

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOLIBRIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(AMBRISENTÁN)**

AMBRISENTÁN

NOMBRE DEL PRODUCTO

Volibris comprimidos recubiertos 10 mg.

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de Ambrisentán.

EXCIPIENTES

incluir listado cualitativo de excipientes según la fórmula aprobada en la resolución de registro sanitario.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Volibris está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar (HAP) clasificados como clase funcional II y III de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para mejorar su capacidad para realizar ejercicio. Se ha demostrado la eficacia de este medicamento en HAP idiopática (HAPI) y en HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo.

Volibris en combinación con tadalafil para reducir el riesgo de falla clínica (muerte, hospitalización por HAP, progresión de la enfermedad y respuesta clínica no satisfactoria) y para aumentar la respuesta clínica satisfactoria y la habilidad para realizar ejercicios.

POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

General

Ambrisentán es para uso oral y puede ser administrado con o sin alimento. El tratamiento deberá ser iniciado únicamente por un médico experto en el tratamiento de la HAP.

Dosis recomendada en adultos

Ambrisentán como agente único

El tratamiento de Ambrisentán debe ser iniciado con una dosis diaria de 5 mg.

En pacientes con síntomas clase III, se ha observado que 10 mg de Ambrisentán aportan una eficacia adicional, sin embargo también se ha observado un aumento en los casos de edema periférico. Los pacientes con HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo pueden requerir 10 mg de Ambrisentán para obtener una eficacia óptima.

Considerar incrementar la dosis diaria a 10 mg, previa confirmación de que la dosis de 5 mg es tolerada.

Ambrisentán utilizado con tadalafil

Cuando se utiliza en combinación con tadalafil, la dosis de Ambrisentán debe ajustarse a 10 mg una vez al día.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOLIBRIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(AMBRISENTÁN)

Uso con ciclosporina A

Cuando se coadministra con ciclosporina A, la dosis de Ambrisentán debe limitarse a 5 mg administrados una vez al día y el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado (véase *Interacción con Otros Productos Medicinales y Otras Formas de Interacción; Propiedades Farmacocinéticas, Metabolismo*).

Dosis recomendada en adolescentes y pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia de Ambrisentán no se ha establecido en pacientes menores de 18 años de edad, y por lo tanto el uso de Ambrisentán en estos pacientes no es recomendado.

Instrucciones de dosis en poblaciones especiales**Ancianos**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años en adelante (véase *Farmacocinéticas en Poblaciones Especiales*).

Insuficiencia Renal

El metabolismo y excreción renal de Ambrisentán son mínimos, por lo que es improbable que se requiera ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia Hepática

Ambrisentán no ha sido estudiado en sujetos con insuficiencia hepática severa o con elevación clínicamente significativa de las transaminasas hepáticas, sin embargo, se espera que el daño hepático aumente la exposición (C_{max} y AUC) a Ambrisentán, ya que sus principales vías de metabolismo son glucuronidación y, en menor medida, oxidación, con eliminación subsecuente en la bilis. Por lo tanto, no se recomienda Ambrisentán en esta población de pacientes (véase *Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para Uso y Farmacocinética en Poblaciones Especiales*).

CONTRAINDICACIONES

Ambrisentán está contraindicado en mujeres embarazadas o en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo fiable (*consultar Embarazo y Lactancia*).

Lactancia

Insuficiencia hepática grave

Valores basales de aminotransferasas $>3 \times \text{ULN}$

Fibrosis pulmonar idiopática con o sin hipertensión pulmonar secundaria

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus componentes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOLIBRIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(AMBRISENTÁN)

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES ESPECIALES PARA USO

Endotelinas (ARE) (consultar Propiedades Farmacodinámicas). Se recomienda supervisar las pruebas de función hepática como según criterio clínico. Si las aminotransferasas (alanina aminotransferasa, ALT o aspartato aminotransferasa, AST) son mayores que 3 veces el límite superior normal, no se recomienda el inicio de ambrisentán.

Los pacientes con insuficiencia cardiaca derecha clínicamente significativa, enfermedad hepática preexistente, elevaciones previas de aminotransferasas debido a medicamentos o que estén tomando concurrentemente medicamentos que se sabe elevan las aminotransferasas pueden incrementar el riesgo de desarrollar elevación de aminotransferasas con ambrisentán. La supervisión de aminotransferasas deberá tener lugar según criterio clínico.

Se sabe que puede ocurrir daño hepático y hepatitis autoinmune en pacientes con HAP y frecuentemente se encuentran autoanticuerpos en IHAP (HAP Idiopática). Se han reportado casos consistentes con hepatitis autoinmune, incluyendo la posible exacerbación de hepatitis autoinmune subyacente o daño hepático, en pacientes en tratamiento con ambrisentán, aunque aún no está clara la contribución de ambrisentán en esos eventos.

Por lo tanto, se debe observar clínicamente a los pacientes para la detección de signos de daño hepático y se debe tener precaución cuando se use ambrisentán solo o concomitantemente con otros medicamentos que se sepa están asociados a daño

Daño Hepático

Se han observado elevaciones de las enzimas hepáticas con Antagonistas del Receptor de Endotelinas (ARE) (consultar Propiedades Farmacodinámicas). Se recomienda supervisar las pruebas de función hepática como según criterio clínico. Si las aminotransferasas (alanina aminotransferasa, ALT o aspartato aminotransferasa, AST) son mayores que 3 veces el límite superior normal, no se recomienda el inicio de ambrisentán.

Los pacientes con insuficiencia cardiaca derecha clínicamente significativa, enfermedad hepática preexistente, elevaciones previas de aminotransferasas debido a medicamentos o que estén tomando concurrentemente medicamentos que se sabe elevan las aminotransferasas pueden incrementar el riesgo de desarrollar elevación de aminotransferasas con ambrisentán. La supervisión de aminotransferasas deberá tener lugar según criterio clínico.

Se sabe que puede ocurrir daño hepático y hepatitis autoinmune en pacientes con HAP y frecuentemente se encuentran autoanticuerpos en IHAP (HAP Idiopática). Se han reportado casos consistentes con hepatitis autoinmune, incluyendo la posible exacerbación de hepatitis autoinmune subyacente o daño hepático, en pacientes en tratamiento con ambrisentán, aunque aún no está clara la contribución de ambrisentán en esos eventos.

Por lo tanto, se debe observar clínicamente a los pacientes para la detección de signos de daño hepático y se debe tener precaución cuando se use ambrisentán solo o concomitantemente con otros medicamentos que se sepa están asociados a daño debido a que no se sabe si hay un efecto aditivo de ambrisentán con esos agentes. Debe optimizarse el manejo de la hepatitis autoinmune en pacientes con PAH previo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOLIBRIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(AMBRISENTÁN)

al inicio y durante el tratamiento con ambrisentán. Se debe discontinuar ambrisentán si los pacientes desarrollan signos o síntomas de hepatitis, o sufren exacerbación de hepatitis autoinmune existente.

Otras ARE se han asociado con las elevaciones aminotransferasa (AST, ALT), hepatotoxicidad, y casos de insuficiencia hepática (véase Efectos no deseados). En pacientes que desarrollan insuficiencia hepática después del inicio de ambrisentán se deberá investigar completamente la causa de la lesión hepática. Suspenda ambrisentán si las elevaciones de aminotransferasas hepáticas son >5x ULN o si las elevaciones están acompañadas de bilirrubina >2x ULN, o en presencia de signos y síntomas de disfunción hepática y han sido descartadas otras causas'

Si el paciente desarrolla elevaciones de aminotransferasa clínicamente significativas o si las elevaciones de éstas están acompañadas por signos o síntomas de daño hepático (por ejemplo, ictericia), la terapia con Ambrisentán deberá ser discontinuada.

En pacientes sin síntomas clínicos de daño hepático o de ictericia debe ser considerado el reinicio de Ambrisentán después de la resolución de las anomalías de enzimas hepáticas. Se recomienda el consejo de un hepatólogo.

Cambios Hematológicos

Se han observado reducciones en la concentración de hemoglobina y en el hematocrito con AREs, incluyendo Ambrisentán, y ha habido casos en donde esto ha resultado en anemia, requiriendo en algunas oportunidades transfusión. Se observaron disminuciones de hemoglobina y hematocrito en los estudios clínicos dentro de las primeras semanas de terapia y generalmente se estabilizaron posteriormente. La disminución promedio en hemoglobina desde la línea basal hasta el final del tratamiento fue de 0,8 g/dl para pacientes que recibieron Ambrisentán en los estudios controlados con placebo de 12 semanas. Las disminuciones promedio a partir de la basal (rango 0,9 a 1,2 g/dL) en las concentraciones de hemoglobina persistieron durante los 4 años de tratamiento con Ambrisentán en la extensión a largo plazo de los estudios clínicos piloto Fase 3.

Se recomienda que se mida la hemoglobina y/o hematocrito antes del inicio de tratamiento con Ambrisentán, de nuevo 1 mes después y posteriormente de forma periódica. El inicio de la terapia con Ambrisentán no se recomienda en pacientes con anemia clínicamente significativa. En caso de que se observe una disminución clínicamente significativa en la hemoglobina durante la terapia y se hayan excluido otras causas, deberá considerarse la discontinuación de Ambrisentán.

Retención de Líquidos

Se ha observado edema periférico con AREs, incluyendo Ambrisentán. El edema periférico puede ser también una consecuencia clínica de HAP. La mayoría de los casos de edema periférico en estudios clínicos con Ambrisentán fueron de leves a moderados.

Se han recibido reportes post-comercialización de retención de líquidos ocurridos dentro de unas semanas después de comenzar tratamiento con Ambrisentán, y en algunos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOLIBRIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(AMBRISENTÁN)

casos, han requerido el uso de un diurético o de hospitalización para manejo de fluidos o descompensación de una insuficiencia cardíaca. Si los pacientes tienen sobrecarga de líquidos pre-existente, esto deberá ser manejado de manera clínicamente apropiada antes de comenzar tratamiento con Ambrisentán.

Si durante la terapia con Ambrisentán se desarrolla retención de líquidos clínicamente significativa, con o sin aumento de peso asociado, deberán tomarse nuevas evaluaciones para determinar la causa, tales como insuficiencia cardíaca subyacente o el uso de Ambrisentán, y la posible necesidad de tratar específicamente la causa o discontinuación de terapia con Ambrisentán.

Enfermedad Pulmonar Venoclusiva

Si los pacientes desarrollan edema pulmonar agudo durante el inicio de la terapia con agentes vasodilatadores, como algún antagonista de los receptores endoteliales, se deberá considerar la posibilidad de que desarrollen enfermedad pulmonar venoclusiva.

Falta de beneficio en Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI)

Ambrisentán no está aprobado para el tratamiento de la FPI, y está contraindicado en aquellos pacientes, con o sin hipertensión arterial pulmonar secundaria (*Véase Estudios clínicos/Eficacia*).

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Ambrisentán está contraindicado en el embarazo (*consultar Contraindicaciones*).

Estudios en animales, ratas y conejos han demostrado que Ambrisentán es teratogénico (*consultar Información No Clínica*). La teratogenicidad es un efecto de clase de los AREs.

Las mujeres con potencial reproductivo deberán ser advertidas del riesgo de daño fetal si se toma Ambrisentán durante el embarazo. Debe descartarse el embarazo antes del inicio del tratamiento con Ambrisentán y prevenirse posteriormente con métodos anticonceptivos confiables. Se recomienda realizar test de embarazo durante el tratamiento con Ambrisentán como se indique clínicamente. En caso de embarazo o sospecha del mismo, las mujeres con potencial reproductivo deben ser aconsejadas para que contacten inmediatamente a su médico (*consultar Contraindicaciones, Información No Clínica*).

Lactancia

No se sabe si Ambrisentán se excreta en la leche materna. Ambrisentán no se recomienda para madres que estén en período de lactancia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOLIBRIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(AMBRISENTÁN)

Fertilidad

El desarrollo de atrofia tubular testicular en animales macho ha sido vinculado a la administración crónica de AREs, incluyendo Ambrisentán (*consultar Información no Clínica*). El efecto sobre la fertilidad humana masculina no se conoce.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y EL MANEJO DE MÁQUINAS

No ha habido estudios que investiguen el efecto de Ambrisentán sobre la capacidad para conducir y la habilidad para operar maquinaria. Un efecto perjudicial en dichas actividades no es esperable en base al perfil de seguridad conocido.

INTERACCIÓN CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Ambrisentán se metaboliza principalmente por glucuronidación y en menor medida por metabolismo oxidativo, fundamentalmente por CYP3A y en menor medida por CYP2C19.

Estudios no clínicos muestran que Ambrisentán a una concentración clínicamente relevante, no inhibe ni induce las enzimas metabolizadoras de fase I y II, sugiriendo un bajo potencial para alterar el perfil de los fármacos metabolizados por estas vías.

El potencial de Ambrisentán para inducir actividad CYP3A4 fue explorado en voluntarios sanos, con resultados que sugieren una falta de efecto inductivo de Ambrisentán en la isoenzima CYP3A4.

La coadministración de Ambrisentán y ciclosporina A (un inhibidor de la P-glucoproteína [P-gp] y un polipéptido transportador de aniones orgánicos [OATP]) en estado estacionario produjo un incremento de dos veces en el nivel de exposición a Ambrisentán en voluntarios sanos. Por lo tanto, la dosis de Ambrisentán debe limitarse a 5 mg una vez al día, cuando se coadministre con ciclosporina A (*véase Posología y Método de Administración*). No se observó ningún efecto clínicamente relevante del Ambrisentán en el nivel de exposición a la ciclosporina A (*véanse Propiedades Farmacocinéticas, Metabolismo*).

La administración en estado estacionario de ketoconazol (un inhibidor fuerte de CYP3A4) no resultó en incremento clínicamente significativo en la exposición a Ambrisentán (*véase Propiedades Farmacocinéticas, Metabolismo*).

La coadministración de rifampicina (un inhibidor de la OATP, un potente inductor de la CYP3A y 2C19, y un inductor de la P-gp y las uridino-difosfo-glucuronosiltransferasas [UGTs]) se asoció con un incremento transitorio (de aproximadamente 2 veces) en el nivel de exposición a Ambrisentán, después de la administración de dosis iniciales en voluntarios sanos. Sin embargo, hacia el día 7 la administración de rifampicina en estado estacionario no tuvo efectos clínicamente relevantes en el grado de exposición

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOLIBRIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(AMBRISENTÁN)

a Ambrisentán. No se requiere ajustar la dosis de Ambrisentán cuando éste se coadministra con rifampicina (véase *Propiedades Farmacocinéticas, Metabolismo*).

Los pacientes tratados con Ambrisentán deben ser estrechamente vigilados al comenzar el tratamiento con rifampicina.

La coadministración de Ambrisentán con 100 mg de ritonavir una vez al día (un inhibidor de CYP3A, P-gp, y OATP) en voluntarios sanos no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética de Ambrisentán o ritonavir (ver *Propiedades farmacocinéticas, Metabolismo*).

La coadministración de tacrolimus (un sustrato de CYP3A y P-gp, y semejante a un inhibidor de UGTs) en voluntarios sanos no tuvo efecto en la farmacocinética de Ambrisentán (ver *Propiedades farmacocinéticas, Metabolismo*).

La coadministración de Ambrisentán con micofenolato de mofetilo (MMF), el cual es primariamente metabolizado por glucuronización por las mismas enzimas UGT que Ambrisentán, no tuvo efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de Ambrisentán o MMF en voluntarios sanos (ver *Propiedades farmacocinéticas, Metabolismo*).

En los estudios clínicos de pacientes con HAP, la coadministración de Ambrisentán y omeprazol (un inhibidor de CYP2C19) no afectó significativamente la farmacocinética de Ambrisentán.

La coadministración de Ambrisentán con un inhibidor de fosfodiesterasa, ya sea sildenafil o tadalafil (ambos sustratos de CYP3A4) en voluntarios sanos, no afectó significativamente la farmacocinética del inhibidor de fosfodiesterasa o Ambrisentán (véase *Farmacocinética Propiedades, Metabolismo*).

En un estudio clínico en sujetos sanos, la dosis de estado estacionario de Ambrisentán 10 mg no afectó significativamente la farmacocinética de dosis única del etinilestradiol y componentes de noretindrona de anticonceptivos orales combinados (consultar *Propiedades Farmacocinéticas, Metabolismo*). En base a este estudio farmacocinético, no se espera que Ambrisentán afecte significativamente la exposición a anticonceptivos basados en progesterona o estrógeno.

Ambrisentán no tuvo efecto sobre la farmacocinética en estado estacionario ni sobre la actividad anticoagulante de warfarina en un estudio de voluntarios sanos (véase *Farmacocinética Propiedades, Metabolismo*). La warfarina tampoco tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de Ambrisentán. Además, en estudios clínicos en pacientes con HAP, Ambrisentán no tuvo efecto sobre la dosis semanal de anticoagulante tipo warfarina, tiempo de protrombina (PT) y la tasa normalizada internacional (INR).

In vitro, Ambrisentán no tiene efecto inhibitorio sobre el eflujo mediado por P-gp de digoxina y es un sustrato para el eflujo mediado por P-gp. Estudios adicionales *in vitro*

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOLIBRIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(AMBRISENTÁN)

en hepatocitos de ratas y humanos no mostraron que Ambrisentán inhiba el cotransportador de taurocolato de sodio (NTCP), bomba exportadora de anión orgánico (OATP), bomba exportadora de sal biliar (BSEP) ni la proteína 2 relacionada con resistencia multi-fármaco (MRP2). De forma consistente con los resultados en hepatocitos aislados, los estudios que usaron líneas celulares transfectadas con los genes transportadores humanos mostraron que Ambrisentán no inhibe P-gp, la proteína receptora de cáncer mamario (BRCP), MRO2 o BSEP a concentraciones de hasta 100 μM . Ambrisentán mostró una débil inhibición *in vitro* sobre OATP1B1, OATP1B3 y el cotransportador taurocolato de sodio (NTCP) con valores de IC50 de 47 μM , 45 μM y aproximadamente 100 μM respectivamente. Los estudios *in vitro* en hepatocitos de ratas también mostraron que Ambrisentán no indujo expresión proteínica en P-gp, BSEP o MRP2.

La administración en estado estacionario de Ambrisentán en voluntarios sanos no tuvo efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de dosis única de digoxina, un sustrato para P-gp.

EFFECTOS INDESEABLES

Experiencia de Estudios Clínicos Pivotales

La seguridad de Ambrisentán fue evaluada durante estudios clínicos en más de 480 pacientes con HAP. A continuación se listan por clase de sistema-órgano y frecuencia las reacciones adversas (RA) de los datos de los estudios clínicos. Las frecuencias están ajustadas para considerar el placebo y se definen como comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) y no comunes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Puede ser que las categorías de frecuencia de reacciones adversas asignadas en base a la experiencia de estudios clínicos no reflejen la frecuencia de los eventos adversos que ocurren durante la práctica clínica normal.

TRASTORNOS DE LA SANGRE Y DEL SISTEMA LINFÁTICO

Común: Anemia (disminución en hemoglobina y/o hematocrito).

TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNE

No común: Hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, erupción).

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO

Común: Cefalea, mareos.

TRASTORNOS CARDÍACOS

Común: Palpitaciones, fallo cardiaco.

TRASTORNOS VASCULARES

Común: Ruborización, hipotensión.

No común: Síncope.

TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTINALES

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOLIBRIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(AMBRISENTÁN)

Común: Congestión nasal, sinusitis, nasofaringitis

La incidencia de congestión nasal estuvo relacionada con la dosis durante la terapia con Ambrisentán, epistaxis y disnea.

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

Común: Dolor abdominal, estreñimiento, náuseas, vómitos y diarrea. Trastornos hepatobiliares.

Común: incremento de las transaminasas hepáticas.

Poco común: daño hepático, hepatitis autoinmune.

Se han reportado casos de hepatitis inmune, incluyendo casos de exacerbación de hepatitis autoinmune, y daño hepático de etiología poco clara durante la terapia con Ambrisentán.

TRASTORNOS GENERALES Y AFECCIONES EN EL SITIO DE ADMINISTRACIÓN

Común: Retención de líquidos, Edema periférico, astenia, fatiga.

Experiencia de estudios clínicos a largo plazo

Se evaluó la seguridad a largo plazo (>3 meses) del Ambrisentán en más de 500 pacientes con HAP. Las reacciones adversas al fármaco, de los datos de estudios clínicos controlados sin placebo, se listan en seguida. Las frecuencias se definen como muy común ($\geq 1/10$) y común ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

TRASTORNOS DE LA SANGRE Y DEL SISTEMA LINFÁTICO

Muy común: Anemia (disminuciones de la hemoglobina y/o el hematocrito)

TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO

Común: Hipersensibilidad (incluyendo hipersensibilidad al fármaco)

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO

Muy común: Mareo y cefalea

TRASTORNOS CARDÍACOS

Muy común: Palpitaciones

TRASTORNOS VASCULARES

Muy común: Rubefacción (incluyendo sofocos)

TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTINICOS

Muy común: Congestión nasal, sinusitis, nasofaringitis y disnea (incluyendo disnea por esfuerzo)

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

Muy común: Dolor abdominal (incluyendo superior e inferior) y náusea

Común: Vómito y estreñimiento

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOLIBRIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(AMBRISENTÁN)**

TRASTORNOS DE LA PIEL Y EL TEJIDO SUBCUTÁNEO

Común: Exantema (exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema papular y exantema prurítico)

TRASTORNOS GENERALES Y CONDICIONES DEL SITIO DE ADMINISTRACIÓN

Muy común: Fatiga, retención de fluidos (incluyendo sobrecarga de fluido) y edema periférico

Común: Astenia

TRASTORNOS OCULARES

Común: Trastorno visual (incluyendo visión borrosa)

Experiencia de un estudio clínico con Ambrisentán, en combinación con Tadalafil

La seguridad del Ambrisentán, en combinación con el tadalafil, se evaluó en 302 pacientes con HAP en un estudio clínico, doble ciego y controlado con activo (>3 meses; exposición mediana de 534 días). Las reacciones adversas observadas fueron, en general, consistentes con el perfil de seguridad del Ambrisentán como agente único. Las siguientes reacciones adversas se observaron con más frecuencia en la combinación de Ambrisentán con tadalafil, respecto a cualquiera de los fármacos solos:

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

Muy común: Vómito

TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO

Muy común: Exantema (exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema papular y exantema prurítico)

Además se observó la siguiente reacción adversa:

TRASTORNOS DEL OÍDO Y EL LABERINTO

Común: Acúfenos

Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas identificadas en los estudios clínicos, las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante el uso posterior a la aprobación de Ambrisentán. Ya que estos eventos han sido reportados voluntariamente desde una población con un tamaño desconocido, no se pueden realizar estimaciones de frecuencia.

TRASTORNOS EN SANGRE Y TEJIDO LINFÁTICO

Desconocido: Anemia requiriendo transfusión

TRASTORNOS CARDÍACOS

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOLIBRIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(AMBRISENTÁN)

Desconocido: Insuficiencia cardíaca (asociada con retención de líquidos)

SOBREDOSIS

Síntomas y Signos

Dosis únicas de 50 y 100 mg (5 a 10 veces la dosis máxima recomendada) fueron asociadas con cefalea, ruborización, mareo, náuseas y congestión nasal en voluntarios sanos. Debido a este mecanismo de acción, una sobredosis de Ambrisentán también podría potencialmente resultar en hipotensión.

Tratamiento

En caso de hipotensión pronunciada podría requerirse un apoyo cardiovascular activo. No está disponible un antídoto específico.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Clasificación ATC: Antihipertensivos para la hipertensión arterial pulmonar.

Código ATC: C02KX02

Los parámetros hemodinámicos fueron evaluados de manera invasiva en pacientes con HAP basalmente y después de 12 semanas (n = 29) en el estudio de Fase 2. El tratamiento con Ambrisentán resultó en un incremento significativo en el índice cardíaco promedio (+ 0,3 L/min/m²; 95% CI: 0,15 a 0,51; p <0,001), y una disminución en la presión arterial pulmonar promedio (-5,2 mmHg; 95% CI: -7,6 a -2,9; p <0,001), y en la resistencia vascular pulmonar promedio (-2,8 mmHg/L/min; 95% CI: -3,8 a -1,8; p <0,001) para el grupo combinado de Ambrisentán.

En pacientes con HAP, las reducciones en el péptido natriurético tipo-B (BNP) se correlacionan con mejorías en hemodinamia y caminatas de 6 minutos (6MWD). El análisis combinado de los resultados de dos estudios controlados con placebo en Fase 3 demostró que las concentraciones plasmáticas de BNP disminuyeron en pacientes que recibieron Ambrisentán por 12 semanas. El promedio geométrico de la concentración plasmática de BNP aumentó en 11% en el grupo de placebo, y disminuyó en 29% en el grupo de 2,5 mg, 30% en el grupo de 5 mg, y 45% en el grupo de 10 mg (p <0,001 para cada grupo de dosis). Se observó una asociación positiva entre el cambio en BNP y la mejoría en la clase de HAP definida por la OMS en la Semana 12.

En pacientes con HAP, que recibieron terapia de combinación de primera línea con Ambrisentán y tadalafil, se observó una mayor disminución con respecto a la línea basal del péptido natriurético pro-tipo B N-terminal (NT-pro-BNP) relativo a la monoterapia agrupada (disminuciones del porcentaje medio de mínimos cuadrados geométricos de 67% contra 50%, respectivamente; p < 0,0001). Se observaron resultados similares en las comparaciones de la terapia de combinación contra el grupo de monoterapia de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOLIBRIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(AMBRISENTÁN)

Ambrisentán (disminución de 56%; $p = 0,0111$) y el grupo de monoterapia de tadalafil (disminución de 44%; $p < 0,0001$). La disminución de NT-pro-BNP se observó rápidamente (Semana 4) y se sostuvo hasta la Semana 24.

Mecanismo de acción

Ambrisentán es un antagonista del receptor de endotelina (ARE), selectivo del subtipo ET_A , de la clase ácido propanoico, oralmente activo. La endotelina juega un rol significativo en la fisiopatología de HAP.

- Ambrisentán bloquea el subtipo de receptor ET_A , localizado predominantemente en las células de músculo liso vascular y miocitos cardíacos. Esto previene la activación del sistema de segundo mensajero mediada por endotelina que resulta en proliferación de las células de músculo liso y vasoconstricción.
- Se espera que la selectividad de Ambrisentán por el receptor ET_A sobre el receptor ET_B conserve la producción de los vasodilatadores óxido nítrico y prostacilina mediada por el receptor ET_B .

Estudios clínicos/Eficacia

Tratamiento de Hipertensión Arterial Pulmonar

Dos estudios de Fase 3 de seguridad y eficacia, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de 12 semanas en 393 pacientes con HAP han sido completados. Los dos estudios fueron idénticos en diseño a excepción de la región geográfica de los sitios de investigación y las dosis de Ambrisentán. Las dosis seleccionadas para el primer estudio fueron de 5 y 10 mg diariamente (192 sujetos), mientras que el segundo estudio evaluó las dosis de 2,5 y 5 mg diariamente (202 sujetos). El criterio de valoración primario del estudio fue una caminata de 6 minutos (6MWD). Además, fueron evaluados para eficacia el tiempo hasta el empeoramiento clínico, clase funcional de la OMS, disnea y Encuesta de Salud SF-36.

Se observó un incremento en 6MWD tan pronto como 4 semanas después del inicio del tratamiento con Ambrisentán, con un efecto dosis-respuesta observado después de 12 semanas de tratamiento. Los resultados de AMB-321 demostraron que 5 mg y 2,5 mg diarios de Ambrisentán vía oral mejoraron el 6MWD corregido por placebo en 59,4 metros ($p < 0,001$) y 32,3 metros ($p = 0,022$), respectivamente. De manera similar, los resultados de AMB-320 demostraron que 10 mg y 5 mg diarios de Ambrisentán vía oral mejoraron el 6MWD corregido por placebo en 51,4 metros ($p < 0,001$) y 30,6 metros ($p = 0,008$), respectivamente.

Se observó una mejoría significativa en 6MWD para cada grupo de dosis de Ambrisentán en comparación con placebo, por lo tanto, el análisis pre-especificado de los criterios de valoración secundaria tanto en los estudios controlados con placebo individuales, como en el análisis combinado de estos estudios se enfoca en el grupo de Ambrisentán combinando todas las dosis. Los estudios individuales no estuvieron estadísticamente potenciados para examinar los criterios de valoración secundarios. Debido a que el tamaño de muestra mayor del análisis combinado en Fase 3 tuvo mayor

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOLIBRIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(AMBRISENTÁN)

poder para examinar los criterios de valoración secundarios, éste proporcionó estimaciones más precisas de estos efectos de tratamiento con Ambrisentán.

El tiempo hasta el empeoramiento clínico, un indicador de progresión de la enfermedad, fue un criterio de valoración secundario clave en los dos estudios controlados con placebo en Fase 3. El test log-rank para la comparación del grupo de Ambrisentán combinado versus placebo demostró que sujetos que recibieron Ambrisentán muestran un retraso significativo en el tiempo hasta el empeoramiento clínico de HAP ($p < 0,001$). Además, el hazard ratio fue 0,29 (95% CI: 0,14 a 0,59), reflejando un 71% de reducción en la probabilidad de empeoramiento clínico dentro del periodo de tratamiento de 12 semanas para sujetos que recibieron Ambrisentán en comparación con placebo. Las conclusiones del análisis combinado fueron apoyadas por tendencias similares en los estudios individuales. En AMB-320, se observó un incremento de dos veces en el número de sujetos con un evento de empeoramiento clínico en el grupo de placebo en comparación con cada grupo de dosis de Ambrisentán; sin embargo, el test log-rank del grupo de Ambrisentán combinado versus el grupo de placebo no demostró una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo hasta el empeoramiento clínico de HAP ($p = 0,214$). En AMB-321, un incremento de cuatro veces en el número de sujetos con un evento de empeoramiento clínico fue observado en el grupo de placebo en comparación con cada grupo de dosis de Ambrisentán. El test log-rank demostró un retraso significativo en el tiempo hasta empeoramiento clínico de HAP para la comparación del grupo combinado de Ambrisentán versus el grupo de placebo ($p < 0,001$).

El análisis primario de la clase funcional de la OMS utilizó una escala de 7 puntos de cambio desde la línea basal (+3, +2, +1, 0, -1, -2, -3). Los cambios positivos (+1, +2, ó +3) indican un deterioro en la clase funcional de la OMS, y los cambios negativos (-1, -2, ó -3) indican una mejoría en la clase funcional de la OMS. Para el análisis combinado, el grupo combinado de Ambrisentán demostró una mejoría global estadísticamente significativa en el cambio desde la línea basal en la clase funcional de la OMS en la semana 12 en comparación con placebo ($p = 0,009$). El efecto positivo de tratamiento observado para el grupo de Ambrisentán combinado se debió principalmente a una reducción de 5 veces en el porcentaje de sujetos que se deterioraron en al menos 1 clase de la OMS en comparación con placebo. Se observaron tendencias similares en los análisis individuales de AMB-320 ($p = 0,036$) y AMB-321 ($p = 0,117$), pero no fueron estadísticamente significativas de acuerdo a los procedimientos estadísticos pre-especificados.

Para la Encuesta de Salud SF-36, un análisis de medidas repetidas demostró una mejoría en la escala de funcionamiento físico en el grupo de Ambrisentán combinado significativamente superior a placebo ($p = 0,003$). Para cada grupo de dosis de Ambrisentán se observó una mejoría en comparación con el grupo de placebo; sin embargo, no hubo un efecto dosis-respuesta aparente. Las mejorías para el componente físico general y para las escalas individuales del rol físico, vitalidad y salud

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOLIBRIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(AMBRISENTÁN)

general fueron también superiores para el grupo combinado de Ambrisentán comparados con placebo.

El cambio ajustado por placebo desde la línea basal en el índice de disnea basal (IDB) fue de -0,85 (95% CI: -1,30 a -0,39, $p < 0,001$) para el grupo de Ambrisentán combinado. También se observaron mejorías clínicamente relevantes en IDB en la semana 12 para cada grupo de dosis de Ambrisentán en comparación con placebo y estas mejorías parecieron ser mayores para el grupo de 10 mg en comparación con los grupos de 2,5 y 5 mg. Se observó una disminución clínicamente relevante desde la línea basal en IDB para el grupo de Ambrisentán combinado en comparación con placebo en AMB-320 y AMB-321. Esta mejoría fue estadísticamente significativa en AMB-321 ($p = -1,1; 0,019$), pero debido al procedimiento de comparaciones múltiples pre-especificado, esta mejoría no fue considerada estadísticamente significativa en AMB-320 a pesar de un valor p pequeño ($p = -0,6; 0,017$).

Los pacientes reclutados en los estudios de Fase 3 fueron elegibles para ser reclutados en un estudio de extensión. El seguimiento a largo plazo de los sujetos que fueron tratados con Ambrisentán en los estudios en Fase 3, controlados con placebo y su extensión abierta (N = 383) muestra que el 93% (95% CI: 90,9 a 95,9) seguía con vida al año de tratamiento (estimación Kaplan-Meier) y 91% (287/314) de los sujetos que seguían tomando Ambrisentán lo recibían como monoterapia. En 2 años, el 85% (95% CI: 81,7 a 88,9) seguía con vida (estimación Kaplan-Meier) y el 83% (214/259) de los sujetos que seguían tomando Ambrisentán lo recibían como monoterapia. A los 3 años, el 79% (95% CI: 75,2 a 83,4) seguía con vida (estimación Kaplan-Meier) y el 79% (147/186) de los sujetos que seguían tomando Ambrisentán lo recibían como monoterapia. Mejorías desde la línea basal en 6MWD, clase funcional OMS, y en el IDB se siguieron observando con el tratamiento a largo plazo hasta 3 años en la extensión del estudio de fase 3.

Mejorías en 6MWD, clase funcional de la OMS y BDI generalmente se mantuvieron por hasta 3 años en los estudios en Fase 2.

La eficacia de Ambrisentán pareció similar cuando se administró solo o en combinación con sildenafil y/o un prostanóide, aunque el tamaño de estudio no permitió realizar comparaciones definitivas de subgrupos.

Ambrisentán, en combinación con Tadalafil, para el tratamiento de HAP

El efecto de la terapia de combinación de primera línea con Ambrisentán y tadalafil se demostró en un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado con activo, que comparó la combinación de Ambrisentán y tadalafil con la monoterapia de Ambrisentán o tadalafil en pacientes con HAP de clase funcional II-III de la OMS. El estudio reclutó 610 pacientes; 605 pacientes recibieron al menos una dosis del fármaco en estudio y 500 cumplieron los criterios para el análisis primario de eficacia. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente 2:1:1 a la dosis una vez al día de 10 mg de Ambrisentán + 40 mg de tadalafil, 10 mg de Ambrisentán, o 40 mg de tadalafil. El Ambrisentán inició con 5 mg durante 8 semanas y el

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOLIBRIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(AMBRISENTÁN)

tadalafil con 20 mg durante 4 semanas, después de lo cual la dosis se ajustó de forma ascendente si era tolerada.

El criterio primario de valoración del estudio fue el tiempo al primer evento de falla clínica, adjudicado por un comité independiente. Además se evaluó el cambio de NT-pro-BNP, el porcentaje de pacientes con respuesta clínica satisfactoria y el cambio de 6MWD desde la línea basal a la Semana 24.

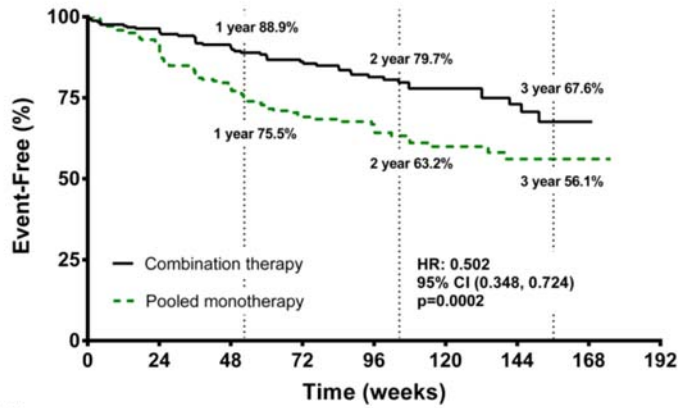
Los pacientes tenían HAP idiopática (53%), HAP hereditaria (3%), o HAP asociada con enfermedades del tejido conectivo, cardiopatías, enfermedad congénita del corazón, infección por VIH o fármacos o toxinas (APAH, 44%). La mediana del tiempo desde el diagnóstico a la primera administración del fármaco del estudio fue de 22 días. Aproximadamente 31% y 69% de los pacientes eran de clase funcional II y III de la OMS, respectivamente. La mediana de la edad de los pacientes fue de 54,4 años (32% fueron ≥ 65 años). La mayoría de los pacientes eran blancos (90%) y mujeres (78%); 46% eran norteamericanos.

Tiempo a la falla clínica

El tiempo a la falla clínica de la HAP fue un criterio de valoración compuesto definido como el tiempo a la primera ocurrencia de muerte (muerte por cualquier causa), hospitalización por HAP agravada, progresión de la enfermedad o respuesta clínica a largo plazo no satisfactoria. La hospitalización por empeoramiento de la HAP se definió como cualquier hospitalización o empeoramiento de la HAP, trasplante de pulmón o corazón/pulmón, atrioseptostomía o inicio de terapia parenteral con prostanoïdes. La progresión de la enfermedad se definió como una disminución $>15\%$ de 6MWD desde la basal, en combinación con síntomas de clase funcional III o IV de la OMS (en dos visitas postbasales consecutivas, separadas por ≥ 14 días). La respuesta clínica a largo plazo no satisfactoria se definió como cualquier reducción de 6MWD inferior a la basal, combinado con una evaluación de clase funcional III en visitas con 6 meses de separación. Los pacientes tratados con Ambrisentán + tadalafil experimentaron una reducción significativa del riesgo de falla clínica contra los pacientes combinados tratados con monoterapia de Ambrisentán o tadalafil ($p=0,0002$), monoterapia de Ambrisentán ($p=0,0004$), o monoterapia de tadalafil ($p=0,0045$). La reducción del riesgo de un evento de falla clínica fue de 50% (HR=0,50, IC de 95%: 0,348; 0,724) con la terapia de combinación, respecto a la monoterapia combinada. Las gráficas de Kaplan-Meier del tiempo a la falla clínica para la terapia de combinación, contra la monoterapia combinada y cada monoterapia, se muestran en la Figura 1; el resumen de los eventos del criterio de valoración primario se muestra en la Tabla 1.

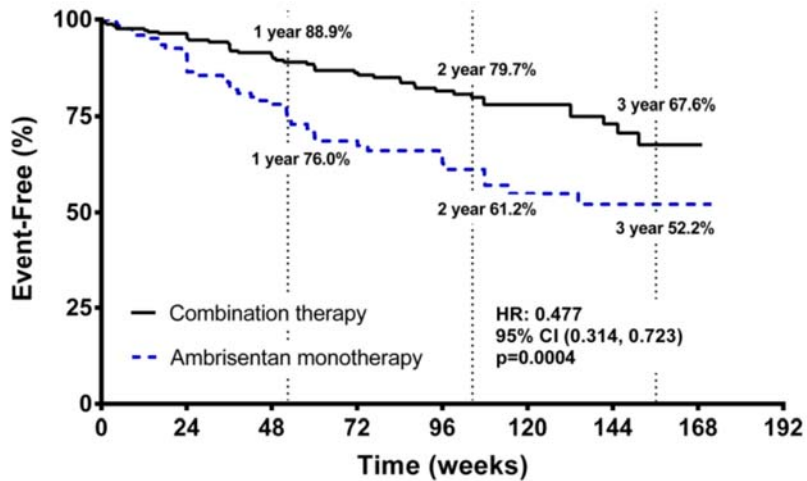
Figura 1 Tiempo a la falla clínica, terapia de combinación de Ambrisentán + Tadalafil contra monoterapia combinada, monoterapia de Ambrisentán o Tadalafil (adjudicada), en AMBITION.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOLIBRIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(AMBRISENTÁN)**



Number at risk:

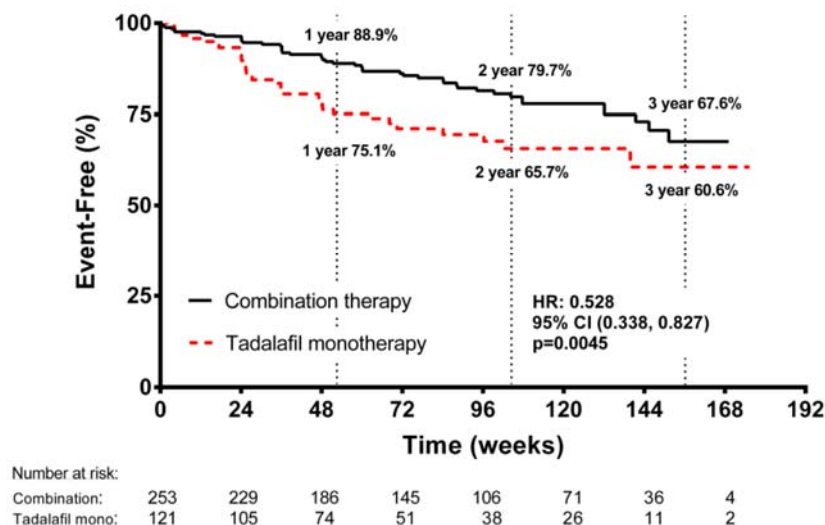
Combination:	253	229	186	145	106	71	36	4
Pooled monotherapy:	247	209	155	108	77	49	25	5



Number at risk:

Combination:	253	229	186	145	106	71	36	4
Ambrisentan mono:	126	104	81	57	39	23	14	3

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOLIBRIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(AMBRISENTÁN)



Tiempo desde la asignación aleatoria a la primera falla clínica con estimados de Kaplan-Meier, de las proporciones de las fallas; los valores p que se muestran son las comparaciones log-rango de la terapia de combinación de Ambrisentán + tadalafil con la monoterapia combinada y con la monoterapia individual, estratificado por la etiología de la HAP y la clase funcional de la OMS.

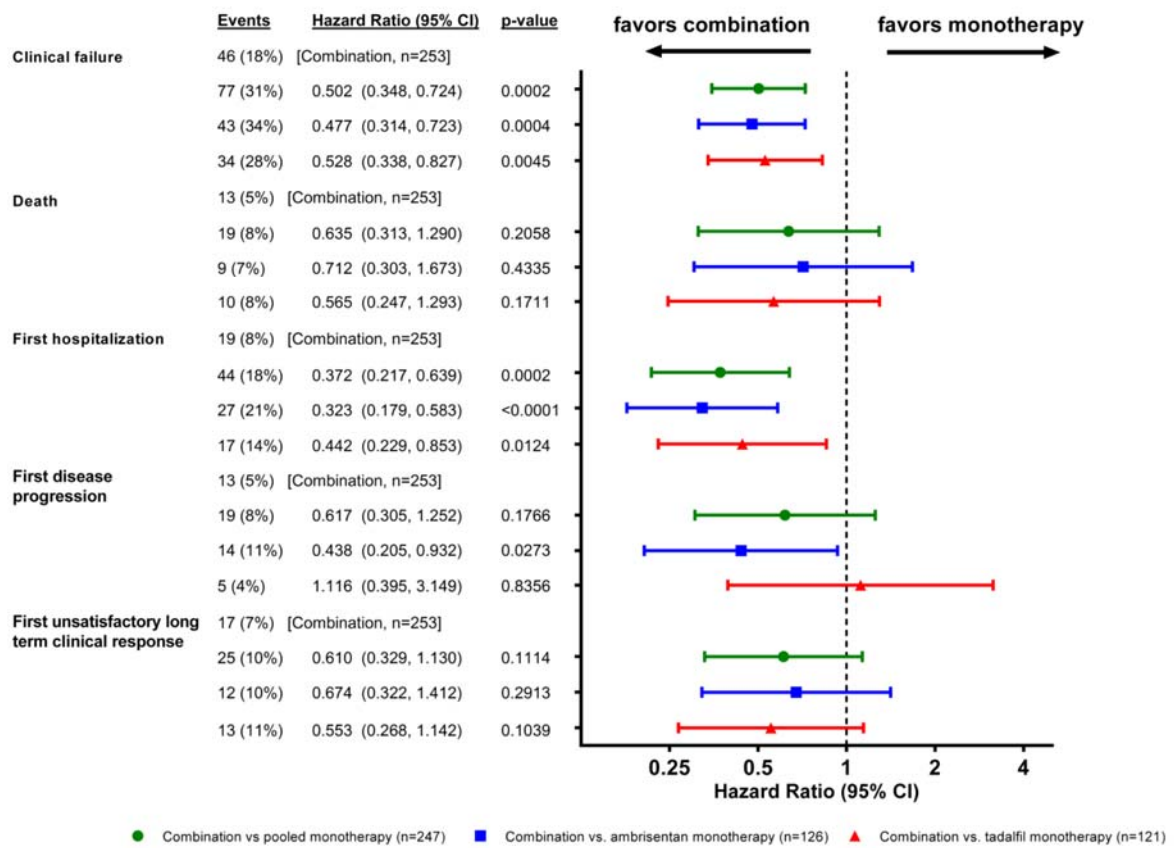
Tabla 1 Resumen de los eventos del criterio de valoración primario (adjudicado), en AMBITION

	Ambrisentán + Tadalafil (N=253) n (%)	Monoterapia combinada (N=247) n (%)	Monoterapia Ambrisentán (N=126) n (%)	de Monoterapia de tadalafil (N=121) n (%)
Componente como evento de primera falla clínica				
Muerte (Cualquier causa)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2%)	6 (5%)
Hospitalización por HAP agravada	10 (4%)	30 (12%)	18 (14%)	12 (10%)
Progresión de la enfermedad	10 (4%)	16 (6%)	12 (10%)	4 (3%)
Respuesta clínica a largo plazo no satisfactoria	17 (7%)	23 (9%)	11 (9%)	12 (10%)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOLIBRIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(AMBRISENTÁN)**

Los resultados de los análisis del tiempo a la falla clínica adjudicada y al primero de cada componente de falla clínica se muestran en la Figura 2.

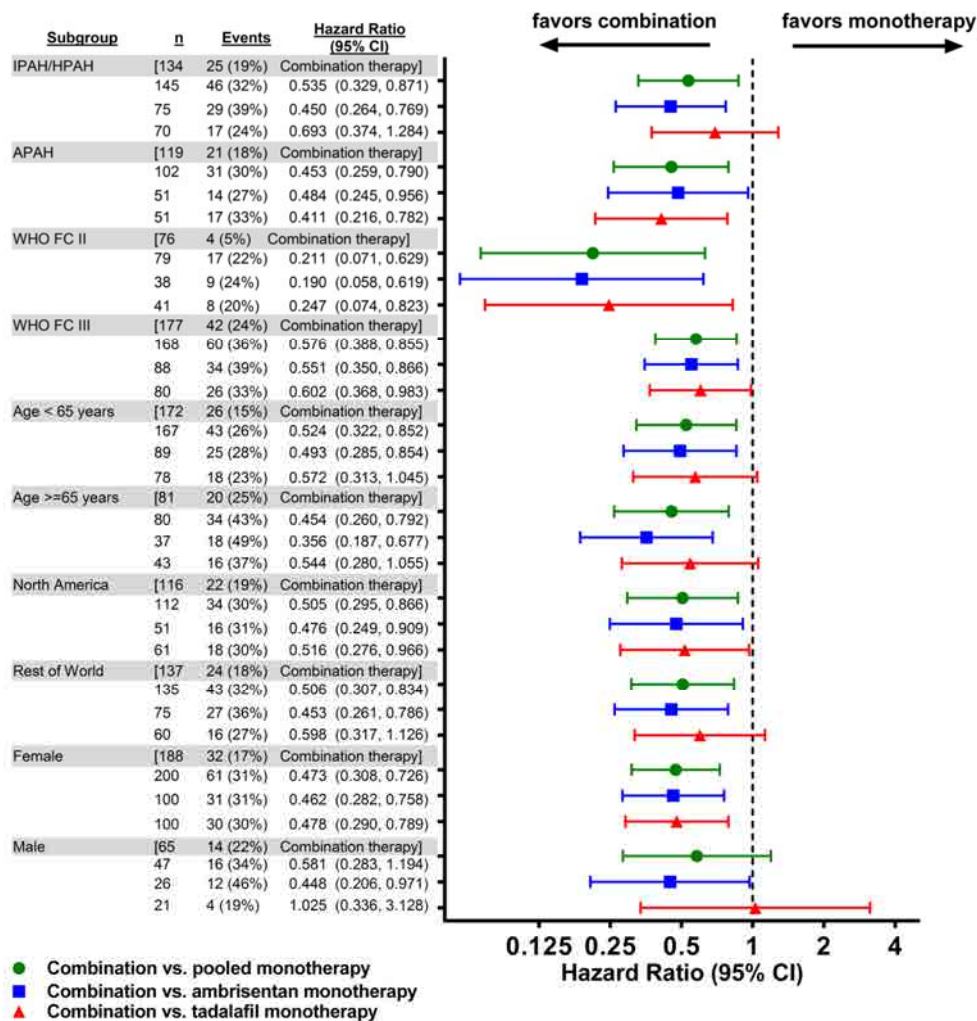
Figura 2 Análisis de eventos adjudicados en el estudio AMBITION



La eficacia del tratamiento de primera línea con Ambrisentán + tadalafil sobre el tiempo a la falla clínica se observó en todos los subgrupos (Figura 3).

Figura 3 Análisis de subgrupos del estudio AMBITION

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOLIBRIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(AMBRISENTÁN)**



Respuesta clínica

La respuesta clínica satisfactoria a la Semana 24 fue un criterio de valoración secundario compuesto definido como una mejora $\geq 10\%$ de 6MWD, en comparación con la basal, una mejora a o el mantenimiento de los síntomas de clase I o II de la OMS y ningún evento de empeoramiento clínico antes de o en la visita de la Semana 24. El porcentaje de pacientes que lograron una respuesta clínica satisfactoria a la Semana 24 en el grupo de terapia de combinación (39%) fue significativamente mayor que la del grupo combinado de monoterapia (29%, $p=0,0264$, OR de 1,563; IC de 95%: 1,054; 2,319) y significativamente mayor que en el grupo de monoterapia de tadalafil (27%, $p=0,0321$, razón de momios de 1,723, IC de 95%: 1,047; 2,833). No se observaron diferencias significativas entre la terapia de combinación y la monoterapia de Ambrisentán en la respuesta clínica satisfactoria.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOLIBRIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(AMBRISENTÁN)

Habilidad para hacer ejercicios

Los resultados de 6MWD a las 24 semanas, para el estudio AMBITION, se muestran en la Tabla 2 y en la Figura 4

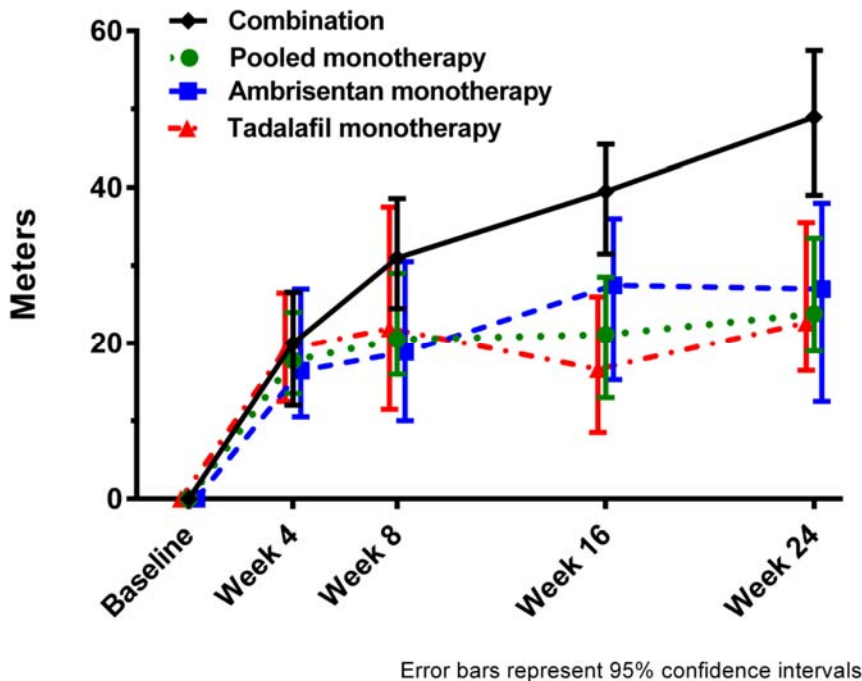
Tabla 2 Cambios desde la línea basal en la caminata de 6 minutos a la Semana 24 (metros)^a, en el AMBITION

	Ambrisentán + Tadalafil (N=253)	Monoterapia combinada (N=247)	Monoterapia de Ambrisentán (N=126)	Monoterapia de tadalafil (N=121)
Basal (mediana)	357,0	365,5	368,5	363,3
Cambio desde la basal (mediana)	48,98	23,80	27,00	22,70
Diferencia mediana del Ambrisentán + Tadalafil (IC de 95%)		22,75 (12,00; 33,50)	24,75 (11,00; 38,50)	20,85 (8,00; 33,70)
Valor P		<0,0001	0,0005	0,0030

^a Los valores faltantes a la Semana 24 se imputaron utilizando los puntajes de Peor Rango para pacientes con un evento de falla clínica de muerte u hospitalización adjudicado y de otra manera con la extrapolación de la última observación.

Figura 4 Cambio Medio en la distancia de caminata a los 6-Minutos (metros), en AMBITION

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOLIBRIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(AMBRISENTÁN)



Falta de Beneficio y Aumento en las Hospitalizaciones en la Fibrosis Pulmonar Idiopática

Se realizó un estudio con 492 pacientes (Ambrisentán N=329, placebo N=163) con fibrosis pulmonar idiopática (FPI), 11% de los cuales tenían hipertensión arterial pulmonar secundaria (grupo 3 OMS), pero se terminó en fase temprana cuando se determinó que el criterio de valoración primario de eficacia no se alcanzaba.

En este estudio, los pacientes fueron randomizados a Ambrisentán o placebo en razón de 2:1. Se observaron noventa eventos (27%) de progresión de FPI (incluyendo hospitalizaciones por causa respiratoria) o muerte en el grupo con Ambrisentán comparado con 28 eventos (17%) en el grupo placebo.

La evaluación de los componentes del criterio de valoración primario indicaron que había índices más altos de hospitalizaciones por causa respiratoria, eventos de mortalidad, y disminución de la función respiratoria en el grupo Ambrisentán versus placebo.

Por lo tanto, Ambrisentán no es recomendado para pacientes con FPI con o sin hipertensión pulmonar secundaria.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Ambrisentán se absorbe rápidamente en humanos. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de Ambrisentán ocurren típicamente alrededor de 1,5 horas después de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOLIBRIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(AMBRISENTÁN)

la administración oral tanto en ayunas como postprandial. C_{max} y el área bajo la curva de tiempo - concentración plasmática (ABC) aumentan proporcionalmente a la dosis en el rango de dosis terapéuticas. El estado estacionario generalmente se logra después de 4 días de dosis repetidas.

Un estudio del efecto de la ingesta alimenticia, que involucró la administración de Ambrisentán a voluntarios sanos bajo condiciones de ayuno y con comida rica en grasas, indicó que la C_{max} disminuyó en un 12% mientras que el ABC permaneció sin cambios en el grupo que recibió Ambrisentán posterior a la ingesta de alimentos ricos en grasa. Esta disminución en la concentración peak no es clínicamente significativa, y por tanto Ambrisentán puede ser administrado con o sin comida.

Distribución

Ambrisentán se une en gran extensión a proteínas plasmáticas. La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* de Ambrisentán fue, en promedio, 98% e independiente de la concentración en el rango de 0,2 - 20 microgramos/mL. Ambrisentán se une principalmente a albúmina (96,5%) y en menor medida a α 1-ácido glicoproteína.

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

Metabolismo

Ambrisentán se glucuroniza mediante varias enzimas UGT (UGT1A9S, UGT2B7S y UGT1A3S) para formar glucurónido de Ambrisentán. Ambrisentán también sufre un metabolismo oxidativo, principalmente mediante CYP3A4 y en menor medida mediante CYP3A5 y CYP2C19, para formar 4-hidroximetil Ambrisentán, el cual se glucuroniza adicionalmente a glucurónido de 4-hidroximetil Ambrisentán. En el plasma, el AUC de 4-hidroximetil Ambrisentán representa aproximadamente el 4% del AUC de Ambrisentán original. Además, la afinidad de unión de 4-hidroximetil Ambrisentán al receptor ET_A humano es más de 100 veces menor que Ambrisentán. Por lo tanto, no se espera que 4-hidroximetil Ambrisentán contribuya a la actividad farmacológica de Ambrisentán.

Los estudios *in vitro* que utilizaron cultivo de hepatocito humano y de rata han demostrado que Ambrisentán es un posible sustrato para el transportador de influjo hepático OATP y el transportador de eflujo P-gp, pero no para el influjo hepático o eflujo de proteína cotransportadora de taurocolato de sodio (NTCP) o bomba exportadora de sal biliar (BSEP), respectivamente.

Los datos *in vitro* indican que Ambrisentán no inhibe marcadamente a UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 o las enzimas del citocromo P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 a concentraciones de hasta 300 μ M. Además, los estudios *in vitro* que usan líneas celulares transfectadas con los genes transportadores humanos mostraron que Ambrisentán no inhibe (P-gp), (BCRP), (MRP2) o (BSEP) a concentraciones de hasta 100 μ M.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOLIBRIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(AMBRISENTÁN)

Ambrisentán mostró inhibición in vitro débil de OATP1B1, OATP1B3 y del cotransportador de taurocolato sódico (NTCP) con valores IC₅₀ de 47 µM, 45 µM, y aproximadamente 100 µM. Estudios in vitro en hepatocitos de rata y humanos no mostraron que Ambrisentán inhiba NTCP, OATP, BSEP y MRP2. Asimismo, Ambrisentán no induce la expresión proteínica de MRP2, P-gp o BSEP en hepatocitos de rata. Tomados en conjunto, los datos in vitro sugieren que no sería de esperar que Ambrisentán, a concentraciones clínicamente relevantes, tuviera un efecto sobre UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 o enzimas del citocromo P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 o transporte vía BSEP, BCRP, P-gp, MRP2, OATP1B1/3, o NTCP.

En voluntarios sanos, se estudiaron los efectos producidos por la administración repetida de ciclosporina A (100 – 150 mg dos veces al día) en el perfil farmacocinético en estado estacionario del Ambrisentán (5 mg una vez al día), así como los efectos producidos por la administración repetida de Ambrisentán (5 mg una vez al día) en el perfil farmacocinético en estado estacionario de la ciclosporina A (100 – 150 mg dos veces al día). La C_{max} y el AUC_(0-τ) de Ambrisentán experimentaron un incremento (48% y 121%, respectivamente) en presencia de múltiples dosis de ciclosporina A. En base a estos cambios, la dosis de Ambrisentán debe limitarse a 5 mg una vez al día, cuando se coadministre con ciclosporina A (*véase Posología y Método de Administración*). Sin embargo, la administración de dosis múltiples de Ambrisentán no tuvo efectos clínicamente relevantes en el nivel de exposición a la ciclosporina A, por lo cual no es necesario ajustar la dosis de ciclosporina A.

Se investigó en 16 voluntarios sanos los efectos de la administración repetida de ketoconazol (400 mg una vez al día) en la farmacocinética de dosis única de Ambrisentán 10 mg. Las exposiciones de Ambrisentán según se midió mediante AUC_(0-inf) y C_{max} se incrementaron en 35% y 20%, respectivamente. Es improbable que este cambio en la exposición tenga alguna relevancia clínica y por lo tanto Ambrisentán puede ser coadministrado con ketoconazol. Con base en los resultados de este estudio, no se requiere ajustar la dosis de Ambrisentán cuando éste se coadministra con inhibidores de la CYP3A.

En voluntarios sanos, se estudiaron los efectos producidos por la administración repetida y aguda de rifampicina (600 mg una vez al día) en el perfil farmacocinético en estado estacionario del Ambrisentán (10 mg una vez al día). Después de la administración de dosis iniciales de rifampicina, se observó un incremento transitorio en el ABC_(0-τ) de Ambrisentán 87% y 79% (después de la primera y la segunda dosis de rifampicina, respectivamente). Sin embargo, hacia el día 7, no hubo efectos clínicamente relevantes en el nivel de exposición al Ambrisentán, después de la administración de dosis múltiples de rifampicina. No se requiere ajustar la dosis de Ambrisentán cuando éste se coadministra con rifampicina.

En voluntarios sanos, se estudió el efecto de ritonavir en el estado de equilibrio farmacocinético de Ambrisentán, y el efecto de Ambrisentán en el estado de equilibrio

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOLIBRIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(AMBRISENTÁN)

farmacocinético de ritonavir. La coadministración de ritonavir (100 mg una vez al día) con Ambrisentán (5 mg una vez al día) durante diez días resultó en un ligero cambio en la exposición a Ambrisentán, con un 7% de aumento en C_{max} y un 5% de disminución en $ABC_{(0-t)}$ de Ambrisentán. No se observaron cambios significativos en la exposición a ritonavir (C_{max} o $ABC_{(0-t)}$) cuando se coadministró con Ambrisentán. Basado en estos resultados, ritonavir no tuvo efecto significativo en la farmacocinética de Ambrisentán, y Ambrisentán no tuvo efecto significativo en la farmacocinética de ritonavir a las dosis probadas.

En voluntarios sanos, se estudió el efecto de tacrolimus en el estado de equilibrio farmacocinético de Ambrisentán. La coadministración de tacrolimus (a una dosis oral de 0,05 mg/kg dos veces al día) con Ambrisentán (5 mg una vez al día) durante seis días resultó en una disminución de 3% en C_{max} y sin cambios en $ABC_{(0-t)}$ de Ambrisentán, indicando que tacrolimus no tiene efecto en la farmacocinética de Ambrisentán.

En voluntarios sanos, se estudió el efecto de micofenolato de mofetilo (MMF) en el estado de equilibrio farmacocinético de Ambrisentán, y el efecto de Ambrisentán en el estado de equilibrio farmacocinético de los metabolitos de MMF ácido micofenólico (MPA) y glucurónido del ácido micofenólico (MPAG). La coadministración de MMF (1.000 mg dos veces al día) con Ambrisentán (5 mg una vez al día) durante cinco días resultó en una ligera disminución en Ambrisentán, con una disminución de 8% y 4% en C_{max} y $ABC_{(0-t)}$ de Ambrisentán, respectivamente. No se observaron cambios significativos en los parámetros farmacocinéticos en estado de equilibrio de MPA o MPAG (C_{max} o $AUC_{(0-t)}$) cuando MMF se coadministró con Ambrisentán, con la excepción de un aumento estadísticamente significativo de 14% en C_{max} de MPA. Este pequeño aumento estadísticamente significativo no se consideró como clínicamente relevante. Basado en estos resultados, MMF no tiene efecto significativo en la farmacocinética de Ambrisentán, y Ambrisentán no tiene efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de los metabolitos MPA o MPAG de MMF.

Se investigó en 19 voluntarios sanos el efecto de la administración repetidas durante 7 días de sildenafil (20 mg tres veces al día) sobre la farmacocinética de una dosis única de Ambrisentán, y los efectos de la administración repetidas durante 7 días de Ambrisentán (10 mg una vez al día) en la farmacocinética de una dosis única de sildenafil. No hubo cambios en los parámetros farmacocinéticos de sildenafil, N-desmetil-sildenafil y Ambrisentán, con excepción de un incremento del 13% en C_{max} de sildenafil después de la coadministración con Ambrisentán. Este ligero aumento en C_{max} de sildenafil no se considera clínicamente relevante.

La administración concomitante de una dosis única de tadalafil (40 mg) no tuvo efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de Ambrisentán ni en su metabolito, 4 hidroximetil Ambrisentán en voluntarios sanos que recibieron tadalafil (40 mg una vez al día). De manera similar, la farmacocinética de dosis única de tadalafil (40 mg) no se vio afectada por dosis múltiples de Ambrisentán (10 mg una vez al día).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOLIBRIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(AMBRISENTÁN)

Se estudió en mujeres voluntarias sanas el efecto de dosis de 12 días de Ambrisentán (10 mg una vez al día) sobre la farmacocinética de una dosis única de anticonceptivo oral con contenido de 1 mg de noretindrona y 35 microgramos de etinil estradiol. La C_{max} y el $ABC_{(0-\infty)}$ disminuyeron ligeramente para etinil estradiol (8% y 4%, respectivamente), y aumentaron ligeramente para noretindrona (13% y 14%, respectivamente). Estos cambios en la exposición a etinil estradiol o noretindrona fueron pequeños y es improbable que sean clínicamente significativos.

Se investigó en 20 voluntarios sanos los efectos de Ambrisentán en estado estacionario (10 mg una vez al día) sobre la farmacocinética y farmacodinamia de una dosis única de warfarina (25 mg), según se midió mediante tiempo de protrombina (PT) y la tasa normalizada internacional (INR). Ambrisentán no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética o la farmacodinamia de warfarina. De manera similar, la coadministración con warfarina no afecta la farmacocinética de Ambrisentán.

Se estudió en 15 voluntarios sanos el efecto de dosis repetida de Ambrisentán (10 mg) sobre la farmacocinética de digoxina de dosis única. Las dosis múltiples de Ambrisentán resultaron en ligeros aumentos en $ABC_{0-última}$ de digoxina y en sus concentraciones mínimas, e incremento de 29% en C_{max} de digoxina. El incremento en la exposición de digoxina observado en presencia de dosis múltiples de Ambrisentán no se considera clínicamente relevante, y ningún ajuste de dosis de Ambrisentán está recomendado o garantizado.

Eliminación

Ambrisentán y sus metabolitos son eliminados principalmente en la bilis después del metabolismo hepático y/o extra-hepático. En las heces, el 40% de la dosis se recupera como Ambrisentán original y el 21% como el 4-hidroximetil Ambrisentán. Aproximadamente el 22% de la dosis administrada se recupera en la orina después de la administración oral, 3,3% como Ambrisentán original y la parte restante como metabolitos glucurónidos. La vida media de eliminación plasmática en estado estacionario es de 13,6 a 16,5 horas en voluntarios sanos y de 12,9 a 17,9 horas en pacientes con HAP.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Edad y Género

Basándose en los resultados de un análisis farmacocinético en voluntarios sanos y pacientes con HAP, la farmacocinética de Ambrisentán no está significativamente influenciada por la edad o el género (véase *Posología y Método de Administración*).

Insuficiencia Hepática

La farmacocinética de Ambrisentán no ha sido estudiada en sujetos con insuficiencia hepática severa o con elevación clínicamente significativa de las transaminasas hepáticas. Sin embargo, se espera que el daño hepático incremente la exposición (C_{max} y AUC) a Ambrisentán, ya que sus rutas principales de metabolismo son glucuronidación

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOLIBRIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(AMBRISENTÁN)

y, en menor medida mediante oxidación, con eliminación subsecuente en la bilis. No se ha evaluado la magnitud de este efecto ni ningún impacto sobre la seguridad y eficacia. Por lo tanto, no se recomienda Ambrisentán en esta población de pacientes.

Un modelo farmacocinético poblacional desarrollado en base a datos farmacocinéticos de sujetos en estudio clínico que reciben Ambrisentán, establece una relación significativa entre Ambrisentán CL/F y la función hepática evaluada mediante la bilirrubina total. Sin embargo, las magnitudes del cambio en la bilirrubina total fueron relativamente pequeñas.

Insuficiencia Renal

No se ha estudiado la farmacocinética de Ambrisentán en sujetos con insuficiencia renal. Sin embargo, el metabolismo y la excreción renal de Ambrisentán son mínimas, así que es improbable que la insuficiencia renal incremente significativamente la exposición a Ambrisentán.

Un modelo farmacocinético poblacional desarrollado en base a datos farmacocinéticos de sujetos en estudio clínico que reciben Ambrisentán, establece una relación significativa entre Ambrisentán CL/F y la función renal evaluada mediante la eliminación de la creatinina (Cl_{cr}). Sin embargo, las magnitudes del cambio en la depuración de Ambrisentán fueron relativamente modestas, así que es improbable que sean de relevancia clínica.

INFORMACIÓN NO CLÍNICA

La teratogenicidad es un efecto de clase de los ARE. El efecto de Ambrisentán sobre el desarrollo embrionario se evaluó en ratas y conejos después de la administración oral de Ambrisentán en los días de gestación 6-17. En ambas especies, las anomalías en la mandíbula inferior, la lengua y/o paladar fueron consistentemente observadas en todas las dosis. De manera adicional, en el estudio de ratas se observaron aumentos de defectos septales ventriculares, defectos de vasos troncales, anomalías del timo y la tiroides, osificación del hueso basifenoide, y un incremento en la incidencia de estenosis de la arteria umbilical izquierda.

La genotoxicidad de Ambrisentán se evaluó en una serie completa de estudios in vitro e in vivo. Ambrisentán fue clastogénico cuando se probó a concentraciones altas en células mamíferas in vitro. Ambrisentán no fue mutagénico a bacterias, y no produjo evidencia de genotoxicidad en dos estudios de roedores in vivo. No hubo evidencia de potencial carcinogénico en los estudios de 2 años con dosis diaria oral en ratas y ratones. Hubo un pequeño aumento de fibroadenomas mamarios, una tumoración benigna, en ratas macho únicamente a las dosis más altas.

El desarrollo de atrofia tubular testicular y la esterilidad han sido relacionados con la administración crónica de AREs en roedores. Se observó atrofia tubular testicular en estudios de fertilidad oral con ratas macho recibiendo Ambrisentán. No se observaron efectos consistentes en el conteo de espermatozoides, la motilidad del espermatozoides ni en el

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VOLIBRIS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
(AMBRISENTÁN)**

desempeño en apareamiento ni en la fertilidad. También se observó en los estudios de administración repetida en ratas y ratones atrofia tubular testicular (focal/multifocal o difusa). Sin embargo, no se observaron cambios testiculares en estudios realizados en perros con una duración de hasta 39 semanas y una exposición de 35 veces la que se ve en los seres humanos.

Se ha observado inflamación y cambios en los cornetes y/o epitelio de la cavidad nasal en roedores, y en menor medida, en perros con administración crónica de Ambrisentán y otros AREs.

PARTICULARES FARMACÉUTICOS

Incompatibilidades

No aplica

Precauciones especiales para almacenamiento

No se requieren condiciones especiales de almacenamiento. Almacenar a no más de 30° C.

Fabricado por Patheon Inc., Ontario Canadá.

Versión CCDS v13