

Industria Argentina

AMBRISENEX 5 - 10 AMBRISANTEN 5 y 10 mg

Comprimidos Recubiertos - Administración oral

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULAS

Cada comprimido recubierto contiene:

Ambrisenant 5 mg - 10 mg.

Excipientes: lactosa monohidrato; croscarmelosa sódica; celulosa microcristalina; estearato de magnesio. Recubrimiento: alcohol polivinílico; dióxido de titanio; polietilenglicol; talco; laca aluminica rojo allura.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo para la hipertensión arterial pulmonar, código ATC: C02KX02.

INDICACIONES

Ambrisenant 5 - 10 están indicados para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes clasificados como clase funcional (CF II y III) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), incluyendo su uso en tratamiento de combinación. Se ha demostrado la eficacia de este medicamento en HAP idiopática (HAPI) y en HAP asociada a la enfermedad del tejido conectivo.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

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

Ambrisenant es un potente antagonista de ET-A (Ki 0,016 nM) y altamente selectivo (aproximadamente 4.000 veces más afín para ET-A que para ET-B).

Ambrisenant bloquea el subtipo ET-A, del receptor que se localiza mayoritariamente en las células musculares lisas vasculares y miocitos cardíacos. De este modo se previene la activación de sistemas de segundos mensajeros mediada por la endotelina y que origina en la vasoconstricción y la proliferación de las células musculares lisas.

Se espera que la selectividad de Ambrisenant por el receptor de ET-A en lugar de por el receptor ET-B conserve la producción mediada por el receptor ET-B de los vasodilatadores óxido nítrico y prostaciclina.

Farmacocinética

Absorción

Ambrisenant se absorbe rápidamente en humanos. Después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de Ambrisenant se alcanzan normalmente alrededor de 1,5 horas después de la dosis, tanto en condiciones de ayuno como con alimentos. La C_{max} y el área bajo la curva de concentración-tiempo plasmática (AUC) aumentan proporcionalmente con la dosis en el intervalo de dosis terapéutico. El estado estacionario normalmente se consigue a los 4 días de administración repetida.

Ambrisenant puede ser tomado con o sin alimentos.

Distribución

Ambrisenant presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas. La unión media a proteínas plasmáticas *in vitro* de Ambrisenant fue 98,8% e independiente de la concentración en el rango de 0,2-20 microgramos/ml. Ambrisenant se fija principalmente a la albúmina (96,5%) y en menor grado a la alfa1-glicoproteína ácida.

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

Metabolismo

Ambrisenant es un ARE de tipo no sulfonamida (perteneciente a la clase del ácido propanoico). Ambrisenant es glucuronizado por varias isoenzimas de la uridina difosfato glucosiltransferasa (UGT): UGT1A9S, UGT2B7S y UGT1A3S para formar un glucuronido de Ambrisenant (13%). Ambrisenant también sufre metabolismo oxidativo principalmente por el CYP3A4 y en menor grado por el CYP3A5 y el CYP2C19 para formar 4-hidroxiacetil Ambrisenant (21%), que es posteriormente glucuronizado para dar el 4-hidroxiacetil Ambrisenant glucuronido (5%). La afinidad del 4-hidroxiacetil Ambrisenant por el receptor de endotelina humano es 65 veces menor que la de Ambrisenant. Por lo tanto, para las concentraciones plasmáticas observadas (aproximadamente el 4% se corresponde con Ambrisenant inalterado), no se espera que el 4-hidroxiacetil Ambrisenant contribuya a la actividad farmacológica de Ambrisenant.

Eliminación

Ambrisenant 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% Ambrisenant inalterado. La semivida de eliminación plasmática en humanos está entre 13,6 y 16,5 horas.

Poblaciones especiales

Las propiedades farmacocinéticas de Ambrisenant no se ven influenciadas significativamente ni en función del género ni de la edad (ver posología/dosificación-modo de administración).

Insuficiencia renal

Ambrisenant no experimenta un metabolismo renal o aclaramiento renal (excreción) significativo. El clearance de creatinina resultó ser una covariable estadísticamente significativa que afecta al clearance oral de Ambrisenant. Sin embargo, la magnitud de la disminución en el clearance es moderada (20-40%) en pacientes con insuficiencia renal moderada y por lo tanto es improbable que sea clínicamente relevante. En cualquier caso, se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (ver posología/dosificación-modo de administración).

Insuficiencia hepática

Las principales rutas de metabolización de Ambrisenant son la glucuronización y la oxidación con la subsiguiente eliminación en la bilis, por lo tanto se podría esperar que la insuficiencia hepática aumente la exposición (C_{max} y AUC) a Ambrisenant. El clearance disminuye como consecuencia de los crecientes niveles de bilirrubina. Sin embargo, la magnitud del efecto de la bilirrubina es moderada (comparado con un paciente típico, con una bilirrubina de 0,6 mg/dl, un paciente con una bilirrubina elevada de 4,5 mg/dl tendría aproximadamente un 30% menos de clearance de Ambrisenant). No se han estudiado las propiedades farmacocinéticas de Ambrisenant en pacientes con insuficiencia hepática grave (con o sin cirrosis). Por lo tanto, el tratamiento con Ambrisenant no debe ser iniciado en pacientes con insuficiencia hepática grave o que presenten una elevación de las aminotransferasas clínicamente relevante (>3xUSN) (ver contraindicaciones/advertencias y precauciones-interacciones).

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

AMBRISENEX en monoterapia

Se debe tomar por vía oral, comenzando con una dosis de 5 mg al día que se podrá aumentar a 10 mg diarios, dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad.

AMBRISENEX en combinación con tadalafilo

Cuando se utiliza en combinación con tadalafilo, la dosis de Ambrisenant se debe ajustar hasta alcanzar una dosis de 10 mg una vez al día.

Los escasos datos disponibles sugieren que la interrupción brusca del tratamiento con Ambrisenant no está asociada con un empeoramiento rebote de la HAP.

Cuando se coadministra con ciclosporina A, la dosis de Ambrisenant debe ser limitada a 5 mg una vez al día y el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver características farmacológicas/propiedades farmacocinéticas).

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver características farmacológicas/propiedades farmacocinéticas).

Se debe iniciar el tratamiento con cautela en individuos con insuficiencia renal grave, y prestar especial cuidado si la dosis se incrementa hasta los 10 mg de Ambrisentan.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado el efecto de Ambrisentan 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, se podría esperar que la insuficiencia hepática incremente la exposición (C_{max} y AUC) a Ambrisentan. Por lo tanto, no se debe iniciar el tratamiento con Ambrisentan en pacientes con insuficiencia hepática grave, ni en aquellos con elevación de los valores de aminotransferasas hepáticas clínicamente significativa (más de 3 veces el límite superior de la normalidad [$>3 \times USN$]); (ver contraindicaciones, advertencias y precauciones-interacciones).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ambrisentan en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos y se recomienda tragarlos enteros. Se recomienda no fracturar, machacar o masticar el comprimido.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver Advertencias y Precauciones).
- Embarazo.
- Mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo fiable.
- Lactancia materna.
- Insuficiencia hepática grave (con o sin cirrosis) (ver sección Posología/Dosificación - Forma de administración).
- Valores basales de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) $>3 \times LSN$ (ver secciones Posología/Dosificación - forma de administración; Advertencias y Precauciones).
- Fibrosis pulmonar idiopática (FPI), con o sin hipertensión pulmonar secundaria.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Ambrisentan no se ha estudiado en un número suficiente de pacientes que permita establecer el balance beneficio/riesgo en pacientes con HAP clasificados como clase funcional I de la OMS.

No se ha establecido la eficacia de Ambrisentan en monoterapia en pacientes con HAP clasificados como clase funcional IV de la OMS. Si el estado clínico empeora, se debe considerar el cambio a un tratamiento recomendado en el estadio grave de la enfermedad (por ejemplo Epoprostenol).

Función hepática

La HAP se ha asociado con anomalías de la función hepática. Se han observado casos de hepatitis autoinmune, incluyendo una posible exacerbación de una hepatitis autoinmune subyacente, lesión hepática y elevaciones de las enzimas hepáticas potencialmente relacionadas con el tratamiento con Ambrisentan (ver Reacciones Adversas y Farmacodinamia). Por lo tanto, se deben evaluar los niveles de aminotransferasas hepáticas (ALT y AST) antes de iniciar el tratamiento con Ambrisentan, no debiéndose iniciar el tratamiento en pacientes con valores basales de ALT y/o AST $>3 \times LSN$ (ver Contraindicaciones).

Se recomienda controlar a los pacientes para detectar signos de daño hepático y hacerles un seguimiento mensual de los niveles de ALT y AST. Si los pacientes desarrollan un incremento inexplicable y sostenido de los niveles de ALT y/o AST clínicamente significativo, o si el incremento de ALT y/o AST va acompañado de signos o síntomas de daño hepático (por ejemplo 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.

Concentración de hemoglobina

El uso de antagonistas de los receptores de endotelina (AREs), incluido

Ambrisentan, se ha asociado con una reducción en la concentración de hemoglobina y hematocrito. La mayor parte de estas disminuciones fueron detectadas durante las primeras 4 semanas de tratamiento, estabilizándose generalmente los niveles de hemoglobina pasado este período.

Las disminuciones medias desde los valores basales (que van desde 0,9 hasta 1,2 g/dl) en las concentraciones de hemoglobina continuaron hasta los 4 años de tratamiento con Ambrisentan, en la extensión a largo plazo de los ensayos clínicos abiertos en fase 3 pivotales. En el período posterior a su comercialización, se han notificado casos de anemia que requirieron transfusiones de glóbulos sanguíneos (ver Reacciones Adversas).

No se recomienda iniciar el tratamiento con Ambrisentan en pacientes con anemia clínicamente significativa. Se recomienda medir los niveles de hemoglobina y/o hematocrito durante el tratamiento con Ambrisentan, por ejemplo en 1 mes, 3 meses y después periódicamente, de acuerdo con la práctica clínica. Si se observa una disminución en la hemoglobina o hematocrito clínicamente relevante, y se han descartado otras posibles causas, se debe considerar la reducción de dosis o la interrupción del tratamiento con Ambrisentan. La incidencia de anemia se incrementa cuando Ambrisentan es dosificado en combinación con tadalafilo (frecuencia del evento adverso del 15%), en comparación con la incidencia de anemia cuando Ambrisentan y tadalafilo fueron administrados como monoterapia (7% y 11%, respectivamente).

Retención de fluidos

Se ha observado aparición de edema periférico con el tratamiento con AREs, incluido Ambrisentan. La mayoría de los casos de edema periférico observados durante los ensayos clínicos con Ambrisentan fueron de gravedad entre leve y moderada, aunque parece que puede ocurrir con mayor frecuencia e intensidad en pacientes ≥ 65 años. El edema periférico fue notificado más frecuentemente con Ambrisentan 10 mg en ensayos clínicos a corto plazo (ver Reacciones Adversas). Se han notificado algunos casos post-comercialización de retención de fluidos, que ocurrieron semanas después de comenzar el tratamiento con Ambrisentan y que, en algunos casos, han requerido la utilización de un diurético o la hospitalización para controlar los fluidos o la insuficiencia cardíaca decompensada. Si los pacientes tienen sobrecarga de fluidos preexistente, se debe controlar clínicamente antes de comenzar el tratamiento con Ambrisentan.

Si la retención de fluidos es clínicamente relevante durante el tratamiento con Ambrisentan, con o sin aumento de peso asociado, se debe llevar a cabo una evaluación adicional para determinar la causa, que podría ser o bien Ambrisentan o bien una insuficiencia cardíaca subyacente, y valorar la necesidad de iniciar un tratamiento específico o de interrumpir el tratamiento con Ambrisentan. La incidencia de edema periférico se incrementó cuando Ambrisentan fue dosificado en combinación con tadalafilo (frecuencia del evento adverso del 45%), en comparación con la incidencia de edema periférico cuando Ambrisentan y tadalafilo fueron administrados como monoterapia (38% y 28%, respectivamente). La ocurrencia de edema periférico fue mayor dentro del primer mes tras el inicio del tratamiento.

Mujeres en edad fértil

El tratamiento con Ambrisentan no debe ser iniciado en mujeres en edad fértil, a menos que el resultado de la prueba de embarazo pre-tratamiento sea negativo y se utilicen medidas anticonceptivas fiables. En caso de duda acerca del método anticonceptivo más aconsejable para cada paciente, se recomienda consultar a un ginecólogo. Se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con Ambrisentan (ver secciones contraindicaciones, advertencias y precauciones/fertilidad, embarazo y lactancia).

Enfermedad veno-oclusiva pulmonar

Se han notificado casos de edema pulmonar con medicamentos vasodilatadores, como AREs, cuando se usa en pacientes con enfermedad veno-oclusiva pulmonar. Consecuentemente, si los pacientes con HAP desarrollan edema pulmonar agudo cuando son tratados con Ambrisentan, se debe considerar la posibilidad de enfermedad veno-oclusiva pulmonar.

Lactosa: Los comprimidos de AMBRISENEX contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Los comprimidos recubiertos con película de AMBRISENEX contienen el colorante azoico Laca aluminica rojo allura (E129), que puede causar reacciones alérgicas.

Interacciones

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

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

Ciclosporina A

La coadministración de Ambrisentan y ciclosporina A en estado estacionario tiene como resultado un aumento de 2 veces en la exposición a Ambrisentan. Esto puede ser debido a la inhibición por la ciclosporina A de los transportadores y las enzimas metabólicas implicadas en la farmacocinética de Ambrisentan. Por lo tanto, se debe limitar la dosis de Ambrisentan a 5 mg una vez al día cuando se co-administra con ciclosporina A (ver Posología y forma de administración). Dosis múltiples de Ambrisentan no tuvieron efecto en la exposición a ciclosporina A, por lo que no está justificado el ajuste de dosis de ciclosporina A.

Rifampicina

La administración conjunta de rifampicina (un inhibidor de la bomba transportadora de aniones orgánicos [OATP], un potente inductor de CYP3A y 2C19, y un inductor de P-gp y uridina difosfato glucuronosiltransferasas [UGTs]) se asocia con un aumento transitorio (aproximadamente 2 veces) en la exposición a Ambrisentan. Sin embargo, la administración en estado estacionario de rifampicina no tiene efecto clínicamente relevante en la exposición de Ambrisentan. Los pacientes tratados con Ambrisentan deben ser estrechamente vigilados al comenzar el tratamiento con rifampicina (ver Características Farmacológicas/-Propiedades-Farmacocinética).

Inhibidores de la fosfodiesterasa

La administración conjunta de Ambrisentan con un inhibidor de la fosfodiesterasa, como sildenafil o tadalafilo (ambos sustratos del CYP3A4), no afecta de manera significativa a la farmacocinética del inhibidor de la fosfodiesterasa ni de Ambrisentan.

Otros medicamentos para el tratamiento de la HAP

Se recomienda precaución en el caso de administración conjunta de Ambrisentan con otros medicamentos para el tratamiento de la HAP.

La eficacia y seguridad de Ambrisentan cuando se administra de forma conjunta con otros medicamentos para el tratamiento de la HAP (por ejemplo prostanoides y estimuladores de la guanilato ciclasa soluble) no ha sido específicamente estudiada en ensayos clínicos controlados en pacientes con HAP (ver sección Farmacodinamia). No se prevén interacciones farmacológicas específicas con estimuladores de la guanilato ciclasa soluble o con prostanoides de acuerdo a los datos conocidos de biotransformación (ver sección Farmacocinética). Sin embargo, no se han realizado estudios específicos de interacciones farmacológicas con estos principios activos. Por lo tanto, se recomienda precaución en el caso de administración conjunta.

Anticonceptivos orales

No se espera que Ambrisentan afecte de manera significativa la exposición a anticonceptivos que contengan estrógenos o progestágenos.

Warfarina

Ambrisentan no tiene efectos sobre la farmacocinética en estado estacionario, ni sobre la actividad anticoagulante de la warfarina. Además, la administración de Ambrisentan no afecta de forma general a la dosis semanal de anticoagulantes tipo warfarina, al tiempo de protrombina (PT), ni al Índice Internacional Normalizado (IIN o INR).

Ketoconazol

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

Efecto de Ambrisentan sobre los transportadores xenobióticos

Ambrisentan no tiene efecto inhibitorio sobre los transportadores humanos, incluyendo la glicoproteína-P (Pgp), la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP), la proteína 2 relacionada con resistencia a múltiples fármacos (MRP2), la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1 y OATP1B3) y el polipéptido cotransportador del taurocolato dependiente de sodio (NTCP). Ambrisentan es un sustrato del flujo

mediado por Pgp.

Los estudios mostraron que Ambrisentan no induce la expresión de las proteínas Pgp, BSEP o MRP2.

La administración en estado estacionario de Ambrisentan a voluntarios sanos no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de digoxina, un sustrato de la Pgp, administrada en dosis única.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

El tratamiento con AMBRISENEX no debe ser iniciado en mujeres en edad fértil, a menos que el resultado de la prueba de embarazo pre-tratamiento sea negativo y se utilicen medidas anticonceptivas fiables. Se recomienda hacer pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con AMBRISENEX.

Embarazo

AMBRISENEX está contraindicado durante el embarazo (ver Contraindicaciones).

Las mujeres que reciben AMBRISENEX deben ser informadas del riesgo de daño fetal y del tratamiento alternativo que deben iniciar si se quedan embarazadas (ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones, características farmacológicas/ propiedades; datos preclínicos sobre seguridad).

Lactancia materna

Se desconoce si Ambrisentan se excreta en la leche materna humana. La lactancia materna está contraindicada en pacientes que toman AMBRISENEX (ver Contraindicaciones).

Fertilidad masculina

Se desconoce el efecto sobre la fertilidad masculina en humanos, pero no puede excluirse un deterioro de la espermatogénesis.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de AMBRISENEX sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada.

Al examinar a los pacientes su capacidad para realizar tareas que requieran atención, habilidad motora o cognitiva, se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de Ambrisentan (como hipotensión, mareos, astenia, fatiga). Los pacientes deben ser conscientes de cómo puede afectarles Ambrisentan antes de conducir o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes con Ambrisentan son edema periférico, retención de líquidos y dolor de cabeza (incluyendo el dolor de cabeza sinusal, migraña). La dosis más alta (10 mg) se asocia con una mayor incidencia de estas reacciones adversas, y el edema periférico tiende a ser más grave en pacientes ≥ 65 años.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/100$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Para las reacciones adversas relacionadas con la dosis, la categoría de frecuencia refleja la dosis más alta de Ambrisentan. Las categorías de frecuencia no tienen en cuenta otros factores, como la variación en la duración del estudio, las condiciones pre-existentes y las características iniciales del paciente. Las categorías de frecuencia de las reacciones adversas pueden no reflejar la frecuencia con que aparecen estas reacciones adversas en la práctica clínica habitual. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos cardiovasculares. Frecuentes: palpitaciones; fallo cardíaco⁵.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático. Frecuentes: Anemia (disminución de hemoglobina, disminución de hematocrito).

Trastornos del sistema nervioso. Muy frecuentes: Cefalea (incluyendo cefalea sinusal, migraña)¹. Frecuente: mareos³.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. Frecuentes: congestión del tracto respiratorio superior (p. ej. nasal, senos), sinusitis, nasofaringitis, rinitis⁷. Epistaxis³; Disnea^{3,6}.

Trastornos gastrointestinales. Frecuentes: dolor gastrointestinal, estreñimiento. Náuseas³; vómitos³; diarrea³.

Trastornos vasculares. Frecuentes: Rubefacción; hipotensión³. Poco frecuentes: síncope³.

Trastornos generales. Muy frecuente: edema periférico, retención de fluidos³.

Frecuente: dolor, malestar torácico; astenia³; fatiga³.

Trastornos del sistema inmunológico. Poco frecuente: reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, erupción, prurito).

Trastornos hepatobiliares. Frecuentes: incrementos de las transaminasas hepáticas³. Poco frecuentes: hepatitis autoinmune; daño hepático^{3,8}.

Trastornos oculares. Frecuencia no determinada: Visión borrosa, alteración visual.

¹ Consulte la sección "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas".

² La frecuencia de cefalea fue mayor con la dosis de 10 mg.

³ Datos derivados de la farmacovigilancia rutinaria y frecuencia basadas en la experiencia de ensayos clínicos.

⁴ Datos derivados de la farmacovigilancia rutinaria.

⁵ La mayoría de los casos de fallo cardíaco notificados estaban asociados con la retención de fluidos. Datos derivados de la farmacovigilancia rutinaria y frecuencia basadas en modelos estadísticos de los datos de estudios clínicos.

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

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

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

⁹ Erupción cutánea: incluye erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción papular y erupción prurítica.

Alteraciones de laboratorio

Descenso de hemoglobina (ver Advertencias y Precauciones).

Se han notificado casos de anemia que requieren transfusiones de glóbulos sanguíneos (ver Advertencias y Precauciones). La frecuencia del descenso en hemoglobina (anemia) es mayor con 10 mg de Ambrisentan.

Debido al mecanismo de acción, una sobredosis de Ambrisentan podría potencialmente dar origen a un cuadro de hipotensión (ver Datos preclínicos sobre seguridad). En el caso de hipotensión pronunciada, se puede necesitar soporte cardiovascular activo. No se encuentra disponible ningún antídoto específico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. **Se invita a los profesionales sanitarios a notificar cualquier sospecha de eventos adversos a FINADIET S.A.C.I.F.I. al teléfono (011) 4981-5444 / 4981-5544 o en la página www.finadiet.com.ar, y/o a través del sistema nacional de farmacovigilancia, en la página de ANMAT.**

<http://rea.anmat.gob.ar/Home>

o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Se realizarán las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del Plan de Gestión de Riesgos autorizado de comercialización y en cualquier actualización de este que se acuerde posteriormente.

Por favor diríjase a la **Tarjeta de Alerta para el Paciente** (dentro de la caja de comprimidos de AMBRISENEX). Es importante que realice controles sanguíneos que le indiquen mientras esté tomando AMBRISENEX.

Le sugerimos que escriba la fecha de la prueba más reciente y también su próximo control (pregunte a su médico por la fecha) en la Tarjeta de Alerta para el Paciente, con el objeto de ayudarlo a recordar cuando tiene su próxima visita.

SOBREDOSIFICACIÓN

De 5 a 10 veces la dosis máxima recomendada se asoció con cefaleas, rubefacción, mareo, náuseas y congestión nasal.

Debido al mecanismo de acción, una sobredosis de Ambrisentan podría potencialmente dar origen a un cuadro de hipotensión (ver Características

Farmacológicas). En el caso de hipotensión pronunciada, se puede necesitar soporte cardiovascular activo. No se encuentra disponible ningún antídoto específico.

Si accidentalmente toma una cantidad mayor de la indicada, consulte a su médico o farmacéutico o a un centro de toxicología en especial:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas, tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), tel.: (011) 4300-2115.

Hospital de Pediatría Sor María Ludovica La Plata, tel.: (0221) 451-5555.

Opcionalmente a otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

Envase con 30 comprimidos recubiertos en 3 blísters con 10 comprimidos recubiertos cada uno.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente entre 15 a 30°C, en su envase original.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja y blíster. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica. No utilizar el medicamento si el envase está dañado.

FINADIET S.A.C.I.F.I.

Hipólito Yrigoyen 3769/71 (C1208ABE)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

TE (54-11) 4 981-5444/5544/5644

www.finadiet.com.ar



FINADIET[®]