

AMBRISENTÁN

En hipertensión arterial pulmonar

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Virgen de las Nieves)
Fecha 13/10/09

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Ambrisentán.

Indicación clínica solicitada: hipertensión arterial pulmonar (HAP) II y III, para mejorar la capacidad para realizar ejercicio. También en HAP idiopática y en HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo.

Autores / Revisores: Ana María Alañón Pardo/Meritxell Salazar Bravo.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: Ignacio Casado Moreno.

Servicio: Neumología.

Justificación de la solicitud: éste nuevo fármaco presenta ventajas frente alternativas aprobadas en nuestro hospital: mayor seguridad, facilita la adherencia/cumplimiento al tratamiento, mejora la administración, no inhibe el citocromo P450, posee un mejor perfil de seguridad hepática.

Fecha recepción de la solicitud: 1/06/09.

Petición a título: consensuada y con el visto bueno del jefe de servicio.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: ambrisentán

Nombre comercial: Volibris®

Laboratorio: GlaxoSmithKline

Grupo terapéutico. Denominación: otros antihipertensivos Código ATC: CO2KX02

Vía de administración: oral

Tipo de dispensación: hospitalaria

Vía de registro: centralizado

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVL con IVA
Comprimidos 5 mg	30	6609170	73.24€

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Actúa como antagonista selectivo del receptor de endotelina (ARE) de tipo A (ETA).

- Ambrisentán bloquea 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 ambrisentán 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.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS: hipertensión arterial pulmonar (HAP) II y III, para mejorar su capacidad para realizar ejercicio. También se ha demostrado eficacia en HAP idiopática y en HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo. (7/5/08).

EMEA: idem. (21/04/08).

FDA: idem. (junio 07)

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

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.

Los pacientes con HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo pueden requerir 10 mg 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.

4.4 Farmacocinética.

- ABSORCIÓN

Tiene una amplia disponibilidad oral mayor del 90 %. Su vida media es aproximadamente de 10 horas y por tanto presenta una larga duración de acción, lo que permite una sola administración al día frente a las dos administraciones necesarias para Bosentán.

Se absorbe rápidamente en humanos. Después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan alrededor de 1.5 horas después de la dosis, tanto en condiciones de ayuno como con alimentos. La C máx y el 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.

Puede ser tomado con o sin alimentos.

- DISTRIBUCIÓN

Presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas. Se fija principalmente a la albúmina (96.5 %) y en menor grado a la alfa1-glicoproteína ácida.

- METABOLISMO

Ambrisentán es un ARE de tipo no sulfonamida, perteneciente a la clase ácido propanoico.

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

Datos in vitro han mostrado que, a concentraciones terapéuticas, ambrisentán no inhibe las isoenzimas del citocromo P450.

- ELIMINACIÓN

Ambrisentán 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% ambrisentán inalterado. La semivida de eliminación plasmática en humanos está entre 13.6 y 16.5 horas.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Características comparadas con otros medicamentos similares				
Nombre	Ambrisentán	Bosentán	Sildenafil	Iloprost
Presentación	Comprimidos de 5 mg	Comprimidos de 62.5 y 125 mg	Comprimidos 20 mg	Ampollas 0.05 mg
Posología	5 mg/24h	62.5 mg/12h 4 semanas 125mg/12h de mantenimiento	20 mg/8h	2.5-5mcg/4h (inhalaado)
Características diferenciales	HAP II y III, HAP Idiopática y HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo. Afinidad ETa-ETb 400-1	HAP III (Eur)/IV(USA), HAP idiopática y familiar, HAP secundaria, y esclerosis sistémica. Afinidad ETa-ETb 40-1	Inhibidor de la fosfodiesterasa. HAP III	Análogo de PGI ₂ . fármaco de segunda línea y en ttos combinados.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

No se dispone ningún ensayo clínico que compare ambrisentán con el antagonista no selectivo, bosentán.

Se describen los dos ensayos clínicos pivotaes en los que la EMEA se basó para la autorización de la comercialización del fármaco (ARIES 1 y ARIES 2), ambos son en fase III, controlados con placebo, en primera línea (Galie N et al).

También se dispone de un ensayo de ambrisentán en segunda línea (McGoon et al.)

Asimismo, con el fin de comparar indirectamente ambrisentán frente a bosentán, se detalla un ensayo de bosentán frente a placebo en primera línea (Bréathe-1).

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Ensayos clínicos de ambrisentán:

Tabla 1 .Galie N et al. Ambrisentán for the treatment of pulmonary arterial hipertensión: results of the ambrisentán in pulmonary arterial hipertensión, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES1).

Breve descripción:

- Nº de pacientes: 201
- Diseño: Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo
- Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: ambrisentán 5mg y 10 mg/ placebo.
- 12 semanas de duración.
- Criterios de inclusión: pacientes con HAPI o HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo. La mayoría tenían síntomas de la clase II (38.4%) o de la clase III (55%). Test de la marcha de 6 minutos (TM6M) entre 150 y 450 m.
- Criterios de exclusión: pacientes con enfermedad hepática pre-existente y los pacientes que estaban recibiendo otros tratamientos específicos para la HAP (ej. Prostanoides).
- Pérdidas: 19
- Tipo de análisis: por intención de tratar

Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Ambrisentán 5mg N (67)	Ambrisentán 10mg N (67)	Placebo N (67)	p (5mg)	p (10 mg)
Mejora del TM6M (en m)	30.6	51.4	-7.8	0.008(IC 95% 3-59)	<0.001 (IC 95% 27-76)
empeoramiento clínico	4%	4%	9%	ns	ns
Cambio en la clasificación funcional	mejora	mejora	deterioro	0.036	
Cambio en el Índice de Borg de la Disnea (BDI)	-0.6		0	0.017	
Cambio en el cuestionario SF-36	-	-	-	ns	
Cambios de concentración plasmática del péptido natriurético tipo B	30%	45%	9%	<0.003	

Tabla 2. Galie N et al. Ambrisentán for the treatment of pulmonary arterial hipertensión: results of the ambrisentán in pulmonary arterial hipertensión, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES2)

Breve descripción:
 -Nº de pacientes: 192
 -Diseño: Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: ambrisentán 2.5mg y 5mg/ placebo.
 -12 semanas de duración.
 -Criterios de inclusión: pacientes con HAPI o HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo. La mayoría tenían síntomas de la clase II (44.79%) o de la clase III (51.76%). Test de la marcha de 6 minutos (TM6M) entre 150 y 450 m.
 -Criterios de exclusión: pacientes con enfermedad hepática pre-existente y los pacientes que estaban recibiendo otros tratamientos específicos para la HAP (ej. Prostanoides).
 -Pérdidas: 22
 -Tipo de análisis: por intención de tratar

Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Ambris. 2.5 mg N (65)	Ambris .5mg N (64)	Placebo N (63)	p (2.5mg)	p (5mg)
Mejora del TM6M	32	59.4	-10.1	0.022 (IC95% 2-63)	<0.001 (IC95% 30-89)
Empeoramiento clínico*	5%	5%	22%	0.005	0.008
Cambio en la clasificación funcional	mejora	mejora	empeora	ns	
Cambio en el Índice de Borg de la Disnea (BDI)	-1.1		0.8	0.019	
Cambio en el cuestionario SF-36	3.41±6.96		- 0.2±7.14	0.005	
Cambios de concentración plasmática del péptido natriurético tipo B	29%	30%	13%	<0.003	

*la administración de ambrisentán (grupo de dosis combinada) retrasó significativamente el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento clínico de la HAP en comparación con placebo (p<0.001); el valor de hazard ratio mostró una reducción del 80% (IC95%:47 a 92%).

Resultado del EC McGoan et al, en pacientes con toxicidad hepática por bosentán:

Tabla 3. McGoon MD et al. Ambrisentán therapy in patients with pulmonary arterial hipertensión who discontinued bosentán or sitaxsentan due to liver function test abnormlities.

Breve descripción:

- Nº de pacientes: 39
- Criterios de inclusión: Pacientes con HAP de cualquier etiología y que habían interrumpido el tratamiento con Bosentán (31), Sitaxentan (2) o ambos (3) por elevación de transaminasas.
- Criterios de exclusión: elevación de transaminasas 1.5 el limite normal. (Debían normalizarse tras bosentán o sitaxentan).
- Tratamiento: ambrisentán 2.5 mg durante 4 semanas y luego 5 mg hasta 12 semanas. Los pacientes podían tomar prostanoides o sildenafil.
- Duración del estudio: 12 semanas.

Resultados

Variable evaluada	Ambrisentán 2.5 mg + 5mg
ALT > 3 LSN	0% (IC 95% = 0% - 9.7%)
ALT transitoria < 3 LNSI	2.8% (IC 95% = 0.1% - 14.5%)

Según la tabla 3, ambrisentán puede ser una opción en pacientes que abandonan el tratamiento debido a alteraciones hepáticas.

Ensayos clínicos con bosentán:

Tabla 4. Breathe 1 (Rubin et al.). Bosentán therapy for pulmonary arterial hipertensión.

Breve descripción:

- Nº de pacientes: 213
- Diseño: Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo
- Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: bosentán 125 mg y 250mg/ placebo (las 4 primeras semanas bosenentan 62.5 mg/12h vs placebo. Hasta la 16ª semana bosentán 125mg/12h, 250 mg/12h vs placebo.)
- Criterios de inclusión: pacientes con hipertensión pulmonar tanto primaria como secundaria (Clase III y IV (10%) de la OMS) pero sin enfermedad intersticial.
- Criterios de exclusión: los pacientes tenían que tener un tratamiento no cambiado en el último mes y no haber recibido epoprostenol en los tres meses anteriores. Esto motivó que sólo se incluyera un 10% de pacientes Clase IV.
- Tipo de análisis: por intención de tratar

Resultados

Variable evaluada	Bosentán 125 mg	Bosentán 250 mg	Placebo
Mejora del TM6M. Semana 16	+35m	+65	-8
Cambios en la clase funcional	<i>No diferencias vs placebo</i>	<i>No diferencias vs placebo</i>	-
Cambio en el índice disnea de Borg. 16 semanas.	<i>0.1±0.2</i>	<i>0.6±0.2</i>	<i>0.3±0.2</i>

Tabla 5. Comparación características ensayos.

	BOSENTAN BREATHE-1	AMBRISENTAN ARIES-1 y ARIES-2
Nº pacientes	213	353
Criterios de inclusión	Clases III-IV (90% de III)	Clases II y III (55% en ARIES1 y 52% en ARIES 2)
Origen de la HAP	Idiopática y secundaria	Idiopática y secundaria
Exclusión de uso concomitante	Prostaciclina y sildenafil	Prostaciclina y sildenafil

Tabla 6. Eficacia comparada entre los distintos fármacos.			
Fármaco	% eficacia fármaco	%eficacia control	(IC 95%)
TM6M			
Bosentán 125mg	+ 35 m	- 8 m	
Ambrisentán 5mg	+ 45 m*	---	26m-65m
Índice de disnea de Borg			
Bosentán 125mg	+ 0.1	+0.3	-0.1 // +0.1
Ambrisentán 5mg	-0.7	----	-1.3 // -0.2
% de pacientes que mejoran la Clase funcional			
Bosentán 125mg	-----	-----	
Ambrisentán 5mg	-----	-----	

* para la clase III el rango fue de 39-45m

Ambos fármacos alcanzan tasas de mejora similares en todos los parámetros.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

En ARIES 1 Y 2, el criterio de valoración principal de eficacia definido para los estudios en fase III 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 TM6M. En ambos ensayos, el tratamiento con Ambrisentán tuvo como resultado una mejoría significativa en el TM6M, para cada una de las dosis.

En el ensayo ARIES 2, la administración de Ambrisentán retrasó significativamente el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento clínico de la HAP en comparación con placebo. La medida incluyó: muerte, trasplante pulmonar, hospitalización por HAP, septostomía atrial, adición de otros agentes terapéuticos para el tratamiento de la HAP y criterios de abandono temprano.

Se observó un incremento estadísticamente significativo para el grupo de dosis combinadas en la escala de función física de la encuesta de SF-36 Health Survey comparado con placebo.

El tratamiento con Ambrisentán produjo una mejoría estadísticamente significativa en la BDI en la semana 12.

También se observan cambios beneficiosos en otros parámetros como la Clase Funcional de la OMS y los valores de péptido natriurético.

En la comparación indirecta de bosentán y ambrisentán, los resultados son similares, ambrisentán no ha demostrado ser más eficaz que bosentán. Se alcanzan tasas de mejora en los parámetros habituales en el mismo orden.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

- **Rev. Prescrire:** ambrisentán es el primer ARE autorizado en la Unión Europea para HAP II. El potencial de interacciones medicamentosas del ambrisentán parece menor que el de otros ARE, sin embargo, presenta problemas relacionados con la vasodilatación, hepatotoxicidad y teratogenia, los efectos adversos publicados del ambrisentán no parecen ser mejores que los de bosentán. En la práctica, para pacientes poco sintomáticos no está demostrado que el ambrisentán cambie la evolución de la enfermedad. No está justificado exponer a estos pacientes a los efectos indeseables y quizás graves.

- **Micromedex:** en adultos, categoría B.

- **Croxtall JD, Keam SJ. Ambrisentán. Drugs 2008; 68(15): 2195-204:** Ambrisentán es efectivo en HAP II y HAP III. El TM6M es significativamente mayor en pacientes con HAP II que en HAP III. El BDI es más bajo en clase II que en clase III.
- **Hrometz SL, Shields KM. Role of ambrisentán in the management of pulmonary hipertensión. Ann Pharmacotherapy 2008; 42(11):1653-1659:** ambrisentán es un efectivo ARE en pacientes con HAP. Una ventaja significativa es la carencia de interacciones con medicamentos clínicamente importantes como la warfarina y sildenafil.
- **Opitz CF et al. Inhibition of endothelin receptors in the treatment of pulmonary arterial hipertensión: does selectivity matter? Eur Heart J 2008; 29(16): 1936-1948:** revisión de tres ARE (bosentán, sitaxentan y ambrisentán). No se ha podido determinar si existen diferencias clínicamente significativas entre los 3 en función de la selectividad por los receptores (ARE A o ARE B), por tanto se deben considerar otros aspectos como las interacciones farmacológicas o perfil de efectos adversos (características más relacionadas con sus propiedades químicas o farmacológicas, que con la selectividad).
- **Cheng JW. Ambrisentán for the management of pulmonary arterial hipertensión. Clin Ther 2008; 30(5):825-833:** ambrisentán es efectivo y bien tolerado en el manejo de la HAP. Sin embargo se debe estudiar su seguridad a largo plazo y su potencial de interacciones con otros agentes utilizados normalmente en pacientes con HAP.
- **Barst RJ. A review of pulmonary arterial hipertensión: role of ambrisentán. Vasc Health risk Manag. 2007; 3 (1):** ambrisentán ha demostrado eficacia clínica, baja incidencia de toxicidad hepática y bajo riesgo de interacciones medicamentosas, por lo que es un buen tratamiento de elección en la HAP.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

- **Scottish Medicines Consortium. Ambrisentán 5 mg and 10 mg. <http://www.scottishmedicines.org.uk>:** uso restringido en pacientes con HAP II y III, para mejorar la capacidad de ejercicio. Muestra eficacia en HAP idiopática y en HAP asociada a tejido conectivo. Ambrisentán presenta un beneficio/riesgo comparable a otras ARE. La no inferioridad no ha sido formalmente demostrada, lo que hace que ambrisentán tenga una limitada evidencia clínica. Cuando se necesite emplear un ARE, ambrisentán puede ser una alternativa.
- **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CEDAC final recommendation and reasons for recommendation: Ambrisentán. <http://www.cadth.ca>:** el uso de ambrisentán debería limitarse a pacientes que no responden o está contraindicado sildenafil. La administración concomitante con otros ARE, epoprostenol, treprostinil o sildenafil no está recomendada.
- **Galié N et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hipertension. Eur Heart J. 2009 Feb; 30 (4): 394-403.** : los resultados de este metaanálisis sugieren una mejoría en los pacientes tratados con terapias específicas diana.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

La seguridad de ambrisentán se ha evaluado en ensayos clínicos con más de 483 pacientes con HAP. A continuación se lista, por frecuencia y clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas del fármaco recogidas de los datos de un ensayo clínico controlado con placebo de 12 semanas. Con una evaluación más larga en estudios no controlados (observación media de 79 semanas), el perfil de seguridad fue semejante al observado en estudios a corto plazo. Para las reacciones adversas relacionadas con la dosis, la categoría de

frecuencia refleja la dosis más alta de Ambrisentán. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

- trastornos cardiacos: palpitación (frecuentes).
- trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia, disminución de la hemoglobina, disminución de hematocrito (frecuentes).
- trastornos del sistema nervioso: incluyendo cefalea sinusal, migraña (muy frecuentes).
- trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: congestión del tracto respiratorio superior, sinusitis, nasofaringitis, rinitis (frecuentes).
- trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, estreñimiento (frecuentes).
- trastornos vasculares: rubefacción (frecuentes).
- trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: edema periférico y retención de fluidos (muy frecuentes).
- trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad, angioedema, erupción (poco frecuentes).

Además de las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos, se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post-aproación de Ambrisentán. Las frecuencias se definieron como “no conocida”:

- trastornos cardiacos: insuficiencia cardiaca (la mayoría de los casos de insuficiencia cardiaca notificados se asociaron con retención de fluidos).
- trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos: disnea (se han notificado casos de empeoramiento de la disnea de etiología no clara poco después de iniciar el tratamiento con Ambrisentán).

En ARIES1+2 ambrisentán fue bien tolerado con reacciones adversas leves y moderadas (dolor de cabeza, edema y congestión nasal), con un 9.6% de efectos adversos (1 sólo grave) frente al 16.7% frente a placebo (1 sólo efecto grave).

Los pacientes reclutados en los ensayos ARIES 1 y 2 fueron elegibles para entrar en una fase abierta de extensión a largo plazo, el ensayo ARIES-E (n=383).

Se desconoce el efecto de Ambrisentán sobre los resultados de la enfermedad. La probabilidad de supervivencia observada a un año para sujetos que recibieron Ambrisentán (grupo de dosis combinadas de Ambrisentán) fue del 95% y a 2 años fue del 84 %.

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

La incidencia acumulada de anomalías en las aminotransferasas séricas>3xULN en todos los estudios Fase 2 y 3 (incluyendo sus correspondientes fases abiertas de extensión) fue de 17 en 483 sujetos para una duración media de exposición de 79.5 semanas. Esto equivale a una tasa de eventos de 2.3 eventos por 100 pacientes año de exposición a Ambrisentán.

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

Información sobre seguridad hepática en EMEA

Hepatotoxicidad	Placebo (n=155)	Bosentán (n=83)	Ambrisentán (n=483)
ALT > 3 LSN	8 (5%)	10 (12%)	17 (3.5%)

ALT > 5 LSN	1 (0,7%)	5 (6%)	0(0%)
-------------	----------	--------	-------

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

En general se considera la hepatotoxicidad como un efecto adverso de clase que es dosis dependiente.

Para **Bosentán**, es una RAM bien conocida. Tras su comercialización en Europa, EMEA pidió un estudio de farmacovigilancia que incluyó 49.994 pacientes en 30 meses de seguimiento, representando el 79% de los expuestos en Europa en este periodo. La tasa anual de elevación de transaminasas fue del 10.1%. El 3.2% de los pacientes tuvieron que suspender el tratamiento por ese motivo. El efecto fue reversible en todos los casos y no dejó de daño hepático permanente.

Para **Ambrisentán**, los resultados son mejores en hepatotoxicidad, pero peores en otras RAM como la anemia y el edema periférico. En el informe EPAR se establece una disminución media de la hemoglobina de 0.76 g/dl en las primeras 4 semanas para la dosis de 5 mg/24h (1.1 g/dl para 10mg/24h). Lo mismo se observa para el hematocrito.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

-Precauciones en poblaciones especiales:

De acuerdo con los resultados de un análisis farmacocinética poblacional realizado en voluntarios sanos y en pacientes con HAP, las propiedades farmacocinéticas de ambrisentán no se ven influenciadas significativamente ni en función del género ni de la edad.

Niños y adolescentes:

No se recomienda su uso en pacientes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia renal:

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

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

Insuficiencia hepática:

Las principales rutas de metabolización de ambrisentán son la glucuronidación y la oxidación con la subsiguiente eliminación en la bilis, por lo tanto cabe esperar que la insuficiencia hepática aumente la exposición a ambrisentán. En un análisis farmacocinética poblacional, el aclaramiento oral disminuyó como consecuencia de los crecientes niveles de bilirrubina. Sin embargo, la magnitud del efecto de la bilirrubina es moderada. No se han estudiado las propiedades farmacocinéticas de ambrisentán en pacientes con insuficiencia hepática grave (con o sin cirrosis). Por lo tanto, el tratamiento con Ambrisentán no debe ser iniciado en pacientes con insuficiencia hepática grave o que presenten una elevación de las aminotransferasas clínicamente relevante (>3xULN).

-Contraindicaciones:

- hipersensibilidad al principio activo, a la soja o alguno de los excipientes.
- embarazo.
- mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo fiable.
- lactancia.
- insuficiencia hepática grave (con o sin cirrosis).
- valores basales de aminotransferasas hepáticas, es decir, AST y/o ALT > 3xULN.

-Interacciones:

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

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

La administración conjunta de ambrisentán con un inhibidor de la fosfodiesterasa, como sildenafil o tadalafilo (ambos sustratos del CYP3A4) en voluntarios sanos, no afectó de manera significativa a la farmacocinética del inhibidor de la fosfodiesterasa ni de ambrisentán.

La administración de ketoconazol (un potente inhibidor del CYP3A4), en estado estacionario no produjo un aumento clínicamente relevante en la exposición a ambrisentán.

Se desconocen los efectos derivados de la administración conjunta de Ambrisentán e inductores del CYP3A4 y 2C19.

En un ensayo en voluntarios sanos, ambrisentán 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 ambrisentán. Además, la administración de ambrisentán no afectó de forma general a la dosis semanal de anticoagulante tipo warfarina, al tiempo de protrombina (PT), ni al Índice Internacional Normalizado (INR).

La ciclosporina A inhibe múltiples enzimas metabólicas y transportadores. Se debe tener precaución cuando se co-administre Ambrisentán con ciclosporina A.

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

La eficacia y seguridad de Ambrisentán cuando se administra de forma conjunta con otros medicamentos para el tratamiento de la HAP (p.ej. prostanoides e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo V) no ha sido específicamente estudiada en ensayos clínicos controlados. Por consiguiente, se recomienda precaución en caso de co-administración.

En estudios in vitro se ha observado que ambrisentán no tiene efecto inhibitorio sobre el eflujo de digoxina mediante la glicoproteína-P, y es un sustrato de baja afinidad del eflujo mediado por la Pgp. La administración en estado estacionario de ambrisentán a voluntarios sanos no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de digoxina, un sustrato de la Pgp, administrada en dosis única.

6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

En caso de inclusión de ambrisentan en la GFT de nuestro hospital, se deben difundir las diferencias en cuanto a la pauta posológica de ambrisentan (que se administra una vez al día) y bosentan (cada 12 h), para prevenir posibles errores de medicación. También sería necesario difundir las diferencias en el perfil de interacciones (ciclosporina A...).

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.
Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s medicamento

	medicamento	
	AMBRISENTÁN 30 comp de 5 mg	BOSENTÁN 56 comp de 125/62.5mg
Precio unitario (PVL+IVA)	73,24€	125mg = 41,41€ 62,5mg = 41,41€
Posología	5 mg/24h	62,5mg/12h después 125mg/12h
Coste día	73,24€	82,82€
Coste tratamiento completo* o tratamiento/año	26.732 €	30.229 €
Coste global o coste global tratamiento/año	26.732 €	30.229 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	- 3497€ /paciente y año	referencia

* calculado para un paciente

Coste incremental respecto a la terapia de referencia para cada paciente es de 3497€ al año.

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

No es posible calcular el CEI basado en el NNT.

7.2.b- Coste eficacia incremental estudios publicados

No disponible.

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

El coste anual total de bosentan en nuestro hospital es de 1.016.520 € (una media de 32 pacientes anuales). El coste al año de un paciente tratado con bosentan es de 30.229 €, mientras que el mismo paciente tratado con ambrisentan 5mg sería de 26.732 € (actualmente está comercializada la dosis de 5 mg, y en breve se espera tener disponible la presentación de 10mg que se ha solicitado al mismo precio que la dosis de 5 mg, según comunicado del laboratorio, pero aun a la espera de resolución por parte de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Política Social.) En caso de que la nueva presentación no tuviera el mismo precio que la de 5mg, supondría el doble del gasto para pacientes que requieran esta dosis.

Se estima que durante un año serán tratados en nuestro hospital un total de 2 o 3 pacientes con el nuevo fármaco. El ahorro para el hospital sería de 3497 € euros por paciente.

7.4. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede.

7.5. Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

No procede.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- Ambrisentán es el último antagonista del receptor de endotelina aprobado para el tratamiento de la HAP. Aunque ambrisentán posee mayor afinidad para el receptor tipo A de endotelina que para tipo B, las ventajas específicas de esta selectividad en términos de eficacia comparado con el agente no selectivo, bosentán, no se han demostrado.

- No existen trabajos comparativos entre los distintos antagonistas de las endotelinas. Los trabajos se realizan frente a placebo y con similitud en las características de los pacientes y en las variables de resultado por lo que pueden realizarse comparaciones indirectas, mostrando que se alcanzan tasas de mejora en los parámetros habituales del mismo orden.

- Al igual que bosentán, la preocupación más significativa en cuanto a seguridad se relaciona con el potencial de daño hepático y su contraindicación en embarazo. La menor hepatotoxicidad de ambrisentán está lejos de haber sido bien cuantificada, puesto que esta RAM necesita de largos periodos de administración y los pacientes tratados a largo plazo con estos medicamentos son escasos. La incidencia de este efecto en bosentán si está bien establecida en estudios de miles de pacientes y es del orden de 10%, aproximadamente el triple que la notificada para ambrisentán.

- Una ventaja significativa de ambrisentán es la carencia de interacciones con medicamentos clínicamente importantes como warfarina y sildenafil, que son medicamentos utilizados frecuentemente por los pacientes tratados para la HAP.

- Ambrisentán se administra una sola vez al día, a diferencia del bosentán, que se administra dos veces al día, lo cual puede mejorar el cumplimiento terapéutico.

- La inclusión de ambrisentán en la guía farmacoterapéutica de nuestro hospital supondría un ahorro económico de 3497€ por paciente al año (sin tener en cuenta los pacientes en los que es necesario doblar la dosis, pues no queda claro cuando se comercializará la presentación de 10mg y si saldrá al mismo precio que la presentación de 5mg). No obstante, hay una gran diferencia económica entre tratar con sildenafil, también de primera línea en HAP, y los ARE (coste día de ambrisentán es de 73,24€ vs coste día de sildenafil es de 18,6€).

- Asimismo, se debe tener en cuenta la reciente incorporación al mercado de otro ARE (Xitasentan) que hay que considerar para establecer la equivalencia terapéutica en HAP de bosentán, ambrisentán y xitasentan.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

9.- BIBLIOGRAFÍA.

- Galie N et al. Ambrisentán for the treatment of pulmonary arterial hipertensión: results of the ambrisentán in pulmonary arterial hipertensión, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES1 y 2). Circulation 2008; 117(23):3010-3019.
- Galié N et al. Ambrisentán therapy for pulmonary arterial hipertension. J AM Coll Cardiol 2005; 46 (3): 529-35.
- McGoon MD et al. Ambrisentán therapy in patients with pulmonary arterial hipertension who discontinued bosentán or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. Chest 2009 Jan; 135(1):122-9.
- Rubin et al. Bosentán therapy for pulmonary arterial hipertensión. Nejm, 2002; 346:896-903.
- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) Volibris. DCI: Ambrisentán. EMEA H/C/000839; (Rev. 2), 2009.
- Medical Review. Ambrisentán, Letairis, FDA approval package. 2007. (581.913).
- Ambrisentán (Volibris). Trop risqué dans l'hypertension artérielle pulmonaire peu symptomatique. Rev Prescr 2009; 28 (303): 10-1.
- Ambrisentán (Drug Evaluations). In: Klasko RK, editor. Drugdex System. Micromedex Greenwood Village, Colorado.
- Croxtall JD, Keam SJ. Ambrisentán. Drugs 2008; 68(15): 2195-204.
- Hrometz SL, Shields KM. Role of ambrisentán in the management of pulmonary hipertensión. Ann Pharmacotherapy 2008; 42(11):1653-1659.
- Opitz CF et al. Inhibition of endothelin receptors in the treatment of pulmonary arterial hipertensión: does selectivity matter? Eur Heart J 2008; 29(16): 1936-1948
- Cheng JW. Ambrisentán for the management of pulmonary arterial hipertensión. Clin Ther 2008; 30(5):825-833.
- Barst RJ. A review of pulmonary arterial hipertensión: role of ambrisentán. Vasc Health risk Manag. 2007; 3 (1):11-22.
- Scottish Medicines Consortium. Ambrisentán 5 mg and 10 mg. <http://www.scottishmedicines.org.uk>.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CEDAC final recommendation and reasons for recommendation: Ambrisentán. <http://www.cadth.ca>.
- Galié N et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hipertension. Eur Heart J. 2009 Feb; 30 (4): 394-403.