E553b)

Laca de alumínio de vermelho-allura AC (E129)

Laca de alumínio de carmim de índigo (E132)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisteres de PVC/PVDC.

Embalagens com 30 comprimidos revestidos por película e blister de dose unitária de 30×1 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1368/003

EU/1/19/1368/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

ou

McDermott Laboratories t/a Gerard Laboratories,
35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road,
Dublin 13,
Irlanda

ou

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da AIM acordará o plano de distribuição com as Autoridades Nacionais Competentes antes do lançamento do medicamento em cada território e garantirá que todos os doentes que estejam a tomar Ambrisentano Mylan receberão o material educacional relevante.

- Cartão de memória do doente

O cartão de alerta do doente deverá incluir as seguintes mensagens

- Que Ambrisentano Mylan é teratogénico em animais
- Que as mulheres grávidas não podem tomar Ambrisentano Mylan
- Que as mulheres com potencial para engravidar têm de usar um método de contraceção seguro
- A necessidade de testes de gravidez mensais
- A necessidade de monitorização regular da função hepática, uma vez que Ambrisentano Mylan pode provocar lesão hepática.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ambrisentano Mylan 5 mg comprimidos revestidos por película
ambrisentano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 5 mg de ambrisentano

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e Laca de alumínio de vermelho-allura AC (E129). Ver folheto para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película
30×1 comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
69800 St. Priest
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ambrisentano Mylan 5 mg comprimidos revestidos por película

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ambrisentano Mylan 10 mg comprimidos revestidos por película

ambrisentano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 10 mg de ambrisentano

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e Laca de alumínio de vermelho-allura AC (E129). Ver folheto para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película

30×1 comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
69800 St. Priest
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ambrisentano Mylan 10 mg comprimidos revestidos por película

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ambrisentano Mylan 5 mg comprimidos revestidos por película

ambrisentano

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Mylan S.A.S

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ambrisentano Mylan 10 mg comprimidos revestidos por película

ambrisentano

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Mylan S.A.S

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Ambrisentano Mylan 5 mg comprimidos revestidos por película Ambrisentano Mylan 10 mg comprimidos revestidos por película

ambrisentano

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial, mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Ambrisentano Mylan e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Ambrisentano Mylan
3. Como tomar Ambrisentano Mylan
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Ambrisentano Mylan
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ambrisentano Mylan e para que é utilizado

Ambrisentano Mylan contém a substância ativa ambrisentano. Pertence ao grupo de medicamentos denominados outros anti-hipertensores (utilizados para tratar a pressão sanguínea elevada).

Este é usado para tratar a hipertensão arterial pulmonar (HAP) em adultos. A HAP é pressão sanguínea elevada nos vasos sanguíneos (as artérias pulmonares) que transportam o sangue do coração para os pulmões. Em pessoas com HAP, estas artérias ficam mais estreitas, pelo que o coração tem de trabalhar mais para bombear o sangue através delas. Isto faz com que as pessoas se sintam cansadas, com tonturas e falta de ar.

Ambrisentano Mylan alarga as artérias pulmonares, tornando mais fácil para o coração bombear o sangue através delas.

Isto reduz a pressão arterial e alivia os sintomas.

Ambrisentano Mylan pode também ser utilizado em associação com outros medicamentos utilizados para tratar a HAP.

2. O que precisa de saber antes de tomar Ambrisentano Mylan

Não tome Ambrisentano Mylan:

- se tem **alergia** ao ambrisentano ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- **se está grávida**, se está a **planear engravidar**, ou se **puder ficar grávida** por não estar a usar um método de controlo da natalidade seguro (contraceção). Por favor leia a informação na secção ‘Gravidez’
- se estiver a **amamentar**. Por favor leia a informação na secção ‘Amamentação’

- se tiver **doença do fígado**. Fale com o seu médico, que decidirá se este medicamento é adequado para si
- se tiver **cicatrices nos pulmões**, de causa desconhecida (fibrose pulmonar idiopática).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento, se tiver:

- problemas no fígado
- anemia (um reduzido número de glóbulos vermelhos)
- mãos, tornozelos ou pés inchados devido a retenção de fluidos (*edema periférico*)
- uma doença nos pulmões em que as veias dos pulmões estão bloqueadas (*doença veno-oclusiva pulmonar*).

O seu médico irá decidir se Ambrisentano Mylan é adequado para si.

Irá necessitar de análises ao sangue regulares

Antes de começar a tomar Ambrisentano Mylan, e em intervalos regulares enquanto estiver a tomá-lo, o seu médico irá realizar-lhe análises ao sangue para verificar:

- se tem anemia
- se o seu fígado está a trabalhar bem.

→ É importante que faça estas análises ao sangue regularmente durante o período em que estiver a tomar Ambrisentano Mylan.

Sinais de que o seu fígado pode não estar a trabalhar bem incluem:

- perda de apetite
- sensação de má disposição (náuseas)
- estar mal disposto (vómitos)
- temperatura elevada (febre)
- dor no seu estômago (abdómen)
- amarelecimento da sua pele ou da cor branca dos seus olhos (icterícia)
- urina de cor escura
- comichão na pele.

Se notar qualquer um destes sinais:

→ **Informe o seu médico imediatamente.**

Crianças e adolescentes

Ambrisentano Mylan não está recomendado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos uma vez que não é conhecida a segurança e a eficácia neste grupo etário.

Outros medicamentos e Ambrisentano Mylan

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

O seu médico poderá necessitar de ajustar a sua dose de Ambrisentano Mylan se começar a tomar ciclosporina A (um medicamento usado após transplantes ou para tratamento da psoríase).

Se estiver a tomar rifampicina (um antibiótico utilizado para tratar infeções graves), o seu médico irá monitorizá-lo(a) quando começar a tomar Ambrisentano Mylan.

Se estiver a tomar outros medicamentos utilizados para tratar a HAP (por exemplo, iloprost, epoprostenol, sildenafil), o seu médico poderá ter necessidade de o(a) monitorizar.

→ **Informe o seu médico ou farmacêutico** se estiver a tomar algum destes medicamentos.

Gravidez

Ambrisentano Mylan pode ser prejudicial para os bebés se estes forem concebidos antes, durante ou logo após o tratamento.

→ **Se for possível que possa ficar grávida, use um método de controlo da natalidade seguro** (contraceção) enquanto estiver a tomar Ambrisentano Mylan. Fale com o seu médico acerca disto.

→ **Não tome Ambrisentano Mylan se estiver grávida ou a planear engravidar.**

→ **Se engravidar ou pensar que pode estar grávida** enquanto estiver a tomar Ambrisentano Mylan, fale com o seu médico imediatamente.

Se for uma mulher com possibilidade de engravidar, o seu médico irá pedir-lhe que faça um teste de gravidez antes de começar a tomar Ambrisentano Mylan e regularmente enquanto estiver a tomar este medicamento.

Amamentação

Desconhece-se se Ambrisentano Mylan passa para o leite materno.

→ **Não amamente enquanto estiver a tomar** Ambrisentano Mylan. Fale com o seu médico acerca disto.

Fertilidade

Se for um homem e estiver a tomar Ambrisentano Mylan, é possível que Ambrisentano Mylan possa diminuir a sua contagem de esperma. Fale com o seu médico se tiver alguma questão ou preocupações relativamente a isto.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Ambrisentano Mylan pode causar efeitos secundários, tais como diminuição da pressão sanguínea, tonturas, cansaço (ver secção 4) que podem afetar a sua capacidade para conduzir ou utilizar máquinas. Os sintomas da sua condição podem também torná-lo(a) menos apto(a) para conduzir ou utilizar máquinas.

→ **Não conduza nem utilize máquinas se não se estiver a sentir bem.**

Os comprimidos de Ambrisentano Mylan contêm lactose e vermelho-allura (E129)

Os comprimidos de Ambrisentano Mylan contêm pequenas quantidades de um açúcar chamado lactose. Se o seu médico lhe disse que tem intolerância a algum açúcar:

→ **Contacte o seu médico** antes de tomar este medicamento.

Os comprimidos de Ambrisentano Mylan contêm um corante chamado Laca de alumínio de vermelho-allura AC (E129), o qual pode causar reações alérgicas.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Ambrisentano Mylan

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Qual a quantidade de Ambrisentano Mylan a tomar

A dose habitual de Ambrisentano Mylan é de um comprimido de 5 mg, uma vez por dia. O seu médico pode decidir aumentar a sua dose para 10 mg, uma vez por dia.

Se tomar ciclosporina A, não tome mais do que um comprimido de 5 mg de Ambrisentano Mylan, uma vez por dia.

Como tomar Ambrisentano Mylan

É melhor tomar o seu comprimido todos os dias à mesma hora. Engula o comprimido inteiro, com um copo de água, não divida, esmague ou mastigue o comprimido. Ambrisentano Mylan pode ser tomado com ou sem alimentos.

Se tomar mais Ambrisentano Mylan do que deveria

Se tomar muitos comprimidos, pode ficar mais suscetível a ter efeitos secundários, tais como dores de cabeça, afrontamentos, tonturas, náuseas (sensação de má disposição) ou diminuição da pressão sanguínea que pode causar a sensação de cabeça leve.

→ **Peça aconselhamento ao seu médico ou farmacêutico**, se tomou mais comprimidos do que o que lhe foi prescrito.

Caso se tenha esquecido de tomar Ambrisentano Mylan

Se se esquecer de tomar uma dose de Ambrisentano Mylan, tome o comprimido assim que se lembrar e depois continue como anteriormente.

→ **Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.**

Não pare de tomar Ambrisentano Mylan sem o conselho do seu médico

Ambrisentano Mylan é um tratamento que irá necessitar de continuar a tomar para controlar a sua HAP.

→ **Não pare de tomar Ambrisentano Mylan a não ser que tenha acordado parar o tratamento com o seu médico.**

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Condições que necessita e o seu médico necessita de estarem atentos:

Reações alérgicas

Este é um efeito secundário frequente que pode afetar **até um em 10** indivíduos. Pode notar uma erupção cutânea ou comichão e inchaço (normalmente na face, lábios, língua ou garganta), o que pode causar dificuldade em respirar ou em engolir.

Inchaço (edema), especialmente dos tornozelos e pés

Este é um efeito secundário muito frequente que pode afetar **mais de um em 10** indivíduos.

Insuficiência cardíaca

Esta é devida ao coração não bombear sangue suficiente, o que causa falta de ar, cansaço extremo e inchaço dos tornozelos e pernas. Este é um efeito secundário frequente que pode afetar **até um em 10** indivíduos.

Anemia (um reduzido número de glóbulos vermelhos)

Esta é uma doença do sangue que pode causar cansaço, fraqueza, falta de ar e sensação de mal-estar geral. Por vezes requer uma transfusão sanguínea. Este é um efeito secundário muito frequente que pode afetar **mais de um em 10** indivíduos.

Hipotensão (pressão sanguínea baixa)

Esta pode causar a sensação de cabeça leve. Este é um efeito secundário frequente que pode afetar **até um em 10** indivíduos.

→ **Informe o seu médico imediatamente** se notar estes efeitos ou se estes surgirem subitamente após tomar Ambrisentano Mylan.

É importante que faça análises ao sangue regularmente, para verificar se tem anemia e se o seu fígado está a trabalhar bem. **Certifique-se de que leu também a informação na secção 2**, incluída nos títulos 'Irá necessitar de análises ao sangue regulares' e 'Sinais de que o seu fígado pode não estar a trabalhar bem'.

Outros efeitos secundários incluem

Efeitos secundários muito frequentes:

- dores de cabeça
- tonturas
- palpitações (batimentos cardíacos rápidos ou irregulares)
- agravamento da falta de ar pouco tempo após iniciar Ambrisentano Mylan
- corrimento nasal ou nariz entupido, congestão ou dor nos seios nasais
- sensação de má disposição (náuseas)
- diarreia
- sensação de cansaço

Em associação com tadalafil (outro medicamento para HAP) Para além dos acima mencionados:

- afrontamentos (vermelhidão da pele)
- estar mal disposto (vómitos)
- dor/desconforto no peito

Efeitos secundários frequentes:

- visão turva ou outras alterações da visão
- desmaio
- resultados anormais das análises sanguíneas para a função hepática
- corrimento nasal
- obstipação
- dor no seu estômago (abdômen)
- dor ou desconforto no peito
- afrontamentos (vermelhidão da pele)
- estar mal disposto (vômitos)
- sensação de fraqueza
- hemorragia nasal
- erupção cutânea

Em associação com tadalafil

Para além dos acima mencionados, exceto resultados anormais das análises sanguíneas para a função hepática:

- zumbidos nos ouvidos apenas no tratamento de combinação

Efeitos secundários pouco frequentes:

- lesão no fígado
- inflamação do fígado causada pelas defesas do próprio corpo (*hepatite autoimune*)

Em associação com tadalafil

- perda de audição repentina.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ambrisentano Mylan

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após EXP.

O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ambrisentano Mylan

A substância ativa é o ambrisentano.

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg ou 10 mg.

Os outros componentes são lactose (ver secção 2, “Ambrisentano Mylan contém lactose”), celulose microcristalina (E460i), croscarmelose sódica, estearato de magnésio (E570), álcool polivinílico parcialmente hidrolisado, dióxido de titânio (E171), macrogol/PEG, talco (E553b), vermelho-allura (E129) (ver secção 2, “Ambrisentano Mylan contém vermelho-allura (E129)”), carmim de índigo (E132).

Qual o aspeto de Ambrisentano Mylan e conteúdo da embalagem

O comprimido revestido por película (comprimido) de Ambrisentano Mylan 5 mg é cor-de-rosa, redondo, biconvexo com a gravação “M” numa das faces e “AN” na outra face.

O comprimido revestido por película (comprimido) de Ambrisentano Mylan 10 mg é cor-de-rosa, em forma de cápsula com a gravação “M” numa das faces e “AN1” na outra face.

Ambrisentano Mylan é fornecido sob a forma de comprimidos revestidos por película de 5 mg e 10 mg em embalagens com 30 comprimidos e embalagens blister de dose unitária de 30×1 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

McDermott Laboratories t/a Gerard Laboratories, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Irlanda

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Danmark

BGP Products ApS
Tlf: + 45 28116932

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

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

France

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 Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.
Τηλ: + 357 99403969

Latvija

BGP Products SIA
Tel: +371 676 055 80

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

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

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Este folheto foi revisto pela última vez em.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.