

# HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA

## Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica Ambrisentan

### 1.- Identificación del fármaco y de los revisores:

*Nombre Comercial:* Volibris®  
*Presentaciones:* E/30 comprimidos 5 y 10mg  
*Laboratorio:* GlaxoSmithKline  
*Precio adquisición:* PVL+IVA: 2.067,00 €  
*Grupo Terapéutico:* C02KX02: Otros antihipertensivos  
*Autores/revisores:* Manuel Jesús Cárdenas Aranzana (UGC Farmacia)  
*Declaración conflicto de intereses:* Ninguno

### 2.- Solicitud:

Dr. Arizón del Prado. Jefe Sección Cardiología. Fecha solicitud: 23 Junio 2009  
Petición a título: Individual Consenso Servicio **Consenso + Jefe de Servicio**

### 3.- Farmacología

#### Indicaciones clínicas solicitadas

AEM, y EMEA: Tratamiento de pacientes 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.

#### Mecanismo de acción:

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

Ambrisentan bloquea el subtipo ETA del receptor que se localiza mayoritariamente en las células musculares lisas vasculares y miocitos cardiacos. De este modo se previene la activación de sistemas de segundos mensajeros mediada por la endotelina y que origina vasoconstricción y la proliferación de las células musculares lisas. Se espera que la selectividad de ambrisentan por el receptor ETA en lugar de por el receptor ETB conserve la producción mediada por el receptor ETB de los vasodilatadores óxido nítrico y prostaciclina.

#### Posología:

La dosis recomendada es de un comprimido de 5 mg por vía oral una vez al día. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos y se recomienda tragarlos enteros. En pacientes con síntomas en clase III, se ha observado que la dosis de 10 mg aporta 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 ambrisentan para obtener una eficacia óptima. Para aquellos pacientes en los que la dosis de 5 mg sea bien tolerada, se puede considerar un aumento de la dosis hasta 10 mg.

-Insuficiencia renal. No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, aunque existe experiencia limitada en individuos con insuficiencia renal grave (<30 ml/min). Por tanto se debe iniciar cuidadosamente el tratamiento en este subgrupo, y prestar especial cuidado si la dosis se incrementa hasta los 10 mg.

-Insuficiencia hepática. Ambrisentan no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (con o sin cirrosis). Debido a que las principales rutas metabólicas de ambrisentan son la glucuronidación y oxidación con posterior eliminación por vía biliar, cabría esperar que la insuficiencia hepática produjera un aumento de la exposición (Cmax y AUC) a ambrisentan. Por lo tanto, no se debe iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática grave, ni en aquellos con elevación de los valores de aminotransferasas hepáticas clínicamente significativa

#### Farmacocinética:

Absorción: Después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) de ambrisentan se alcanzan normalmente alrededor de 1,5 horas después de la dosis, tanto en condiciones de ayuno como con alimentos. La Cmax y el área bajo la curva de concentración-tiempo plasmática

(AUC) aumentan proporcionalmente con la dosis en el intervalo de dosis terapéutico. El estado estacionario normalmente se consigue a los 4 días de administración repetida.

**Metabolismo:** Ambrisentan es un ARE de tipo no sulfonamida, perteneciente a la clase ácido propanoico. Ambrisentan es glucuronizado por varias isoenzimas UGT (UGT1A9S, UGT2B7S y UGT1A3S) para formar un glucurónido de ambrisentan (13%). Ambrisentan también sufre metabolismo oxidativo principalmente por el CYP3A4 y en menor grado por el CYP3A5 y el CYP2C19 para formar 4-hidroximetil ambrisentan (21%), que es posteriormente glucuronizado para dar el 4-hidroximetilambrisentan glucurónido (5%). Los metabolitos no parecen tener repercusión en la actividad del fármaco.

Se ha evaluado la posibilidad de interacciones de ambrisentan con warfarina, sildenafil, tadalafilo, ketoconazol, etinilestradiol y noretindrona, encontrándose que las diferencias en los parámetros farmacocinéticos evaluados no deben tener relevancia clínica

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

Características comparadas con otros medicamentos similares				
Nombre		Ambrisentan	Bosentan	Sitaxsentan
Presentación		Comprimido recubierto con película 5mg.	Comp. 62,5mg y 125mg	Comp. con cubierta pelicular 100 mg
Posología	Frecuencia de dosis	1 vez al día	2 veces al día	1 vez al día
	Dosis de iniciación	5mg/24h	62.5mg/12h 4 semanas	100mg/24h
	Dosis de mantenimiento		125mg/12h	
	Opción de incremento de dosis	10mg/24h	250mg/12h	N/A
Indicación en HAP		-HAP II y III OMS. Se ha demostrado la eficacia de este medicamento en HAP idiopática (HAPI) y en HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo.	-HAP II y III OMS. -HAP primaria (idiopática y familiar) HAP secundaria a la esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial significativa -HAP asociada a cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos y fisiología de Eisenmenger	-HAP III OMS. Se ha demostrado la eficacia de este medicamento en hipertensión pulmonar primaria y en hipertensión pulmonar asociada a enfermedad del tejido conjuntivo.
Características diferenciales de Ambrisentan		Ambrisentan es un antagonista selectivo del receptor de endotelina (ARE) de tipo A (ETA) y es el único ARE no sulfonamida (diferente estructura química frente a los otros AREs). No induce ni inhibe las isoenzimas del citocromo P450, lo que le confiere un bajo potencial de interacciones farmacológicas.		

Comentario [c1]: Registros

## 4.- Evaluación de la eficacia

### 4.1.- Justificación de la solicitud por el solicitante:

- Mayor seguridad
- Facilita la adherencia/cumplimiento
- Mejora la administración: posología / vía de administración.
- Otras:
  - Está indicado en pacientes 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**.
  - Presenta una **estructura química diferente** a sitaxentan y bosentan. Ambrisentan es el único antagonista del receptor de la endotelina (**ARE**) **no sulfonamida (tipo propanoico)**.
  - No induce ni inhibe las isoenzimas del **citocromo P450, teniendo bajo potencial de interacciones farmacológicas**.
  - No inhibe la bomba exportadora de sales biliares mostrando **mejor perfil de seguridad hepática**.
  - Presenta una **cómoda posología**, ya que se ha de tomar un comprimido al día.
  - **No requiere titulación** de dosis (así como bosentan si lo requiere)
  - Es un **antagonista selectivo** del receptor de endotelina (ARE) de tipo A (ETA).
  - Presenta un **precio inferior** al resto de los AREs autorizados.

### 4.2.- Ensayos Clínicos Comparativos:

**RESUMEN:** El desarrollo clínico de ambrisentan lo forman fundamentalmente los estudios ARIES 1 y 2. Son dos ensayos clínicos pivotales de fase 3 multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (ARIES-1 y ARIES-2). ARIES-1 incluyó 201 pacientes y comparó ambrisentan 5 mg y 10 mg con placebo. ARIES-2 incluyó 192 pacientes y comparó ambrisentan 2,5 mg y 5 mg con placebo.

#### Diseño y población:

-En ambos ensayos, ambrisentan fue añadido a la medicación de soporte/previa del paciente, que podía incluir una combinación de digoxina, anticoagulantes, diuréticos, oxígeno y vasodilatadores (bloqueantes de los canales de calcio, IECAs). Los pacientes reclutados padecían HAPI o HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo. La mayoría de los pacientes tenían síntomas propios de la clase funcional II de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (38,4%) o de la clase III (55,0%).

-Los pacientes con enfermedad hepática pre-existente (cirrosis o elevación clínicamente significativa de aminotransferasas) y los pacientes que estaban recibiendo otros tratamientos específicos para la HAP (p. ej. prostanoides) fueron excluidos. En estos ensayos no se evaluaron parámetros hemodinámicos.

#### Principales resultados eficacia

-El criterio de valoración principal de eficacia definido para los estudios en fase 3 fue la mejoría en la capacidad del ejercicio valorada por el cambio, a las 12 semanas, frente a la situación basal, en la distancia recorrida en el test de la marcha de los 6 minutos (TM6M).

-Los resultados son favorables a ambrisentan frente a placebo con las distintas dosis. Respecto a otras variables más relevantes como la supervivencia al año, el resultado conseguido en análisis posteriores y de extensión, es similar (95%) al de sitaxsentan (96%), aunque no disponemos de ningún estudio que compare ambrisentan con bosentan o sitaxsentan

#### Seguridad

En relación a la seguridad, los resultados sugieren mejor seguridad en la afectación hepática. El global de la prescripción a 12 semanas de ambrisentan reporta una incidencia de elevación de enzimas hepáticas 3XLSN de un 0.8% frente a un 2.8% en el grupo placebo. Resultados estimados a 2 años de tratamiento cifran en un 4.2% la tasa de pacientes con este efecto adverso, según comunicación oficial de Gilead. En un estudio que incluyó 26 pacientes que habían discontinuado tratamiento con bosentan o sitaxsentan por toxicidad hepática, ningún paciente superó el valor de 3 veces el LSN tras 13 meses de mediana de exposición a ambrisentan.

El efecto adverso más frecuente fue el edema periférico, también común a los otros ARE. Otros EA notificados son congestión nasal, sinusitis, palpitaciones, dolor abdominal, estreñimiento.

No se han identificado interacciones relevantes en su administración conjunta con sildenafil o warfarina, entre otros. Sí se ha encontrado interacción con ciclosporina A, inhibidores potentes del CYP3A4 como ketoconazol, o inhibidores del CYP2C19 como omeprazol.

En definitiva, no presenta mejoras en los resultados de eficacia. La selectividad por el receptor de endotelina no está claro que tenga relevancia clínica. Sus ventajas fundamentales, a falta de mayor experiencia con el mismo, son el perfil de seguridad y manejo de interacciones y el coste.

### RESUMEN RESULTADOS ARIES-1 (AMB-320) y ARIES-2 (AMB-321) (Informe EMEA)

Study No.	Treatment Arm	No. Enrolled <sup>1</sup> / Completed	Primary Endpoint <sup>2</sup>		Secondary Endpoints <sup>2</sup>					
			PHASE 3 PLACEBO-CONTROLLED STUDIES		6MWD, m		Time to ClinWorsening KM pvalue HR	WHO class		Borg Dyspnoea Index
			Δbaseline mean (SD)	pl-adj Δbaseline mean, pvalue		%Imp		%Det	Δbaseline m (SD)	pl-adj Δbaseline m, pvalue
<b>Integrated AMB-320 and AMB-321</b>	placebo	132/111	-9.0 (86.22)	NA	NA	20.5%	17.4%	0.4 (2.46)	NA	1.07 ± 7.64
	2.5 mg	64/58	+22.2 (82.67)	+31.2 p = 0.022	p = 0.030 72%	15.6%	4.7%	-0.2 (2.17)	-0.6 p = 0.046	3.86 ± 7.14 p = 0.023
	5 mg	130/121	+35.7 (80.18)	+44.6 p < 0.001	p = 0.005 71%	21.5%	2.3%	-0.3 (1.96)	-0.7 p = 0.031	3.34 ± 8.30 p = 0.033
	10 mg	67/63	+43.6 (65.91)	+52.5 p < 0.001	p = 0.028 72%	29.9%	4.5%	-0.9 (1.93)	-1.3 p = 0.002	4.52 ± 7.16 p = 0.004
	combined ambrisentan	261/242	+34.4 (77.51)	+43.3 p < 0.001	p < 0.001 71%	22.2%	3.4%	-0.5 (2.01)	-0.9 p < 0.001	3.77 ± 7.73 p = 0.003
<b>AMB-320</b>	placebo	67/57	-7.8 (78.88)	NA	NA	23.9%	16.4%	0.0 (2.22)	NA	2.31 ± 7.65
	5 mg	67/63	+22.8 (82.98)	+30.6 p = 0.008	p = 0.307 50%	28.4%	1.5%	-0.3 (1.93)	-0.3 p = 0.316	3.86 ± 7.14 p = 0.543
	10 mg	67/63	+43.6 (65.91)	+51.4 p < 0.001	p = 0.292 50%	29.9%	4.5%	-0.9 (1.93)	-0.9 p = 0.002	4.52 ± 7.16 p = 0.111
	combined ambrisentan	134/126	+33.2 (75.37)	+41.0 p < 0.001	p = 0.214 49%	29.1%	3.0%	-0.6 (1.95)	-0.6 p = 0.017	4.10 ± 8.39 p = 0.229
<b>AMB-321</b>	placebo	65/54	-10.1 (93.79)	NA	NA	16.9%	18.5%	0.8 (2.63)	NA	-0.20 ± 7.14
	2.5 mg	64/58	+22.2 (82.67)	+32.3 p = 0.022	p = 0.005 80%	15.6%	4.7%	-0.2 (2.17)	-1.0 p = 0.046	3.86 ± 7.14 p = 0.005
	5 mg	63/58	+49.4 (75.36)	+59.4 p = < 0.001	p = 0.008 79%	14.3%	3.2%	-0.4 (1.99)	-1.2 p = 0.040	2.96 ± 6.81 p = 0.040
	combined ambrisentan	127/116	+35.7 (79.99)	+45.8 p < 0.001	p < 0.001 80%	15.0%	3.9%	-0.3 (2.08)	-1.1 p = 0.019	3.41 ± 6.96 p = 0.005

1. Number of subjects enrolled/randomized in the study and also included in the ITT population
  2. Refers to the phase 3, placebo-controlled studies
  3. p-value determined from 7-point scale
  4. Study is ongoing; 36 subjects were enrolled, 2 discontinued prematurely and 34 subjects were still continuing the study as of 01 June 2006
  5. SGA used in Study AMB-220 and SF-36 physical functioning scale used in Study AMB-222
- 6MWD = 6-minute walk distance, Δbaseline = change from baseline, m = meters, SD = standard deviation, pl-adj = placebo adjusted; KM = Kaplan Meyer, HR = hazard ratio, imp = improved, det = deteriorated, BDI= borg dyspnoea index, SGA=subject global assessment

Estos resultados fueron consistentes con análisis posteriores en estudios que analizaban estas variables teniendo en cuenta sólo los pacientes con clase funcional II y III, extensión a largo plazo y seguridad:

**Olschewski H, Galiè N, Rubin LJ and the ARIES Study Group. Ambrisentan Improves Exercise Capacity and Dyspnea in WHO Functional Class II and Class III Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. 103<sup>th</sup> International Conference of American Thoracic Society, San Francisco, 18-23 May 2007. Session [D109]: A1001.**

151 pacientes con clase funcional II y 216 de clase funcional III con HAP idiopática o asociada a enfermedad del tejido conectivo, por uso de anorexígenos o por infección de VIH, recibieron un tratamiento ciego (placebo, 2.5, 5 o 10 mg una vez al día). El TM6M basal era de 375 m (95% IC: 364.8 a 385.2) en los pacientes de clase III.

El cambio frente a placebo desde el valor basal fue en la semana 12 de:

+47 m (95% IC: 18.8 a 65.4; p = 0.0024) en clase II

+42 m (95% IC: 18.8 a 65.4; p = 0.0024) en la clase III,

Hubo mejoría en los tres grupos de dosis apareciendo una dosis-respuesta en el subgrupo de clase III.

Hubo mejora del índice de Borg para la disnea en ambas clases funcionales, con una dosis-respuesta en los pacientes de clase III.

Los pacientes de clase III presentaron mayor incidencia de efectos adversos, tanto en el grupo de ambrisentan como en de placebo, en comparación con los pacientes de clase II. Las dosis altas de ambrisentan ocasionan un mayor beneficio en los pacientes de clase III.

**Feldman JP, Keogh A. ARIES-3: long-term ambrisentan therapy in patients with pulmonary hypertension who previously discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function abnormalities. Chest Oct 2008: AP2206.**

El estudio ARIES-3 es un estudio de evaluación de eficacia y seguridad a largo plazo, en marcha, en pacientes con HAP debida a otras etiologías. Los pacientes recibieron 5 mg de ambrisentan una vez al día durante 24 semanas. Tras ese tiempo la dosis los investigadores podían ajustar en función de cada paciente y clínicamente indicado (dosis: 2.5, 5 o 10 mg) y la concentración de transaminasas (< 3xULN a la entrada del estudio) se medían cada 4 semanas. De los 226 pacientes que participaron 26 (12%), previamente dejaron el tratamiento con bosentan (n=23), sitaxsentan (n=2) o ambos fármacos (n=1) por anomalías en las pruebas de función hepática. La duración mediana de exposición previa a la discontinuación de ARe previos fue aproximadamente de 6 meses. En abril de 2008 (exposición mediana 13 meses), los 26 pacientes seguían recibiendo ambrisentan, sólo un paciente experimentó un aumento de las transaminasas (2º mes de tratamiento: ALT = 4.1 x ULN, AST = 3,5 x ULN), pero siguió con el tratamiento sin cambio de dosis y la concentración de transaminasas volvieron a los valores basales transcurrido 1 mes. Posteriormente se le subió la dosis a 10 mg sin ninguna alteración (exposición actual = 14 meses). Del estudio se concluye que ambrisentan es bien tolerado a largo plazo, en pacientes que previamente no han tolerado bosentan y/o sitaxsentan debido a alteraciones hepáticas

**Oudiz RJ, Badesch DB, Rubin LJ and the ARIES Study Group. ARIES-E: Long-Term Safety and Efficacy of Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension. 103<sup>th</sup> International Conference of American Thoracic Society, San Francisco, 18-23 May 2007. Session [B15]: A300.**

El estudio ARIES E se trata de un análisis integrado de los estudios ARIES 1 y 2 de sus fases de extensión a largo plazo, con pacientes tratados con ambrisentan (2.5, 5 o 10 mg una vez al día) en los estudios ARIES-1, 2.

Se reclutaron 383 pacientes; 63% con HAP idiopática, 37% asociada; 46% clase funcional I/II, 54% clase III/IV; TM6M medio basal 347±85.4 m.

La mejora en la semana 12 fue de +37.7±3.61 m y en la semana 48 de +36.4±7.10 m. La mejoría en la clase funcional e índice de Borg para la disnea se mantuvo en el tratamiento prolongado. La supervivencia a 1 año fue del 95% (95% IC: 93% a 98%).

El edema periférico fue el efecto adverso más común. Un total de 8 pacientes (2.1%) presentaron elevación de transaminasas 3 veces superior al límite normal en el tratamiento prolongado (exposición media 1.4 años, exposición máxima 2.8 años); sólo uno de estos pacientes requirió el abandono del tratamiento. El tratamiento a largo plazo con ambrisentan tuvo un perfil de seguridad similar al observado en ARIES 1 y 2. Ambrisentan presentó en los pacientes con HAP un beneficio sostenido en capacidad de ejercicio, clase funcional, disnea y supervivencia a largo plazo. Ambrisentan fue bien tolerado incluyendo una baja incidencia y gravedad de anomalías en aminotransferasas.

Este resultado es similar al que consiguió Sitaxsentan en el estudio STRIDE-2X:

**Benza RL et al "Sitaxsentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. A 1-year, prospective, open-label observation of outcome and survival" Chest 2008; 134 (4):775-782**

229 procedentes del estudio STRIDE 2 con HAP de cualquier etiología y en cualquier estadio aunque mayoritariamente fueron de las clases funcionales II y III, mayoritariamente la III, procedentes del ensayo STRIDE 2, de 1 año de duración.

**Tratamientos:**

- Sitaxsentan 100 mg/24h (pacientes procedentes de los brazos de sitaxentan 50 ó sitaxentan 100)
- Bosentan 125 mg/12h (pacientes del brazo de bosentan)

Además, los pacientes del brazo placebo se aleatorizaron 1:1 a bosentan/sitaxentan.

<b>Resultados</b>				
<b>Variables</b>	<b>Sitaxentan 100mg/24h n=92</b>	<b>Bosentan 125mg/12h n=84</b>	<b>RAR</b>	<b>p</b>
Supervivencia al año	96%	88%	8%	ns (HR:0.34, IC95%: 0.11-1.10)
Empeoramiento clínico	34%	40%	6%	ns (HR:0.73, IC95%: 0.45-1.21)
Suspensión de monoterapia	30%	43%	13% (NNT=8)	<0.05 (HR: 0.58, IC95%, 0.35-0.97)
Aumento transaminasas x3LSN	6%	14%	8%	
Discontinuación por aumento de las transaminasas	3%	9%	6%	
Suspensión del tratamiento por EA	15%	30%	15%	

Si el análisis se realiza estratificando los pacientes en función de enfermedad de tejido conectivo (ETC), los resultados son más favorables en aquellos pacientes con hipertensión pulmonar asociada a enfermedad del tejido conectivo, siendo los resultados similares en el resto:

<b>Variables</b>		<b>Sitaxentan 100mg/24h (n=27 ETC + 65 no ETC)</b>	<b>Bosentan 125mg/12h (n=25 ETC +58 no ETC)</b>
	Supervivencia al año	<b>ETC</b>	96%
	<b>No ETC</b>	95%	91%
Empeoramiento clínico	<b>ETC</b>	27%	56%
	<b>No ETC</b>	27%	28%
Discontinuación monoterapia	<b>ETC</b>	24%	57%
	<b>No ETC</b>	32%	37%

Por su parte, **Bosentan**, en el estudio BREATHE-1:

-Demostró una mejora frente a placebo en el TM6M de +35m a la dosis de 125mg/12h y de +54m para 250mg/12h, similares a los de ambrisentan.

-Demostró mejorar la variable de empeoramiento clínico frente a placebo, al igual que ambrisentan

-No consiguió mejorar la clase funcional en la que estaban los pacientes (tampoco ambrisentan)

-Respecto a seguridad, el perfil de efectos adversos resulta peor para bosentan. El informe de la EMEA indica que los datos disponibles sugieren un mejor perfil de seguridad para ambrisentan. No obstante, la tasa de elevación de enzimas hepáticas descrita para ambrisentan a dos años está en el 4.2% de los pacientes. Un estudio de farmacovigilancia post-autorización de bosentan indica una tasa de un 7.8% de efectos adversos hepáticos. (Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Hoepfer MMI). *Results of the European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. Eur Respir J 2007; 30 (2):338-44.*

## 5. Evaluación de la seguridad

Según ficha técnica las reacciones adversas recogidas son:

<i>Trastornos cardiacos</i>	
Palpitación	Frecuentes
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Anemia (disminución de hemoglobina, disminución de hematocrito)	Frecuentes
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Cefalea (incluyendo cefalea sinusal, migraña) <sup>1</sup>	Muy frecuentes
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Congestión del tracto respiratorio superior (p. ej. nasal <sup>2</sup> , senos), sinusitis, nasofaringitis, rinitis	Frecuentes
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Dolor abdominal	Frecuentes
Estreñimiento	Frecuentes
<i>Trastornos vasculares</i>	
Rubefacción	Frecuentes
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Edema periférico, retención de fluidos <sup>3</sup>	Muy frecuentes
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Reacciones de hipersensibilidad (p. ej. angioedema, erupción)	Poco frecuentes

<sup>1</sup> La frecuencia de cefalea fue mayor con 10 mg ambrisentan.

<sup>2</sup> La incidencia de congestión nasal durante la terapia estuvo relacionada con la dosis.

<sup>3</sup> El edema periférico se notificó con mayor frecuencia con ambrisentan 10 mg. En ensayos clínicos el edema periférico se notificó más frecuentemente y tendió a ser más grave en pacientes  $\geq 65$  años

Las categorías de frecuencia de las reacciones adversas, asignadas conforme a la experiencia obtenida en los ensayos clínicos, pueden no reflejar la frecuencia con que aparecen estas reacciones adversas en la práctica clínica habitual.

### Función hepática.

En general la HAP se ha asociado con anomalías de la función hepática. Se ha observado un aumento de las enzimas hepáticas, potencialmente relacionado con el tratamiento con AREs. Por lo tanto, en general se deben evaluar los niveles de aminotransferasas hepáticas (ALT y AST) antes de iniciar el tratamiento con ambrisentan. No se debe iniciar el tratamiento con ambrisentan en pacientes con valores basales de ALT y/o AST  $>3 \times \text{LSN}$ .

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

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

#### Interacciones:

- En estudios no clínicos *in vitro* e *in vivo*, ambrisentan, a concentraciones clínicamente relevantes, no inhibe ni induce la fase I ni II de las enzimas que metabolizan el fármaco, lo que sugiere que ambrisentan tiene un bajo potencial para alterar los niveles de medicamentos metabolizados por estas rutas.
- Se ha estudiado la posible capacidad de ambrisentan de inducir la actividad del CYP3A4 en voluntarios sanos, y los resultados obtenidos sugieren que ambrisentan no tiene un efecto inductor sobre la isoenzima CYP3A4.
- La administración conjunta de ambrisentan con un inhibidor de la fosfodiesterasa, como sildenafil o tadalafil (ambos sustratos del CYP3A4) en voluntarios sanos, no afectó de manera significativa a la farmacocinética del inhibidor de la fosfodiesterasa ni de ambrisentan.
- La administración de ketoconazol (un potente inhibidor del CYP3A4) en estado estacionario no produjo un aumento clínicamente relevante en la exposición a ambrisentan. Se desconocen los efectos derivados de la administración conjunta de ambrisentan e inductores potentes del CYP3A4 y 2C19.
- En un ensayo en voluntarios sanos, ambrisentan no tuvo efectos sobre la farmacocinética en estado estacionario, ni sobre la actividad anti-coagulante de la warfarina. La warfarina tampoco tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de ambrisentan. Además, la administración de ambrisentan no afectó de forma general a la dosis semanal de anticoagulantes tipo warfarina, al tiempo de protrombina (PT), ni al Índice Internacional Normalizado (IIN o INR).
- Debe tenerse precaución si se administra ambrisentan con ciclosporina, ya que esta inhibe múltiples enzimas metabólicas y transportadores.

## 6.- Area económica

### 6.1. Coste tratamiento/día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

	<b>Ambrisentan</b> Volibris® 5 mg c/30	<b>Bosentan</b> Tracleer® 125/62.5 mg c/56		<b>Sitaxentan</b> Thelin® 100 mg c/ 28
<b>Precio envase (PVP+IVA)</b>	5mg=10mg=2149.68€	125mg = 2318.94 € 62.5mg = 2318.94 €		2318.94 €
<b>Precio unitario (PVP+IVA)</b>	5mg=10mg= 71.66€	125mg = 41.40 € 62.5mg = 41.40 € <b>62.5mg = 20.70 € (hospital)</b>		88.81 €
<b>Posología</b>	5-10mg/24h	62.5 mg/ 12h	125mg/12h	100 mg/día
<b>Coste día</b>	71.66€	41.40 €	82.80€	82.8 €
<b>Coste año</b>	5mg/24h= 13.042 € (fraccionando en farmacotecnia)  10mg/24=26.083 €	15.111 €	Primer año: 28.980 € 1.242 € (1º mes) +27.738 € (11 meses) <u>Sucesivos: 30.222 €</u>	30.222 €
<b>Coste incremental (diferencial)</b>	<b>-2.069,61 €</b> (ambrisentan 5mg vs bosentan 62.5mg/12)  <b>-4139 €</b> (vs 125mg/12h)	Referencia		+ 1.242 €/ 1º año para 125 mg +/- 0 €/año sucesivo para 125 mg + 13.869 €/ año para 62,5 mg

## 7.- Conclusiones

Ambrisentan es un nuevo antagonista del receptor de endotelina (ARE), selectivo para el tipo A (ETA). Sus resultados de eficacia son similares a los conseguidos por bosentan y sitaxsentan, por lo que la selectividad por el receptor de endotelina no está claro que tenga relevancia clínica a nivel de eficacia.

Sus ventajas fundamentales, a falta de mayor experiencia con el mismo, son el perfil de seguridad y manejo de interacciones y un coste inferior, siempre que se reformule en la unidad de farmacotecnia de de forma similar al bosentan.

La Comisión de Farmacia y Terapéutica acuerda su inclusión, clasificándolo como E.

## 8.- Bibliografía

1. Volibris® (ambrisentan) Ficha Técnica del producto [consultado 30 junio de 2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Volibris/H-839-PI-es.pdf>
2. Tracleer® (bosentan) Ficha Técnica del producto. [consultado 30 junio de 2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tracleer/H-401-PI-es.pdf>
3. Thelin® (sitaxentan) Ficha Técnica del producto. [consultado 30 junio de 2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/thelin/H-679-PI-es.pdf>
4. Volibris® (ambrisentan) Discusión científica Informe EMEA [consultado 30 junio de 2009]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/volibris/H-839-en6.pdf>
5. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008 Jun 10;117(23):3010-9.
6. McGoon M, Frost A, Oudiz R, Badesch D, et al. Ambrisentan Rescue Therapy in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Who Discontinued Bosentan or Sitaxsentan Due to Liver Function Abnormalities. *Chest* 2009;135:122-9.
7. Olschewski H, Galiè N, Rubin LJ and the ARIES Study Group. Ambrisentan Improves Exercise Capacity and Dyspnea in WHO Functional Class II and Class III Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. American Thoracic Society (ATS) International Conference, San Francisco 2007. Session [D109]: A1001.
8. Feldman JP, Keogh A. ARIES-3: long-term ambrisentan therapy in patients with pulmonary hypertension who previously discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function abnormalities. *Chest* Oct 2008: AP2206.
9. Oudiz RJ. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: 2-year outcome. *Chest* 2008 134: s40001.