

DISPOSICIÓN N° 3662



BUENOS AIRES, 08 DE ABRIL DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000272-15-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

DISPOSICIÓN N° 3662



Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

DISPOSICIÓN N° 3662



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial BRYSENTIS y nombre/s genérico/s AMBRISENTAN , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 04/03/2016 15:49:26, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 04/03/2016 15:49:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 04/03/2016 15:49:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 04/03/2016 15:49:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 04/03/2016 15:49:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 04/03/2016 15:49:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 04/03/2016 15:49:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 04/03/2016 15:49:26 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:
"ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

DISPOSICIÓN N° 3662



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000272-15-5



CHIALE Carlo
CUIL 201209.



BRYSENTIS[®]
Ambrisentan 5 y 10 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

BRYSENTIS[®]
AMBRISENTAN 5 y 10 mg
Comprimidos recubiertos

Industria argentina
Venta bajo receta

Lea detenidamente antes de comenzar a utilizar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- ❖ Conserve esta información, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- ❖ Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- ❖ Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- ❖ Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

1. ¿Qué es *BRYSENTIS[®]* y para qué se utiliza?

BRYSENTIS[®] contiene la sustancia activa Ambrisentan. Pertenece a un grupo de medicamentos llamado "otros antihipertensivos" (los clásicos antihipertensivos son los usados para tratar la presión arterial alta).

BRYSENTIS[®] está indicado para el tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) en adultos.

La HAP consiste en una afección en la cual se encuentra elevada la tensión sanguínea en las arterias pulmonares que llevan la sangre del corazón a los pulmones. En personas con HAP, estas arterias se hacen más estrechas, por lo que el corazón tiene que trabajar más para bombear sangre hacia los pulmones. Esto hace que las personas se sientan cansadas, mareadas y con dificultad para respirar.

BRYSENTIS[®] ensancha las arterias pulmonares, facilitando la labor del corazón en bombear sangre a través de ellas. Esto reduce la tensión arterial a este nivel y alivia los síntomas.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar *BRYSENTIS[®]*?

No tome ***BRYSENTIS[®]***:

- Si es alérgico (hipersensible) a Ambrisentan o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento. (Ver ítem 7)
- Si está embarazada, si está planeando quedar embarazada, o si puede quedar embarazada porque no está utilizando un método fiable anticonceptivo. Por favor lea la información del apartado "Embarazo".
- Si está amamantando. Por favor lea la información del apartado "Lactancia".
- Si padece una enfermedad hepática. Consulte con su médico, quien decidirá si este medicamento es o no adecuado para usted.
- Si tiene fibrosis pulmonar de causa desconocida (fibrosis pulmonar idiopática).



BRYSENTIS®
Ambrisentan 5 y 10 mg
Comprimidos recubiertos

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar este medicamento si tiene:

- problemas hepáticos
- anemia (reducción del número de glóbulos rojos)
- hinchazón de las manos, tobillos o pies causada por retención de líquido (edema periférico).
- enfermedad pulmonar donde las venas en los pulmones están bloqueadas (enfermedad venoclusiva pulmonar).

Su médico decidirá si **BRYSENTIS®** es o no adecuado para usted.

Necesitará hacerse análisis de sangre de forma regular

Antes de empezar a utilizar **BRYSENTIS®**, y periódicamente mientras lo esté utilizando, su médico le realizará análisis de sangre para verificar:

- si tiene anemia
- si su hígado funciona correctamente.

Es importante que usted se haga estos análisis de sangre de forma regular mientras utilice **BRYSENTIS®**.

Los signos de que su hígado puede no estar funcionando adecuadamente incluyen:

- pérdida de apetito
- malestar
- náuseas
- vómitos
- temperatura elevada (fiebre)
- dolor abdominal
- coloración amarillenta de la piel o de los ojos (ictericia)
- oscurecimiento de la orina
- picazón de la piel

Si nota alguna de estas circunstancias, informe a su médico inmediatamente.

Niños y adolescentes

BRYSENTIS® no está recomendado para los niños y adolescentes menores de 18 años, ya que se desconoce la seguridad y la eficacia en este grupo de edad.

Toma de **BRYSENTIS® con otros medicamentos**

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Su médico puede necesitar ajustar su dosis de **BRYSENTIS®** si usted comienza a utilizar ciclosporina A (un medicamento utilizado después de un trasplante o para tratar la psoriasis).

Si está utilizando rifampicina (un antibiótico usado para tratar infecciones graves) su médico le supervisará cuando empiece a utilizar **BRYSENTIS®**.

Si está utilizando otros medicamentos utilizados para tratar la HAP (iloprost, epoprostenol, sildenafil) su médico puede necesitar monitorearlo.



BRYSENTIS®
Ambrisentan 5 y 10 mg
Comprimidos recubiertos

Informe a su médico si usted está utilizando este medicamento.

Embarazo

BRYSENTIS® puede dañar al feto concebido antes, durante o poco después del tratamiento.

- Si existe posibilidad de que pueda quedar embarazada, use un método anticonceptivo fiable mientras esté utilizando **BRYSENTIS®**. Consulte a su médico sobre esto.
- No utilice **BRYSENTIS®** si usted está embarazada o planea quedar embarazada.
- Si queda embarazada o piensa que pueda estar embarazada mientras está utilizando **BRYSENTIS®**, consulte a su médico inmediatamente.
- Si es mujer y está en edad fértil, su médico le pedirá que se haga una prueba de embarazo antes de empezar a utilizar **BRYSENTIS®** y periódicamente mientras esté utilizando este medicamento.

Lactancia

Se desconoce si Ambrisentan pasa a la leche materna humana.

No amamante mientras esté utilizando **BRYSENTIS®**. Consulte a su médico sobre esto.

Fertilidad

Si es hombre y está utilizando **BRYSENTIS®**, es posible que este medicamento disminuya su cantidad de espermatozoides. Hable con su médico si tiene alguna pregunta o duda al respecto.

Conducción y uso de máquinas

BRYSENTIS® puede causar efectos adversos como hipotensión arterial, mareos, cansancio (ver **¿Cuáles son los posibles efectos adversos de BRYSENTIS®?**) que pueden afectar a su capacidad para conducir y usar máquinas. Los síntomas propios de su enfermedad también pueden hacer disminuir su capacidad para conducir o usar máquinas.

No conduzca ni use máquinas si no se encuentra bien.

BRYSENTIS® contiene lactosa y laca alumínica rojo Allura (Red N° 40)

Los comprimidos de **BRYSENTIS®** contienen pequeñas cantidades de un azúcar llamado lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consúltelo antes de tomar **BRYSENTIS®**.

Los comprimidos de **BRYSENTIS®** contienen un colorante llamado laca alumínica rojo Allura (Red N° 40) que puede causar reacciones alérgicas.

3. ¿Cómo utilizar BRYSENTIS®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte nuevamente a su médico.

Cómo tomar BRYSENTIS®?

Lo mejor es tomar el comprimido siempre a la misma hora del día. Trague el comprimido entero, con un vaso de agua, no lo mastique ni lo parta. Puede tomar **BRYSENTIS®** con o sin alimentos.



BRYSENTIS®
Ambrisentan 5 y 10 mg
Comprimidos recubiertos

Si toma más BRYSENTIS® del que debe

Si toma demasiados comprimidos, puede ser más propenso a tener efectos adversos, como dolor de cabeza, sofocos, mareos, náuseas (malestar), o disminución de la presión arterial lo que puede causar una leve sensación de mareo.

Pida consejo a su médico si toma más comprimidos de los que debe.

Si olvidó tomar BRYSENTIS®

Si olvida tomar una dosis de BRYSENTIS® tómela tan pronto como se acuerde y luego continúe como antes.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

No deje de tomar BRYSENTIS® sin el consejo de su médico

BRYSENTIS® es un tratamiento que usted necesitará seguir tomando para controlar su HAP.

No deje de tomar BRYSENTIS® a no ser que su médico se lo indique.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de BRYSENTIS®?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten.

Condiciones a las que usted y su médico deben estar atentos:

Reacciones alérgicas

Se trata de un efecto adverso poco frecuente que puede afectar hasta 1 de cada 100 personas tratadas. Puede notar que aparece una erupción o picazón e hinchazón (generalmente de la cara, labios, lengua o garganta), que puede causar dificultad para respirar o tragar.

Hinchazón (edema), especialmente de los tobillos y los pies

Este es un efecto adverso muy frecuente que puede afectar a más de 1 de cada 10 personas tratadas.

Insuficiencia cardíaca

Esto es debido a que el corazón no bombea sangre adecuadamente, causando dificultad para respirar, cansancio extremo e hinchazón en los tobillos y en las piernas. Este es un efecto adverso frecuente que puede afectar hasta 1 de cada 10 personas tratadas.

Anemia (número reducido de glóbulos rojos)

Se trata de un trastorno de la sangre que puede causar cansancio, debilidad, dificultad para respirar y malestar general. A veces esto requiere una transfusión de sangre. Este es un efecto adverso frecuente que puede afectar hasta 1 de cada 10 personas tratadas.

Hipotensión (presión arterial baja)

Esto puede causar mareos. Este es un efecto adverso frecuente que puede afectar hasta 1 de cada 10 personas tratadas.

Informe a su médico inmediatamente si sufre estos efectos o si suceden de repente después de tomar BRYSENTIS®.

Es importante realizar análisis de sangre periódicos, para controlar si tiene anemia y que su hígado funciona correctamente. (Asegúrese de que también ha leído la información contenida en



BRYSENTIS®
Ambrisentan 5 y 10 mg
Comprimidos recubiertos

la sección 2 sobre "la necesidad de hacerse análisis de sangre de forma regular" y "los signos de que su hígado puede no estar funcionando adecuadamente".)

Otros efectos adversos incluyen

Efectos adversos muy frecuentes:

- dolor de cabeza.

Efectos adversos frecuentes:

- resultados anormales en los análisis de sangre para la función hepática
- empeoramiento de la dificultad para respirar poco después de empezar a tomar **BRYSENTIS®**
- rinorrea o nariz taponada, congestión o dolor en los senos nasales
- estreñimiento
- dolor abdominal
- dolor o malestar torácico
- rubefacción (enrojecimiento de la piel)
- palpitaciones (latidos rápidos o irregulares del corazón)
- sensación de malestar (náuseas o vómitos)
- mareos
- diarrea
- sensación de cansancio o debilidad
- sangrado de nariz.

Efectos adversos poco frecuentes:

- desfallecimiento
- daño hepático
- inflamación del hígado causada por las propias defensas del organismo (*hepatitis autoinmune*).

Efectos adversos de frecuencia no conocida:

Algunos pacientes pueden presentar el siguiente efecto adverso cuya frecuencia exacta es desconocida.

- visión borrosa u otros cambios en la visión.

Comunicación de efectos adversos:

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Sobredosificación con **BRYSENTIS®**

Debido al mecanismo de acción, una sobredosis de **BRYSENTIS®** podría potencialmente dar origen a un cuadro de hipotensión. No se encuentra disponible ningún antídoto específico.

En caso de sobredosis o ingesta accidental, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:



BRYSENTIS[®]
Ambrisentan 5 y 10 mg
Comprimidos recubiertos

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

6. Conservación de BRYSENTIS[®]

BRYSENTIS[®] debe ser almacenado en su envase original a temperatura no mayor a los 25°C. No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja y en el blíster.

La fecha del vencimiento es el último día del mes que se indica.

7. Información adicional de BRYSENTIS[®]

Composición

El principio activo es Ambrisentan.

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 ó 10 mg de Ambrisentan de acuerdo a la presentación.

Los demás componentes son: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Laca aluminica rojo Allura (Red N° 40).

Presentación

BRYSENTIS[®] 5 mg ó 10 mg se presenta en envases conteniendo 20, 30, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los últimos tres para uso hospitalario exclusivo.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur:

011-5787-2222, interno 273, email: infofv@tuteur.com.ar

o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**EPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°**



**CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113**

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

anmat

**FERRINI Jorgelina María De Los Ángeles
DU 25021772
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Tuteur S.A.C.I.F.I.A.
30589864642**

anmat

**Tuteur S.A.C.I.F.I.A.
CUIT 30589864642
Presidencia**

6



BRYSENTIS®
AMBRISENTAN 5 y 10 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE PROSPECTO

BRYSENTIS®
AMBRISENTAN 5 y 10 mg
Comprimidos recubiertos

Industria argentina
Venta bajo receta

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **BRYSENTIS® 5 mg** contiene: Ambrisentan 5 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Laca aluminica rojo Allura (Red N° 40).

Cada comprimido recubierto de **BRYSENTIS® 10 mg** contiene: Ambrisentan 10 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Laca aluminica rojo Allura (Red N° 40).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Otros Antihipertensivos.
Código ATC: C02KX02

INDICACIONES

BRYSENTIS® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) clasificados como clase funcional II y III de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para mejorar su capacidad para realizar ejercicio (Ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**). Se ha demostrado la eficacia de este medicamento en HAP idiopática (HAPI) y en HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Ambrisentan 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.

- 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 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 vasoconstricción y la proliferación de las células musculares lisas.
- Se espera que la selectividad de Ambrisentan por el receptor ET_A en lugar del receptor ET_B conserve la producción mediada por el receptor ET_B de los vasodilatadores óxido nítrico y prostaciclina.

Eficacia clínica y seguridad

Se realizaron dos ensayos clínicos pivotaes Fase III multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlado con placebo (Estudio 1 y Estudio 2). El Estudio 1 incluyó 201 pacientes y comparó



BRYSENTIS®
AMBRISENTAN 5 y 10 mg
Comprimidos recubiertos

Ambrisentan 5 mg y 10 mg con placebo. El Estudio 2 incluyó 192 pacientes y comparó Ambrisentan 2,5 mg y 5 mg con placebo. En ambos ensayos, Ambrisentan fue añadido a la medicación de soporte/previa del paciente, que podía incluir una combinación de digoxina, anticoagulantes, diuréticos, oxígeno y vasodilatadores (bloqueantes de los canales de calcio, IECAs). Los pacientes reclutados padecían HAPI o HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo. La mayoría de los pacientes tenían síntomas propios de la clase funcional II de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (38,4%) o de la clase III (55,0%). Los pacientes con enfermedad hepática preexistente (cirrosis o elevación clínicamente significativa de aminotransferasas) y los pacientes que estaban recibiendo otros tratamientos específicos para la HAP (p. ej. prostanoides) fueron excluidos. En estos ensayos no se evaluaron parámetros hemodinámicos.

El criterio de valoración principal de eficacia definido para los estudios 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 test de la marcha de los 6 minutos (TM6M). En ambos ensayos, el tratamiento con Ambrisentan tuvo como resultado una mejoría significativa en el TM6M, para cada una de las dosis de Ambrisentan.

La mejoría, corregida por placebo, en la media del TM6M en la semana 12 comparada con la situación basal fue de 30,6 m (IC 95%: 2,9 a 58,3; $p=0,008$) y 59,4 m (IC 95%: 29,6 a 89,3; $p<0,001$) para el grupo de 5 mg, en los Estudios 1 y 2 respectivamente. La mejoría, corregida por placebo, en la media del TM6M en la semana 12 en el grupo de pacientes de 10 mg en el Estudio 1 fue 51,4 m (IC 95%: 26,6 a 76,2; $p<0,001$).

Se realizó un análisis combinado preespecificado de los ensayos Fase III (Estudio 3). La mejoría media, corregida por placebo, en el TM6M fue de 44,6 m (IC 95%: 24,3 a 64,9; $p<0,001$) para la dosis de 5 mg, y de 52,5 m (IC 95%: 28,8 a 76,2; $p<0,001$) para la dosis de 10 mg.

En el Estudio 2, la administración de Ambrisentan (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 (índice de riesgo) mostró una reducción del 80% (IC 95%: 47% a 92%). 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 ($3,41 \pm 6,96$) para el grupo de dosis combinadas en la escala de función física de la encuesta de SF-36 Health Survey comparado con placebo ($-0,20 \pm 8,14$; $p=0,005$). El tratamiento con Ambrisentan produjo una mejoría estadísticamente significativa en la Escala de Disnea de Borg (BDI) en la semana 12 (BDI corregido por placebo de $-1,1$ (IC 95%: $-1,8$ a $-0,4$; $p=0,019$; grupo de dosis combinadas)).

Datos a largo plazo

Se desconoce el efecto de Ambrisentan sobre el resultado de la enfermedad.

Los pacientes reclutados en los Estudios 1 y 2 fueron elegibles para entrar en una fase abierta de extensión a largo plazo, el Estudio 4 ($n=383$). La exposición media combinada fue aproximadamente 145 ± 80 semanas, y la exposición máxima fue aproximadamente 295 semanas. Las principales variables primarias de este ensayo en curso fueron la incidencia y gravedad de los acontecimientos adversos asociados con la exposición prolongada a Ambrisentan, incluyendo pruebas de función hepática (PFH) en suero. Los hallazgos de seguridad observados en este ensayo con exposición a largo plazo a Ambrisentan fueron generalmente consistentes con los observados en los ensayos controlados con placebo de 12 semanas.

La probabilidad de supervivencia observada para los sujetos que recibieron Ambrisentan (grupo de dosis combinada de Ambrisentan) a 1, 2 y 3 años fue 93%, 85% y 79% respectivamente.



BRYSENTIS®
AMBRISENTAN 5 y 10 mg
Comprimidos recubiertos

En un ensayo abierto (Estudio 5) se administró Ambrisentan 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 Ambrisentan, que fue de 53 semanas, ninguno de los pacientes reclutados presentó niveles séricos de ALT > 3xULN que requirieran una interrupción permanente del tratamiento. El cincuenta por ciento de pacientes había aumentado de 5 mg a 10 mg de Ambrisentan durante este tiempo.

La incidencia acumulada de anomalías en las aminotransferasas séricas > 3xULN en todos los estudios Fase II y III (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 acontecimientos de 2,3 acontecimientos por 100 pacientes año de exposición a Ambrisentan. En el ensayo abierto a largo plazo (Estudio 4), el riesgo a los 2 años de desarrollar un aumento de los niveles séricos de aminotransferasas >3xULN en pacientes tratados con Ambrisentan fue 3,9%.

Otra información clínica

En un estudio Fase II (Estudio 6), se observó una mejoría en los parámetros hemodinámicos en pacientes con HAP, después de 12 semanas (n=29). El tratamiento con Ambrisentan tuvo como resultado un incremento en el índice cardíaco medio, una disminución en la presión arterial pulmonar media, y una disminución en la resistencia vascular pulmonar media.

Durante el tratamiento con Ambrisentan se han notificado disminuciones en las presiones arteriales sistólica y diastólica. En ensayos clínicos controlados con placebo de 12 semanas de duración, la reducción media de las presiones arteriales sistólicas y diastólicas desde los valores basales hasta el final del tratamiento fueron 3 mm Hg y 4,2 mm Hg respectivamente. Las disminuciones medias de las presiones arteriales sistólica y diastólica continuaron hasta los 4 años de tratamiento con Ambrisentan en el Estudio 4 abierto a largo plazo.

Durante un estudio de interacción fármaco-fármaco en voluntarios sanos, no se observaron efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de Ambrisentan ni de sildenafil, y la combinación fue bien tolerada. El número de pacientes que recibieron Ambrisentan y sildenafil de forma concomitante durante los Estudios 4 y 5 fue 22 pacientes (5,7%) y 17 pacientes (47%), respectivamente. En estos pacientes no se identificaron aspectos de seguridad adicionales.

Fibrosis pulmonar idiopática

Un estudio que se estaba realizando en 492 pacientes (Ambrisentan N=329, placebo N=163) con fibrosis pulmonar idiopática (FPI), de los cuales un 11% tenían hipertensión pulmonar secundaria (Grupo 3 de la OMS), tuvo que concluir anticipadamente cuando se determinó que la variable de eficacia primaria no podía ser cumplida (Estudio 7). En el grupo de Ambrisentan se observaron noventa acontecimientos (27%) de progresión de FPI (incluyendo las hospitalizaciones respiratorias) o muerte, comparado con 28 acontecimientos (17%) en el grupo placebo. Por lo tanto, Ambrisentan está contraindicado en pacientes con FPI con o sin hipertensión pulmonar secundaria (ver **CONTRAINDICACIONES**).

FARMACOCINÉTICA

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 (AUC) aumentan proporcionalmente con la



BRYSENTIS[®]
AMBRISENTAN 5 y 10 mg
Comprimidos recubiertos

dosis en el intervalo de dosis terapéutico. El estado estacionario normalmente se consigue a los 4 días de administración repetida.

En un estudio sobre el efecto de la comida, en el que se administró Ambrisentan a voluntarios sanos en condiciones de ayuno y tras una comida con alto contenido en grasas, se observó una disminución del 12% en la C_{max} mientras que el AUC permaneció inalterado. Esta disminución en el pico de concentración no es clínicamente significativa, y por tanto 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, de media, 98,8% e independiente de la concentración en el rango de 0,2 – 20 µg/ml. Ambrisentan se fija principalmente a la albúmina (96,5%) y en menor grado a la alfa1-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.

Biotransformación

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

Los datos *in vitro* indican que Ambrisentan a concentraciones de 300 µM produjo una inhibición de menos del 50 % sobre UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (hasta el 30 %), o sobre las enzimas del citocromo P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 (hasta el 25 %). Ambrisentan, *in vitro*, y a concentraciones clínicamente relevantes, no tiene efecto inhibitor sobre los transportadores humanos, incluyendo Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 y NTCP. Además, Ambrisentan, en hepatocitos de ratas, no indujo la expresión de las proteínas MPR2, 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 enzimas del citocromo P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, o sobre transportadores de la vía BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3, o NTCP.

Los efectos de Ambrisentan en estado estacionario (10 mg una vez al día) sobre las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de una dosis única de warfarina (25 mg), medidos como TP e INR, se investigaron en 20 voluntarios sanos. Ambrisentan no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de warfarina. De igual modo, la administración conjunta con warfarina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de Ambrisentan (ver **PRECAUCIONES, Interacción con otros medicamentos**).

Los efectos de administrar sildenafil durante 7 días (20 mg tres veces al día) sobre las propiedades farmacocinéticas de una dosis única de Ambrisentan, y los efectos de administrar Ambrisentan durante 7 días (10 mg una vez al día) en las propiedades farmacocinéticas de una dosis única de sildenafil, fueron investigados en 19 voluntarios sanos. Con la excepción de un aumento del 13%



BRYSENTIS®
AMBRISENTAN 5 y 10 mg
Comprimidos recubiertos

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 **PRECAUCIONES, Interacción con otros medicamentos**).

Los efectos de los niveles de Ambrisentan en estado estacionario (10 mg una vez al día) sobre la farmacocinética de una dosis única de tadalafilo, así como los efectos de los niveles de tadalafilo en estado estacionario (40 mg una vez al día) sobre la farmacocinética de una dosis única de Ambrisentan fueron estudiados en 23 voluntarios sanos. 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 **PRECAUCIONES, Interacción con otros medicamentos**).

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 fueron investigados en 16 voluntarios sanos. Las exposiciones de Ambrisentan medidas como AUC_(0-inf) 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.

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), fueron estudiados en voluntarios sanos. La C_{max} y el AUC_(0-t) 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 coadministra con ciclosporina A (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). 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.

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) fueron estudiados en voluntarios sanos. Tras las dosis iniciales de rifampicina, se observó un aumento transitorio de Ambrisentan AUC_(0-t) (121% y 116% después de la primera y segunda dosis de rifampicina, respectivamente), presumiblemente debido a una inhibición de la OATP mediada por rifampicina. Sin embargo, en el día 8 no hubo un efecto clínicamente relevante en la exposición a Ambrisentan, tras la administración de dosis múltiples de rifampicina. Los pacientes tratados con Ambrisentan deben ser estrechamente vigilados al comenzar el tratamiento con rifampicina (ver **PRECAUCIONES, Interacción con otros medicamentos**).

Los efectos de la administración repetida de Ambrisentan (10 mg) sobre las propiedades farmacocinéticas de una dosis única de digoxina fueron estudiados en 15 voluntarios sanos. La administración de dosis múltiples de Ambrisentan produjo leves aumentos en el AUC_{0-last}, 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 **PRECAUCIONES, Interacción con otros medicamentos**).

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) fueron estudiados en un grupo de mujeres voluntarias sanas. La C_{max} y el AUC_(0-∞) disminuyeron ligeramente para el etinilestradiol (8% y 4% respectivamente) y



BRYSENTIS®
AMBRISENTAN 5 y 10 mg
Comprimidos recubiertos

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 **PRECAUCIONES, Interacción con otros medicamentos**).

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

Farmacocinética en 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 ni 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 al 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 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 en la bilis, por lo tanto se podría esperar que la insuficiencia hepática aumente la exposición (C_{max} y AUC) a Ambrisentan. En un análisis farmacocinético poblacional, el clearance oral disminuyó 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 oral de Ambrisentan). No se han estudiado las propiedades farmacocinéticas de Ambrisentan en pacientes con insuficiencia hepática (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 PRECAUCIONES**).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

La dosis recomendada de **BRYSENTIS®** es de un comprimido de 5 mg por vía oral una vez al día.

En pacientes con síntomas de clase III, se ha observado que 10 mg de Ambrisentan aporta una eficacia adicional; sin embargo, también se ha observado un aumento en los casos de edema periférico. Los pacientes con HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo pueden requerir 10 mg de Ambrisentan para obtener una eficacia óptima. Se debe confirmar que la dosis de 5 mg es bien tolerada, antes de considerar un aumento de la dosis hasta los 10 mg de Ambrisentan (ver **ADVERTENCIAS y REACCIONES ADVERSAS**).



BRYSENTIS®
AMBRISENTAN 5 y 10 mg
Comprimidos recubiertos

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 coadministra con ciclosporina A, la dosis de Ambrisentan debe ser limitada a 5 mg una vez al día y el paciente debe ser cuidadosamente monitoreado (ver **PRECAUCIONES, Interacción con otros medicamentos** y **FARMACOCINÉTICA**).

Pacientes de edad avanzada

No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver **FARMACOCINÉTICA**).

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver **FARMACOCINÉTICA**).

Existe experiencia limitada con Ambrisentan en individuos con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 ml/min); se debe iniciar el tratamiento con cautela 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 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 **BRYSENTIS®** 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 (>3xULN); (ver **CONTRAINDICACIONES** 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.

Modo 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.
- Embarazo (ver **PRECAUCIONES, Fertilidad, Embarazo y Lactancia**).
- Mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo fiable (ver **PRECAUCIONES, Fertilidad, Embarazo y Lactancia**).
- Lactancia materna (ver **PRECAUCIONES, Fertilidad, 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) >3xULN (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **PRECAUCIONES**).
- Fibrosis pulmonar idiopática (FPI), con o sin hipertensión pulmonar secundaria (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

ADVERTENCIAS



BRYSENTIS®
AMBRISENTAN 5 y 10 mg
Comprimidos recubiertos

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 (p. ej. epoprostenol).

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 pivotaes. 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.

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 ocurre con mayor frecuencia e intensidad en pacientes ≥ 65 años. El edema periférico fue notificado más frecuentemente con Ambrisentan 10 mg (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Se han notificado algunos casos poscomercialización 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 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 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.

Enfermedad venoclusiva pulmonar

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

Excipientes



BRYSENTIS[®]
AMBRISENTAN 5 y 10 mg
Comprimidos recubiertos

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

Los comprimidos de Ambrisentan contienen el colorante laca alumínica rojo Allura (Red N° 40) que puede causar reacciones alérgicas.

PRECAUCIONES

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 **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**). 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 >3xULN (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 (p. ej. ictericia), se debe interrumpir el tratamiento con Ambrisentan.

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

Interacción con otros medicamentos

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

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

Ciclosporina A

La coadministración de Ambrisentan y ciclosporina A en estado estacionario tuvo como resultado un aumento de 2 veces en la exposición a Ambrisentan en voluntarios sanos. 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 coadministra 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 glucuronosiltransferasas [UGTs]) se asoció con un aumento transitorio (aproximadamente 2 veces) en la exposición a Ambrisentan tras las dosis iniciales en voluntarios sanos. Sin embargo, en el día



BRYSENTIS[®]
AMBRISENTAN 5 y 10 mg
Comprimidos recubiertos

8, la administración en estado estacionario de rifampicina no tuvo efecto clínicamente relevante en la exposición de Ambrisentan. Los pacientes tratados con Ambrisentan deben ser estrechamente vigilados al comenzar el tratamiento con rifampicina (ver **FARMACOCINÉTICA**).

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 **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**). Por consiguiente, se recomienda precaución en caso de coadministración.

Inhibidores de la fosfodiesterasa

La administración conjunta de Ambrisentan 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 Ambrisentan (ver **FARMACOCINÉTICA**).

Anticonceptivos orales

En un ensayo clínico realizado en voluntarios sanos, los niveles en estado estacionario alcanzados con Ambrisentan 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 (ver **FARMACOCINÉTICA**). Según los datos obtenidos en este estudio farmacocinético, no se espera que Ambrisentan afecte de manera significativa la exposición a anticonceptivos que contengan estrógenos o progestágenos.

Warfarina

En un ensayo en voluntarios sanos, Ambrisentan no tuvo efectos sobre la farmacocinética en estado estacionario, ni sobre la actividad anticoagulante de la warfarina (ver **FARMACOCINÉTICA**). La warfarina tampoco tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de Ambrisentan. Además, la administración de Ambrisentan no afectó de forma general a la dosis semanal de anticoagulantes tipo warfarina, al tiempo de protrombina (PT), ni al Índice Internacional Normalizado (IIN o INR).

Ketoconazol

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

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 (OATP1B1 y OATP1B3) y el polipéptido cotransportador del taurocolato dependiente de sodio (NTCP).

Ambrisentan es un sustrato del eflujo mediado por Pgp.

Los estudios *in vitro* en hepatocitos de rata, también 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 (ver **FARMACOCINÉTICA**).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil



BRYSENTIS®
AMBRISENTAN 5 y 10 mg
Comprimidos recubiertos

El tratamiento con Ambrisentan no debe ser iniciado en mujeres en edad fértil, a menos que el resultado de la prueba de embarazo pretratamiento 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 **BRYSENTIS®** (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Embarazo

BRYSENTIS® está contraindicado durante el embarazo (ver **CONTRAINDICACIONES**). Estudios en animales han mostrado que Ambrisentan es teratogénico. No hay experiencia en humanos.

Las mujeres que reciben Ambrisentan deben ser informadas del riesgo de daño fetal y del tratamiento alternativo que deben iniciar si se quedan embarazadas (ver **CONTRAINDICACIONES** y **PRECAUCIONES, Datos preclínicos sobre seguridad**).

Lactancia materna

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 materna está contraindicada en pacientes que toman Ambrisentan (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Fertilidad masculina

El desarrollo de atrofia tubular testicular en animales macho ha sido asociado a la administración crónica de ERAs, incluyendo Ambrisentan (ver **PRECAUCIONES, Datos preclínicos sobre seguridad**). Aunque en el Estudio 4 no se encontró una evidencia clara de un efecto perjudicial de la exposición a largo plazo a Ambrisentan sobre el recuento de espermatozoides, la administración crónica de Ambrisentan se asoció con cambios en los marcadores de la espermatogénesis. Se observó una disminución en la concentración plasmática de inhibina-B y un aumento en la concentración plasmática de la hormona folículo estimulante (FSH). Se desconoce el efecto sobre la fertilidad masculina en humanos, pero no puede excluirse un deterioro de la espermatogénesis. En ensayos clínicos la administración crónica de Ambrisentan, no fue asociada con un cambio en los niveles plasmáticos de testosterona.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Ambrisentan sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña 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 puede afectarles Ambrisentan antes de conducir o utilizar máquinas.

Datos preclínicos sobre 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 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.

Después de la administración crónica en roedores se ha apreciado inflamación y cambios en el epitelio de la cavidad nasal a exposiciones por debajo de los niveles terapéuticos en humanos. En perros, se observaron respuestas inflamatorias leves tras la administración prolongada de altas dosis de Ambrisentan a exposiciones 20 veces superiores a las observadas en pacientes.

Se ha observado hiperplasia del hueso nasal de los cornetes etmoidales de la cavidad nasal en ratas tratadas con Ambrisentan, a niveles de exposición 3 veces superiores al AUC terapéutico. No



BRYSENTIS[®]
AMBRISENTAN 5 y 10 mg
Comprimidos recubiertos

se ha observado hiperplasia del hueso nasal con Ambrisentan en ratones ni perros. En ratas, la hiperplasia del cornete nasal es una respuesta conocida a la inflamación nasal, según la experiencia obtenida con otros compuestos.

Ambrisentan fue clastogénico cuando fue probado a altas concentraciones en células de mamíferos *in vitro*. No se han observado efectos mutagénicos ni genotóxicos para Ambrisentan en bacterias ni en dos estudios *in vivo* realizados en roedores.

No hubo evidencia de potencial carcinogénico en estudios orales a 2 años en ratas y ratones. Hubo un pequeño aumento en fibroadenomas mamarios, un tumor benigno, en ratas macho, únicamente a la dosis más alta. La exposición sistémica a Ambrisentan en ratas macho a esta dosis (basado en el AUC en estado estacionario) fue 6 veces mayor que la alcanzada con la dosis clínica de 10 mg/día.

La atrofia tubular testicular, que fue asociada ocasionalmente con aspermia, fue observada en los estudios de toxicidad con dosis orales repetidas y en estudios de fertilidad en ratas macho y en ratones sin margen de seguridad. Los cambios testiculares no fueron completamente reversibles durante los períodos de descanso evaluados. Sin embargo, no se observó ningún cambio testicular en estudios con perros de hasta 39 semanas de duración a una exposición 35 veces el AUC visto en humanos. En ratas macho, Ambrisentan no tuvo efecto sobre la motilidad de los espermatozoides en todas las dosis ensayadas (hasta 300 mg/kg/día). Se observó una leve disminución (<10%) en el porcentaje de espermatozoides morfológicamente normales a 300 mg/kg/día, pero no a 100 mg/kg/día (> 9 veces la exposición clínica en 10 mg/día). Se desconoce el efecto de Ambrisentan sobre la fertilidad humana masculina.

Ambrisentan ha mostrado ser teratogénico en ratas y conejos. Se han observado anomalías en la mandíbula inferior, lengua y/o paladar para todas las dosis ensayadas. Además, el estudio en ratas mostró un aumento en la incidencia de defectos en el septo interventricular, defectos en el tronco vascular, anomalías en la tiroides y el timo, osificación del basiesfenoides, y la aparición de la arteria umbilical localizada en la parte izquierda de la vejiga urinaria en lugar de en el lado derecho. Se sospecha que la teratogenicidad es un efecto de clase de los AREs.

La administración de Ambrisentan en ratas hembra desde la última fase del embarazo hasta la lactancia causó acontecimientos adversos sobre la conducta de la madre, supervivencia reducida de las crías y deterioro de la capacidad reproductora de la descendencia (con observación de pequeños testículos en la necropsia), a una exposición de 3 veces el AUC para la dosis máxima recomendada en humanos.

REACCIONES ADVERSAS

La seguridad de Ambrisentan se ha evaluado en ensayos clínicos con más de 483 pacientes con HAP (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

A continuación se incluye, por frecuencia y clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas 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. También se presentan datos de poscomercialización.

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**).



BRYSENTIS[®]
AMBRISENTAN 5 y 10 mg
Comprimidos recubiertos

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); 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 preexistentes y las características iniciales del paciente. Las categorías de frecuencia de las reacciones adversas, asignadas conforme a la experiencia obtenida en los ensayos clínicos, pueden no reflejar la frecuencia con que aparecen estas reacciones adversas en la práctica clínica habitual. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla de reacciones adversas

Sistema de Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia (disminución de hemoglobina, disminución de hematocrito) 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 ³	Mareo
Trastornos oculares	Frecuencia no conocida	Visión borrosa, alteración visual
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Fallo cardíaco ⁴
	Frecuentes	Palpitaciones
Trastornos vasculares	Frecuentes ³	Hipotensión
	Frecuentes	Rubefacción
	Poco frecuentes ³	Síncope
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes ³	Epistaxis
	Frecuentes ³	Disnea ⁵
	Frecuentes	Congestión del tracto respiratorio superior (p. ej. nasal ⁶ , senos), sinusitis, nasofaringitis, rinitis
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal
	Frecuentes	Estreñimiento
	Frecuentes ³	Náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes ³	Incremento de las transaminasas hepáticas
	Poco frecuentes ³	Daño hepático (ver PRECAUCIONES) ⁷
	Poco frecuentes ³	Hepatitis autoinmune (ver PRECAUCIONES) ⁷
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Edema periférico, retención de fluidos ⁸
	Frecuentes	Dolor/malestar torácico
	Frecuentes ³	Astenia y fatiga

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 poscomercialización y frecuencias basadas en la experiencia de ensayos clínicos controlados con placebo.



BRYSENTIS®
AMBRISENTAN 5 y 10 mg
Comprimidos recubiertos

- ⁴ La mayoría de los casos de fallo cardíaco notificados estaban asociados con la retención de fluidos. Datos derivados de la experiencia poscomercialización, frecuencias basadas en modelos estadísticos de datos de ensayos clínicos controlados con placebo.
- ⁵ Se han notificado casos de empeoramiento de la disnea de etiología poco clara poco después de iniciar el tratamiento con Ambrisentan.
- ⁶ La incidencia de congestión nasal durante el tratamiento con Ambrisentan estuvo relacionada con la dosis.
- ⁷ Se han notificado casos de hepatitis autoinmune, incluyendo casos de exacerbación de hepatitis autoinmune, y daño hepático, durante el tratamiento con Ambrisentan.
- ⁸ El edema periférico se notificó con mayor frecuencia con 10 mg de Ambrisentan. En ensayos clínicos el edema periférico se notificó más frecuentemente y tendió a ser más grave en pacientes ≥ 65 años (ver **ADVERTENCIAS**).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Descenso de hemoglobina

En el período posterior a la comercialización, se han notificado casos de anemia que requieren transfusiones de glóbulos sanguíneos (ver **ADVERTENCIAS**). La frecuencia del descenso en hemoglobina (anemia) fue mayor con 10 mg de Ambrisentan. A lo largo de ensayos clínicos Fase III de 12 semanas de duración controlados con placebo, las concentraciones medias de hemoglobina disminuyeron en los grupos de pacientes tratados con Ambrisentan y se detectaron en la 4ª semana (descenso de 0,83 g/dL); los cambios medios de la situación inicial parecieron estabilizarse a lo largo de las 8 semanas siguientes. Un total de 17 pacientes (6,5%) en los grupos de tratamiento con Ambrisentan tuvieron disminuciones en la hemoglobina $\geq 15\%$ de la situación inicial y cayeron por debajo del límite de normalidad.

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 **PRECAUCIONES, Datos preclínicos sobre seguridad**). En el caso de hipotensión pronunciada, se puede necesitar soporte cardiovascular activo. No se encuentra disponible ningún antídoto específico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros Toxicológicos:

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

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

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura no mayor a los 25°C.

PRESENTACIÓN

BRYSENTIS® 5 mg, comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 20, 30, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los últimos tres para uso hospitalario exclusivo.

BRYSENTIS® 10 mg, comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 20, 30, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los últimos tres para uso hospitalario exclusivo.



BRYSENTIS[®]
AMBRISENTAN 5 y 10 mg
Comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



FERRINI Jorgelina María De Los Ángeles
DU 25021772
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Tuteur S.A.C.I.F.I.A.
30589864642



Tuteur S.A.C.I.F.I.A.
CUIT 30589864642
Presidencia

15



BRYSENTIS®
Ambrisentan 5 y 10 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO BRYSENTIS® 5 mg: ENVASE PRIMARIO - BLÍSTER

TUTEUR

BRYSENTIS®

AMBRISENTAN 5 mg

Lote:

Vto:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



FERRINI Jorgelina María De Los Ángeles
DU 25021772
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Tuteur S.A.C.I.F.I.A.
30589864642



Tuteur S.A.C.I.F.I.A.
CUIT 30589864642
Presidencia



BRYSENTIS[®]
Ambrisentan 5 y 10 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO BRYSENTIS[®] 10 mg: ENVASE PRIMARIO - BLÍSTER

TUTEUR

BRYSENTIS[®]

AMBRISENTAN 10 mg

Lote:

Vto:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



FERRINI Jorgelina María De Los Ángeles
DU 25021772
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Tuteur S.A.C.I.F.I.A.
30589864642



Tuteur S.A.C.I.F.I.A.
CUIT 30589864642
Presidencia



BRYSENTIS®
Ambrisentan 5 y 10 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO: ESTUCHE BRYSENTIS® 5 mg USO HOSPITALARIO

BRYSENTIS®

AMBRISENTAN 5 mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

100 comprimidos recubiertos (uso hospitalario exclusivo)

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: Ambrisentan 5 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Laca aluminica rojo Allura (Red N° 40).

Conservar en su envase original a temperatura no mayor a los 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Lote:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Vto:

Nota: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 500 y 1000 comprimidos recubiertos para uso hospitalario exclusivo

anmat

FERRINI Jorgelina María De Los Ángeles
DU 25021772
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Tuteur S.A.C.I.F.I.A.
30589864642

anmat

Tuteur S.A.C.I.F.I.A.
CUIT 30589864642
Presidencia



BRYSENTIS®
Ambrisentan 5 y 10 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO: ESTUCHE BRYSENTIS® 5 mg

BRYSENTIS®

AMBRISENTAN 5 mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

20 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: Ambrisentan 5 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Laca aluminica rojo Allura (Red N° 40).

Conservar en su envase original a temperatura no mayor a los 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

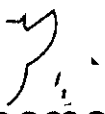
Lote:



Vto:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Nota: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 30, 50 y 60 comprimidos recubiertos.


anmat
FERRINI Jorgelina María De Los Ángeles
DU 25021772
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Tuteur S.A.C.I.F.I.A.
30589864642


anmat
Tuteur S.A.C.I.F.I.A.
CUIT 30589864642
Presidencia



BRYSENTIS®
Ambrisentan 5 y 10 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO: ESTUCHE BRYSENTIS® 10 mg USO HOSPITALARIO

BRYSENTIS®

AMBRISENTAN 10 mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

100 comprimidos recubiertos (uso hospitalario exclusivo)

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: Ambrisentan 10 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Laca aluminica rojo Allura (Red N° 40).

Conservar en su envase original a temperatura no mayor a los 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica

Elaborado en: Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Certificado N°:

Lote:

Vto:

FICMA
Digital

Nota: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 500 y 1000 comprimidos recubiertos para uso hospitalario exclusivo.

anmat

FERRINI Jorgelina María De Los Ángeles
DU 25021772
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Tuteur S.A.C.I.F.I.A.
30589864642

anmat

Tuteur S.A.C.I.F.I.A.
CUIT 30589864642
Presidencia



BRYSENTIS®
Ambrisentan 5 y 10 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO: ESTUCHE BRYSENTIS® 10 mg

BRYSENTIS®

AMBRISENTAN 10 mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

20 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene: Ambrisentan 10 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Laca aluminica rojo Allura (Red N° 40).

Conservar en su envase original a temperatura no mayor a los 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica

Elaborado en: Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Lote:

Vto:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

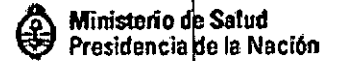
Nota: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 30, 50 y 60 comprimidos recubiertos.



FERRINI Jorgelina María De Los Angeles
DU 25021772
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Tuteur S.A.C.I.F.I.A.
30589864642



Tuteur S.A.C.I.F.I.A.
CUIT 30589864642
Presidencia



12 de abril de 2016

DISPOSICIÓN N° 3662

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 57898

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000272-15-5

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

AMBRISENTAN 5 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

638571

AMBRISENTAN 10 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

638584

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

INAME
Av. Corrientes 2192

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 869



SORANNA SANTIAGO Matias
Horacio
CUIL 20345159798



Buenos Aires, 08 DE ABRIL DE 2016.-

DISPOSICIÓN N° 3662

ANEXO

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 57898

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

N° de Legajo de la empresa: 9949

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: BRYSENTIS

Nombre Genérico (IFA/s): AMBRISENTAN

Concentración: 10 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

AMBRISENTAN 10 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 141,44 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 64,16 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 2,2 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 2,2 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 2,64 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,64 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 1,32 mg CUBIERTA 1
TALCO 1 mg CUBIERTA 1
LACA ALUMINICA ROJO ALLURA (RED Nº 40) 0,0028 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 50 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 20, 30, 50, 60, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Periodo de vida útil: 24 MESES

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA.

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA.

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Forma de conservación: Desde 15 °C hasta 25 °C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL
FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C02KX02

Clasificación farmacológica: ANTIHIPERTENSIVOS

Vía/s de administración: ORAL

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

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
VICROFER S.R.L.	6705/97	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
--------------	---	------------------------	-----------	------

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



VICROFER S.R.L.	6705/97	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
-----------------	---------	-----------------	-------------------------	---------------------

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	3643/15	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº 5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
VICROFER S.R.L.	6705/97	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: BRYSENTIS

Nombre Genérico (IFA/s): AMBRISENTAN

Concentración: 5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

AMBRISENTAN 5 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 70,72 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 32,08 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 1,1 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,1 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 1,32 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,82 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 0,66 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,5 mg CUBIERTA 1
LACA ALUMÍNICA ROJO ALLURA (RED Nº 40) 0,0014 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Contenido por envase primario: BLÍSTER CONTENIENDO 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLÍSTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLÍSTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 50 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASE CONTENIENDO 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 20, 30, 50, 60, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15 °C hasta 25 °C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL
FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C02KX02

Clasificación farmacológica: ANTIHIPERTENSIVOS

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Vía/s de administración: ORAL

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

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
VICROFER S.R.L.	6705/97	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
VICROFER S.R.L.	6705/97	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A	3643/15	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº 5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA
VICROFER S.R.L.	6705/97	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.enmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000272-15-5



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA