

Dosa	LKM	Producto: Neway 5 - Capsulas Uruguay		V-03
		Material: Prospecto Medida: 210 x 297 mm	Código material: 60000005-R Código Visual: XXXXXXX	Soporte: Papel Obra Gramaje: 50 gr.

Dosa

Neway

Ambrisentan 5 mg

Información clínica

VÍA ORAL

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta profesional
Industria Argentina

ACCION TERAPEUTICA

Antihipertensivos, otros Antihipertensivo, (código ATC: C02KX02)

INDICACIONES TERAPEUTICAS

NEWAY está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos clasificados como clase funcional (CF) II a III de la Organización Mundial de la Salud (OMS), incluyendo el uso en tratamiento de combinación (*ver farmacodinámica*). Se ha demostrado la eficacia de este medicamento en HAP idiopática (HAPI) y en HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas.

Mecanismo de acción

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

- Ambrisentan es un potente antagonista ET_A (K_i 0,016 nM) y altamente selectivo (aproximadamente 4.000 veces más selectivo para ET_A que para ET_B).
- Ambrisentan bloquea el subtipo ETA del receptor que se localiza principalmente en las células musculares lisas vasculares y mioцитos cardiacos. De este modo, se previene la activación de sistemas de segundos mensajeros mediada por la endotelina que origina vasoconstricción y la proliferación de las células musculares lisas.
- Se espera que la selectividad de ambrisentan por el receptor 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.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Ambrisentan se absorbe rápidamente en humanos. Después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de ambrisentan 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 (ABC) aumentan proporcionalmente con la dosis en el intervalo de dosis terapéutico. El estado estacionario normalmente se consigue a los 4 días de administración repetida.

Ambrisentan puede ser tomado con o sin alimentos.

Distribución

Ambrisentan presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas. La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* de ambrisentan fue, en promedio, 98,8% e independiente de la concentración en el rango de 0,2 – 20 microgramos/ml. Ambrisentan se fija principalmente a la albúmina (96,5%) y en menor grado a la alfa 1-glicoproteína ácida.

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

Metabolismo

Ambrisentan es un ARE de tipo nosulfonamida, perteneciente a la clase de ácido propanoico. Ambrisentan glucuronizado por varias isoenzimas UGT (UGT1A9S, UGT2B7S y UGT1A3S) para formar glucuronido de ambrisentan (13%). Ambrisentan también sufre metabolismo oxidativo principalmente por el CYP3A4 y en menor grado por el CYP3A5 y el CYP2C19 generando 4-hidroxiometil ambrisentan (21%), que es posteriormente glucuronizado a 4-hidroxiometil ambrisentan glucuronido (5%). La afinidad del 4-hidroxiometil ambrisentan por el receptor de endotelina humano es 65 veces menor que la de ambrisentan.

Datos *in vitro* han mostrado que, a concentraciones de 300 µM, produce una inhibición de menos del 50% sobre UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (hasta el 30%), o sobre las isoenzimas 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2O6, 2E1 y 3A4 del citocromo P450 (hasta el 25%). Ambrisentan, *in vitro*, y a concentraciones clínicamente relevantes, no tiene efecto.

Es Inhibidor sobre los transportadores humanos, incluyendo Pgp, CRP, MRP2, BSEP, OATP1 B1, OATP1B3 y NTCP. Además, ambrisentan en hepatocitos de ratas, no indujo la expresión de las proteínas MRP2, Pgp o BSEP. Teniendo en cuenta los datos *in vitro*, no es de esperar que ambrisentan a concentraciones clínicamente relevantes (C_{max} en plasma de hasta 3,2 µM) tenga efecto sobre UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, o sobre las isoenzimas 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2O6, 2E1, 3A4 del citocromo P450, o sobre transportadores de la vía BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3, o NTCP.

Con la excepción de un aumento del 13% en la C_{max} de sildenafil, tras la administración conjunta de ambrisentan, no hubo ningún otro cambio en los parámetros farmacocinéticos de sildenafil, N-desmetil sildenafil y Ambrisentan. Este leve incremento en la C_{max} de sildenafil no se considera clínicamente relevante (*ver interacciones*). Ambrisentan no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de tadalafilo. Asimismo, la coadministración con tadalafilo no afectó a la farmacocinética de ambrisentan (*ver interacciones*).

Se observaron en referencias publicadas los efectos de la administración repetida de ketoconazol (400 mg una vez al día) en las propiedades farmacocinéticas de una dosis única de 10 mg de ambrisentan. Las exposiciones de ambrisentan medidas como AUC_(0-∞) y C_{max} se incrementaron en un 35% y un 20%, respectivamente. Es improbable que este cambio en la exposición tenga alguna relevancia clínica y por lo tanto ambrisentan puede ser administrado junto con ketoconazol.

Se observaron en referencias publicadas los efectos de la administración repetida de ciclosporina A (100 – 150 mg dos veces al día) sobre la farmacocinética de ambrisentan en estado estacionario (5 mg una vez al día), y los efectos de la administración repetida de ambrisentan (5 mg una vez al día) sobre la farmacocinética de ciclosporina A en estado estacionario (100 – 150 mg dos veces al día). La C_{max} y el AUC_(0-∞) de ambrisentan se incrementaron en un 48% y 121%, respectivamente en presencia de dosis múltiples de ciclosporina A. Basado en estos cambios, la dosis de ambrisentan debe ser limitada a 5 mg una vez al día cuando se co-administra con ciclosporina A (*ver posología*). Sin embargo, dosis múltiples de ambrisentan no tuvieron efecto clínicamente significativo en la exposición a ciclosporina A, por lo que no está justificado el ajuste de dosis de ciclosporina A.

Se observaron en referencias publicadas los efectos de administrar dosis únicas y repetidas de rifampicina (600 mg una vez al día) sobre las propiedades farmacocinéticas de ambrisentan en estado estacionario (10 mg una vez al día). Tras las dosis iniciales de rifampicina, se observó un aumento transitorio de ambrisentan AUC_(0-∞) (121% y 116% después de la primera y segunda dosis de rifampicina, respectivamente), presumiblemente debido a una inhibición de la OATP mediada por rifampicina. Los pacientes tratados con ambrisentan deben ser estrechamente vigilados al comenzar el tratamiento con rifampicina (*ver advertencias y precauciones e interacciones*).

Se observaron en referencias publicadas los efectos de la administración repetida de ambrisentan (10 mg) sobre las propiedades farmacocinéticas de una dosis única de digoxina. La administración de dosis múltiples de ambrisentan produjo leves aumentos en el AUC_(0-∞) en las concentraciones mínimas, y un aumento del 29% en la C_{max} de digoxina. El aumento en la exposición a digoxina observada tras la administración de ambrisentan en dosis múltiples no se consideró clínicamente relevante, y por lo tanto no es necesario realizar un ajuste de dosis de digoxina (*ver Interacciones*).

Se observaron en referencias publicadas los efectos de la administración de ambrisentan durante 12 días (10 mg una vez al día) sobre la farmacocinética de una dosis única de un anticonceptivo oral que contenía etinilestradiol (35 µg) y noretindrona (1 mg). La C_{max} y el AUC_(0-∞) disminuyeron ligeramente para el etinilestradiol (8% y 4% respectivamente) y aumentaron ligeramente para la noretindrona (13% y 14% respectivamente). Estos cambios en la exposición a etinilestradiol o noretindrona fueron pequeños y es poco probable que sean clínicamente relevantes (*ver Interacciones*).

Eliminación

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

Poblaciones especiales

De acuerdo con los resultados de un análisis farmacocinético poblacional realizado en voluntarios sanos y en pacientes con HAP, las propiedades farmacocinéticas de ambrisentan no se ven influenciadas significativamente en función del género ni de la edad (*ver posología y modo de administración*).

Insuficiencia renal

Ambrisentan no experimenta un metabolismo renal o clearance renal (excreción) significativo. En un análisis farmacocinético poblacional, el clearance de creatinina resultó ser una covariable estadísticamente significativa que afecta el clearance luego de una administración oral de ambrisentan. Sin embargo, la magnitud de la disminución en el clearance luego de una administración oral es moderada (20-40%) en pacientes con insuficiencia renal moderada y por lo tanto es improbable que sea clínicamente relevante. 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 y modo de administración*).

Insuficiencia hepática

Las principales rutas de metabolización de ambrisentan son la glucuronidación y la oxidación con la subsiguiente eliminación biliar, por lo tanto, cabe esperar que la insuficiencia hepática aumente la exposición (C_{max} y ABC) a ambrisentan. En un análisis farmacocinético poblacional, el clearance luego de una administración oral disminuyó como consecuencia de los crecientes niveles de bilirrubina. Sin embargo, la magnitud 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 luego de una administración oral de ambrisentan). No se ha estudiado la farmacocinética de ambrisentan en pacientes con insuficiencia hepática grave (con o sin cirrosis). Por lo tanto, el tratamiento con ambrisentan no debe ser iniciado en pacientes con insuficiencia hepática grave o que presenten una elevación de las aminotransferasas clínicamente relevante. (>3xULN) (*ver contraindicaciones y advertencias y precauciones*)

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

Ambrisentan en monoterapia

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

Ambrisentan en combinación con tadalafilo

Cuando se utiliza en combinación con tadalafilo, la dosis de Ambrisentan 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 ambrisentan no está asociada con un empeoramiento rebote de la HAP.

Cuando se co-administra con ciclosporina A, la dosis de ambrisentan debe ser limitada a 5 mg una vez al día y el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado (*ver interacciones y farmacocinética*).

Pacientes con edad avanzada

No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes mayores de 65 años (*ver farmacológicas-Propiedades Farmacocinéticas*).

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (*ver propiedades farmacológicas - Propiedades farmacocinéticas*). Existe experiencia limitada con ambrisentan en individuos con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 ml/min); se deberá iniciar cuidadosamente el tratamiento en este subgrupo, 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 (con o sin cirrosis). Debido a que las principales rutas metabólicas de ambrisentan son la glucuronidación y oxidación con posterior eliminación biliar, cabría esperar que la insuficiencia hepática incremente la exposición (C_{max} y ABC) 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 normal (>3xULN); *ver contraindicaciones y advertencias y precauciones*).

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.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (*ver advertencias y precauciones*).

Embarazo (*ver Embarazo y Lactancia*).

Mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo confiable (*ver advertencia y precauciones y Embarazo y Lactancia*).

Lactancia (*ver Embarazo y Lactancia*). Insuficiencia Hepática grave (con o sin cirrosis) (*ver posología y modo de administración*)

Valores basales de aminotransferasas hepáticas, es decir aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) >3ULN (*ver posología y modo de administración y advertencia y precauciones*)
Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) con o sin hipertensión pulmonar secundaria. (*ver propiedades farmacodinámicas*)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Ambrisentan no se ha estudiado en un número suficiente de pacientes que permita establecer el balance riesgo/beneficio en pacientes con HAP clasificados como clase funcional 1 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 estado grave de la enfermedad (p.ej.: 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, daño hepático y elevaciones de las enzimas hepáticas potencialmente relacionadas con el tratamiento con ambrisentan (*ver Propiedades farmacodinámicas*).

Por lo tanto, se deben evaluar los niveles de aminotransferasa 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 >3xULN (*ver contraindicaciones*).

Se recomienda controlar a los pacientes para detectar signos de daño hepático y hacer 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 (p.ej. ictericia), se debe interrumpir el tratamiento con ambrisentan. En aquellos pacientes que no presentan 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 en el hematocrito.

La mayor parte de estas disminuciones fueron detectadas durante las primeras 4 semanas de tratamiento, estabilizándose generalmente los niveles de hemoglobina pasado este periodo. En el periodo 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, al 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 NEWAY. La incidencia de anemia se incrementó cuando ambrisentan fue 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 estudios clínicos con ambrisentan fueron de gravedad entre leve y moderada, aunque observándose aparentemente con mayor frecuencia y severidad en pacientes ≥65 años. El edema periférico fue notificado más frecuentemente con ambrisentan 10 mg (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 insuficiencia cardíaca descompensada. 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 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 NEWAY no debe ser iniciado en mujeres en edad fértil, a menos que el resultado de la prueba de embarazo previa al tratamiento sea negativo y se utilicen medidas anticonceptivas confiables. 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 *Contraindicaciones y Embarazo y Lactancia*).

Enfermedad Pulmonar Vena-Oclusiva

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

Uso concomitante con otros medicamentos

Los pacientes tratados con ambrisentan deben ser estrechamente vigilados al comenzar el tratamiento con rifampicina (Ver *Interacciones y Propiedades farmacocinéticas*).

Excipientes

Los comprimidos de NEWAY contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia a la galactosa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacciones

En referencias publicadas *in vitro* e *in vivo*, ambrisentan, a concentraciones clínicamente relevantes, no inhibe ni induce la fase I ni II de las enzimas que metabolizan en 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 co-administración de ambrisentan y ciclosporina A en estado estacionario tuvo 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 modo 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 glucuronosil-transferasas [UGTs]) se asoció con un aumento transitorio (aproximadamente 2 veces) en la exposición. Los pacientes tratados con ambrisentan debe ser estrechamente vigilados al comenzar el tratamiento de la HAP (p.ej. Prostanoides e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo V) no ha sido específicamente estudiada en ensayos clínicos controlados en pacientes con HAP (Ver *Propiedades farmacodinámicas*). Por consiguiente, se recomienda precaución en caso de co-administración.

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 (p. ej. Prostanoides e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo V) no ha sido específicamente estudiada en ensayos clínicos controlados en pacientes con HAP (Ver *Propiedades farmacodinámicas*). No se prevén interacciones farmacológicas específicas con estimuladores de la guanilato ciclasa soluble o con prostanoides de acuerdo a los datos conocidos de biotransformación. Sin embargo, no se han realizado estudios específicos de interacciones farmacológicas con estos fármacos. Por lo tanto, se recomienda precaución en el caso de administración conjunta.

Inhibidores de la fosfodiesterasa

La administración conjunta de ambrisentan con un inhibidor de la fosfodiesterasa, como sildenafil o tadalafilo (ambos sustratos del CYP3A4), no afectó de manera significativa la farmacocinética del inhibidor de la fosfodiesterasa ni de ambrisentan (Ver *propiedades farmacológicas - Propiedades farmacocinéticas*).

Anticonceptivos orales

Según los datos obtenidos en este estudio farmacocinético publicado, no se espera que ambrisentan afecte de manera significativa la exposición a anticonceptivos que contengan estrógenos o progestágenos.

Warfarina

La Warfarina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la dosis semana 1 de anticoagulantes tipo warfarina, al tiempo de protombina (PT), ni al (índice Internaciones Normalizado (IIN o INR).

Ketoconazol

La administración de ketoconazol (un potente inhibidor del CYP3A4) en estado estacionario no produjo un aumento clínicamente significativo en la exposición a ambrisentan (Ver *propiedades farmacológicas - Propiedades farmacocinéticas*).

Efecto de ambrisentan sobre los transportadores xenobióticos

Se ha observado que ambrisentan, *in vitro*, y a concentraciones clínicamente relevantes, 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 (OATP181 y OATP183) y el polipéptido cotransportador del taurocolato dependiente de sodio (NTCP). Ambrisentan es un sustrato del eflujo mediado por Pgp.

La administración en estado estacionario de ambrisentan no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de digoxina, un sustrato de la Pgp, administrada en dosis única (Ver *propiedades farmacológicas - Propiedades farmacocinéticas*).

Datos preclínicos de Seguridad

Debido al efecto farmacológico principal de clase de medicamentos, una dosis única elevada de ambrisentan (es decir una sobredosis) podría provocar un descenso en la presión arterial y por lo tanto tener el potencial para causar un cuadro de hipotensión y síntomas relacionados con la vasodilatación.

No se ha observado que ambrisentan inhiba el transportador de ácidos biliares, ni que provoque hepatotoxicidad sintomática.

Fertilidad, embarazo y lactancia

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. Se recomienda hacer pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con ambrisentan.

Embarazo

Ambrisentan está contraindicado durante el embarazo (Ver *Contraindicaciones*).

Las mujeres que reciben ambrisentan deben ser informadas del riesgo de daño fetal y del tratamiento alternativo a iniciar si se quedan embarazadas (Ver *Contraindicaciones, advertencias, precauciones y propiedades farmacológicas*).

Lactancia

Se desconoce si ambrisentan se excreta en la leche materna humana. No se ha estudiado en animales la excreción de ambrisentan en la leche. Por lo tanto, la lactancia está contraindicada en pacientes que toman ambrisentan (Ver *Contraindicaciones*).

Fertilidad masculina

Se desconoce el efecto sobre la fertilidad masculina en humanos, pero no puede excluirse un deterioro de la espermatogénesis. En referencias clínicas publicadas la administración crónica de ambrisentan, no fue asociada con un cambio en los niveles plasmáticos de testosterona.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria:

La influencia de ambrisentan sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es leve a 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) (Ver *Reacciones adversas*). Los pacientes deben ser conscientes de cómo pueden verse afectados por ambrisentan antes de conducir o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas con ambrisentan fueron edema periférico, retención de líquidos y dolor de cabeza (incluyendo el dolor de cabeza sinusal, migraña). La dosis más alta (10 mg) se asoció con una mayor incidencia de estas reacciones adversas, y el edema periférico tendió a ser más grave en pacientes ≥ 65 años (Ver *advertencias y precauciones*).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias se definen como: Muy comunes (≥1/1.000, <1/100), raras (≥1/10.000, <1/1.000) y muy raras (<1/10.000) y desconocida (no puede ser estimada 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, asignadas conforme a la experiencia obtenida en los estudios clínicos, 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 severidad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Anemia (disminución de hemoglobina, disminución de hepatocitos)¹

Trastornos del sistema inmunológico

Poco Frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, erupción, prurito)

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea (incluyendo cefalea sinusal, migraña).²

Frecuentes: Mareo³

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: Visión borrosa, alteración visual. ⁴

Trastornos del oído y laberinto

Frecuentes: Tinitus

Poco frecuentes: pérdida repentina de la audición

Trastornos cardíacos

Frecuentes: fallo cardíaco, palpitación.⁵

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipotensión, Rubefacción ³

Poco Frecuente: Sincope ³

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Epistaxis, Disnea, congestión del tracto respiratorio superior (p.ej Nasal senos), Sinusitis, nasofaringitis, rinitis.^{3,6,7}

Trastornos generales y condiciones administrativas del sitio.

Frecuentes: Edema periférico, retención de fluidos, Dolor/malestar torácico, astenia y fatiga.³

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas, vómitos, diarreas.³

Frecuentes: Dolor abdominal, constipación.

Trastornos Hepatobiliares

Frecuente: incremento de las transaminasas.^{3,8}

Poco Frecuentes: lesión hepática, hepatitis Autoinmune. ^{3,8}

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Frecuente: Rash.⁹

1. Consulte "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas"

2. La frecuencia de aparición de cefalea fue superior con 10 mg de ambrisentan.

3. Datos derivados de la farmacovigilancia post-comercialización y frecuencias basadas en la experiencia de ensayos clínicos controlados con placebo.

4. Datos derivados de la vigilancia de farmacovigilancia de rutina

5. La mayoría de los casos reportados de insuficiencia cardíaca se asociaron con la retención de líquidos. Datos derivados de Vigilancia de farmacovigilancia de rutina, frecuencias basadas en modelación estadística de controles de placebo. Datos de ensayos clínicos.

6. Los casos de empeoramiento de la disnea de etiología poco clara se han informado poco después de comenzar terapia ambrisentan.

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

8. Casos de hepatitis autoinmune, incluidos casos de exacerbación de hepatitis autoinmune y enfermedad hepática. Se han reportado lesiones durante el tratamiento con ambrisentan.

9. La erupción incluye erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción papular y erupción prurítica

Descripción de las reacciones adversas seleccionada

Descenso de hemoglobina

En el periodo posterior a la comercialización, se han notificado casos de anemia que requirieron transfusiones sanguíneas (Ver *Advertencias y precauciones*). La frecuencia del descenso en hemoglobina (anemia) fue mayor con 10 mg de ambrisentan.

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 riesgo/beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas al Departamento de Farmacovigilancia.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay experiencia en pacientes con HAP tratados con ambrisentan a dosis diarias superiores a 10 mg. En voluntarios sanos, dosis únicas de 50 y 100 mg (de 5 a 10 veces la dosis máxima recomendada) se asociaron 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 *Propiedades farmacológicas - Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad*). En el caso de hipotensión pronunciada, se puede necesitar soporte cardiovascular activo. No se encuentra disponible ningún antídoto específico.

En Uruguay: C.I.A.T., Tel.: 1722.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C, en su estuche original.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos

Fecha de Revisión del texto: 01-2020