



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° **4228**

BUENOS AIRES, 28 ABR. 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000390-17-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos, rótulos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BRYSENTIS / AMBRISANTAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, AMBRISANTAN 5 mg – 10 mg, aprobada por Certificado N° 57.898.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92

VP

S 1



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4228

(t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BRYSENTIS / AMBRISANTAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, AMBRISANTAN 5 mg – 10 mg, los nuevos proyectos de prospectos, rótulos e información para el paciente de fojas 87 a 104, 118 a 135, 149 a 166, para los prospectos, de fojas 105 a 110, 136 a 141 y 167 a 172, para los rótulos y de fojas 111 a 117, 142 a 148 y 173 a 179, para la información para el paciente, desglosando de fojas 87 a 104, 105 a 110 y 111 a 117.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4228

ARTICULO 2º. - Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.898 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-000390-17-2

DISPOSICIÓN N°

Jfs

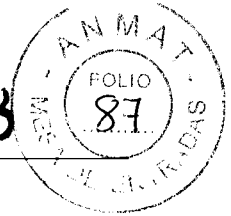
4228

  
Dr. ROBERTO LEBE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

T

**BRYSENTIS®**  
**AMBRISENTAN 5 y 10 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

4228



## PROYECTO DE PROSPECTO

**BRYSENTIS®**  
**AMBRISENTAN 5 y 10 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

28 ABR. 2017

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), incluyendo el uso en tratamiento en combinación (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<sub>A</sub>). La endotelina desempeña un papel fundamental en la fisiopatología de la HAP.

- Ambrisentan es un potente antagonista ET<sub>A</sub> (K<sub>i</sub> 0,016 nM) y altamente selectivo (aproximadamente 4.000 veces más selectivo para ET<sub>A</sub> que para ET<sub>B</sub>).
- Ambrisentan bloquea el subtipo ET<sub>A</sub>, 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<sub>A</sub> en lugar del receptor ET<sub>B</sub> conserve la producción mediada por el receptor ET<sub>B</sub> 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 Estudio1 incluyó 201 pacientes y comparó Ambrisentan 5 mg y 10 mg con placebo. El Estudio2 incluyó 192 pacientes y comparó Ambrisentan 2,5 mg y 5 mg con placebo. En ambos ensayos, Ambrisentan fue añadido a la medicación de

TUTEUR S.A.C.I.F.L.A.

ALBERTO F. BARROS  
APODERADO

1

Com. Nacional de Medicamentos  
ANMAT

1

**BRYSENTIS®**  
**AMBRISENTAN 5 y 10 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

422088  
ANMAT  
FOLIO  
88  
M. A. R. I. D. A. S.

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

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  $145 \pm 80$  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.

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 estudio debido a anomalías en las aminotransferasas. Durante la duración media del tratamiento con Ambrisentan, que fue de 53 semanas, ninguno de

FUFEUR S.A.C.I.F.I.A.



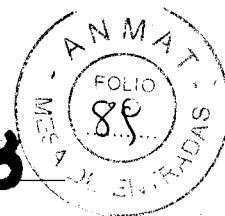
ALBERTO P. BARROS  
APODEADO



T

**BRYSENTIS®**  
**AMBRISENTAN 5 y 10 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

4228



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 anormalidades 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.


#### Eficacia clínica en combinación con tadalafilo

Se realizó un estudio (Estudio 8) de Fase III multicéntrico, doble ciego, con comparador activo, dirigido por eventos, para evaluar la eficacia de la combinación inicial de Ambrisentan y tadalafilo vs la monoterapia sólo de Ambrisentan o tadalafilo, en 500 pacientes con HAP sin tratamiento previo, aleatorizados 2:1:1 respectivamente. Ningún paciente recibió sólo placebo. El análisis primario comparó el grupo con combinación vs al grupo con la monoterapia agrupada. También se realizaron comparaciones complementarias del grupo con tratamiento combinado vs los grupos de monoterapia individuales. Se excluyeron los pacientes con anemia importante, retención de fluidos o enfermedades raras de la retina, según los criterios de los investigadores. También se excluyeron los pacientes con valores basales de ALT y AST por encima de dos veces el límite superior de la normalidad (>2xLSN).

Al inicio del estudio, el 96% de los pacientes no habían sido tratados previamente con ningún tratamiento específico para la HAP, y la mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la inclusión en el estudio fue de 22 días. Los pacientes comenzaron con 5 mg de Ambrisentan y 20 mg de tadalafilo y se fue aumentando la dosis hasta los 40 mg de tadalafilo en la semana 4 y hasta los 10 mg de Ambrisentan en la semana 8, a menos que hubiera problemas de tolerabilidad. La media de duración del tratamiento doble ciego para el tratamiento combinado fue superior a 1,5 años. La variable primaria fue el tiempo hasta la primera aparición de un evento de fracaso clínico, definido como:

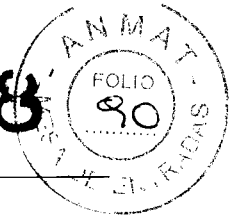
- Muerte, o
- Hospitalización por empeoramiento de la HAP,

TUTEUR S.A.G.I.F.I.A.



ALBERTO P. BARROS  
APODERADO

3



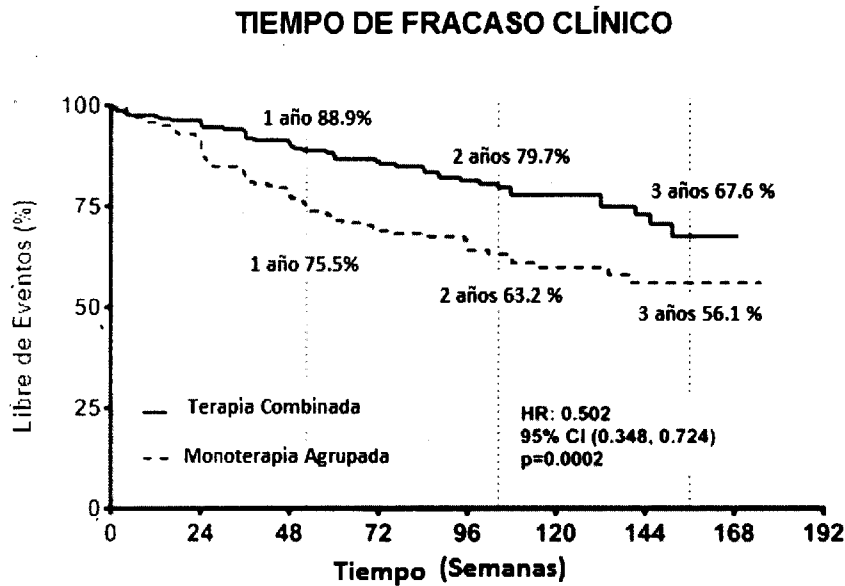
- Progresión de la enfermedad,
- Respuesta clínica insatisfactoria a largo plazo.

La edad media de todos los pacientes fue de 54 años (SD 15; rango de edad 18-75 años). La clase funcional (OMS) de los pacientes al inicio fue CF II (31%) y CF III (69%). La HAP hereditaria o idiopática fue la etiología más común en la población de estudio (56%), seguida por HAP debido a trastornos del tejido conectivo (37%), la HAP asociada a fármacos y toxinas (3%), la cardiopatía congénita simple corregida (2%) y el VIH (2%). Los pacientes con CF II y III de la OMS recorrieron una distancia basal media en el test de la marcha de los 6 minutos (TM6M) de 353 metros.

Variables resultantes

El tratamiento con terapia combinada resultó en una reducción del riesgo del 50% (hazard ratio [HR] 0,502; IC 95%: 0,384 a 0,724; p=0,0002) de la variable compuesta de evaluación del fracaso clínico hasta la visita de evaluación final, en comparación con el grupo de las monoterapias agrupadas [Figura 1 y Tabla 1]. El efecto del tratamiento combinado fue impulsado por una reducción del 63% en las hospitalizaciones, se estableció temprano y fue mantenido. La eficacia de la terapia de combinación en la variable primaria fue coherente en la comparación con las monoterapias individuales y en los subgrupos de edad, etnia, región geográfica, etiología (HAPI/HAPH e HAP- ETC). El efecto fue significativo tanto para pacientes en CF II como en CF III.

Figura 1



Número en Riesgo	0	24	48	72	96	120	144	168	192
Combinada	253	229	186	145	106	71	36	4	
Monoterapia Agrupada	247	209	155	108	77	49	25	5	

Tabla 1

	Ambrisentan + Tadalafilo (N=253)	Monoterapia Agrupada (N=247)	Monoterapia con Ambrisentan (N=126)	Monoterapia con tadalafilo (N=121)
Tiempo hasta el primer evento de fracaso clínico (Adjudicado)				

Handwritten mark resembling a stylized 'S' or signature.

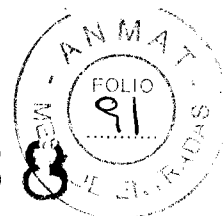
TUTEUR S.A. C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS  
 APODERADO

Handwritten signature and illegible text at the bottom right.

**BRYSENTIS®**  
**AMBRISENTAN 5 y 10 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

4228



Fracaso clínico, n°. (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34%)	34 (28%)
Hazardratio (IC95%)		0,502 (0,348;0,724)	0,477 (0,314;0,723)	0,528 (0,338;0,827)
Valor-P, test de Log-rank		0,0002	0,0004	0,0045
<b>Componente como primer evento de fracaso clínico (Adjudicado)</b>				
Muerte (todas las causas)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2%)	6 (5%)
Hospitalización por empeoramiento de la HAP	10 (4%)	30 (12%)	18 (14%)	12 (10%)
Progresión de la enfermedad	10 (4%)	16 (6%)	12 (10%)	4 (3%)
Respuesta clínica insatisfactoria alargo plazo	17 (7%)	23 (9%)	11 (9%)	12 (10%)
<b>Tiempo hasta primera hospitalización por empeoramiento de la HAP(Adjudicado)</b>				
Primera hospitalización, n°.	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Hazardratio (IC95%)		0,3	0,323	0,442
Valor-P, testde Log-rank		0,0002	<0,0001	0,0124

Variables secundarias

Se analizaron las variables secundarias:

**Tabla2**

Variábles secundarias (cambio desde el inicio a la semana 24)	Ambrisentan + Tadalafilo	Monoterapia agrupada	Diferencia e intervalo de confianza	Valor p
NT-pro BNP (% reducción)	-67,2	-50,4	% diferencia -33,8; IC 95%: -44,8; -20,7	p<0,0001
% de sujetos que consiguieron una respuesta clínica satisfactoria en la semana 24	39	29	Oportunidad relativa 1,56; IC 95%: 1,05; 2,32	p=0,026
TM6M (metros, mediana de cambio)	49,0	23,8	22,75m; IC 95%: 12,00; 33,50	p<0,0001

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

TUTEUR S.A. G.I.F.I.A.

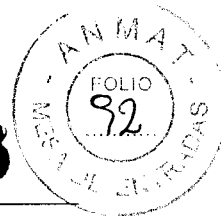
ALBERTO P. BARROS  
 APODERADO





**BRYSENTIS®**  
**AMBRISENTAN 5 y 10 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

4228



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<sub>max</sub>) de Ambrisentan se alcanzan normalmente alrededor de 1,5 horas después de la dosis, tanto en condiciones de ayuno como con alimentos. La C<sub>max</sub> y el área bajo la curva de concentración-tiempo plasmática (AUC) aumentan proporcionalmente con la dosis en el intervalo de dosis terapéutico. El estado estacionario normalmente se consigue a los 4 días de administración repetida.

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<sub>max</sub> 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 inhibitorio 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 MRP2, Pgp o BSEP. Teniendo en cuenta los datos *in vitro*, no es de esperar que Ambrisentan a concentraciones clínicamente relevantes (C<sub>max</sub> 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.

TUTEUR S.A.O.I.F.L.A.

ALBERTO P. BARRIOS  
APOTECARIO

1

**BRYSENTIS®**  
**AMBRISENTAN 5 y 10 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

4 228  
ANMAT  
FOLIO  
S. H. G. R. A. S.

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 la 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% en la C<sub>max</sub> de sildenafil, tras la administración conjunta de Ambrisentan, no hubo ningún otro cambio en los parámetros farmacocinéticos de sildenafil, N-desmetilsildenafil y Ambrisentan. Este leve incremento en la C<sub>max</sub> 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<sub>(0-inf)</sub> y C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> y el AUC<sub>(0-τ)</sub> 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<sub>(0-τ)</sub> (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**).

TUTEUH S.A.C.I.F.I.A.

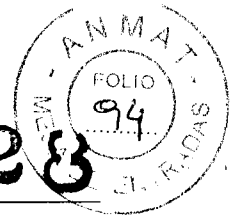
ALBERTO P. BARRIOS  
APODIFICADO

7

1

**BRYSENTIS®**  
**AMBRISENTAN 5 y 10 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

4228



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  $AUC_{0-12h}$ , 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  $AUC_{(0-\infty)}$  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 **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**).

TUTEUR S.A. S.R.L.

ALBERTO P. BARROS  
APODERADO

3

1

**BRYSENTIS®**  
**AMBRISENTAN 5 y 10 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

42288  
 ANMAT  
 FOLIO  
 VERIFICADAS

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

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

Ambrisentan en monoterapia

**BRYSENTIS®** se debe tomar por vía oral comenzando 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 **BRYSENTIS®** se debe ajustar hasta alcanzar una dosis de 10 mg una vez al día.

En el Estudio Clínico 8, los pacientes recibieron 5 mg de Ambrisentan diariamente durante las primeras 8 semanas antes de ajustar a 10 mg, dependiendo de la tolerabilidad (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**). Cuando se utilizó en combinación con tadalafilo, los pacientes comenzaron con 5 mg de Ambrisentan y 20 mg de tadalafilo. Dependiendo de la tolerabilidad, la dosis de tadalafilo se aumentó a 40 mg después de 4 semanas y la dosis de Ambrisentan se aumentó a 10 mg después de 8 semanas. Más del 90% de los pacientes alcanzaron estas dosis. Dependiendo de la tolerabilidad, las dosis también se podrían haber disminuido.

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 (Cmax 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**

TUTEUR S.A. C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS  
 APODERADO



**BRYSENTIS®**  
**AMBRISENTAN 5 y 10 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

4228



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

**CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- 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, aspartatoaminotransferasa (AST) y/o alaninaaminotransferasa (ALT) >3xULN (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **PRECAUCIONES**).
- Fibrosis pulmonar idiopática (FPI), con o sin hipertensión pulmonar secundaria (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

**ADVERTENCIAS**

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 III 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. 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 ensayos clínicos

TUTEUR O. A. G. I. F. I. A.

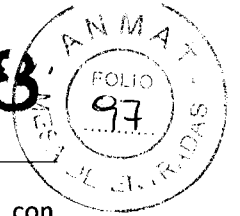
ALBERTO P. BARROS  
 APODERADO





**BRYSENTIS®**  
**AMBRISENTAN 5 y 10 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

4228



con Ambrisentan fueron de gravedad entre leve y moderada, aunque parece que ocurre con mayor frecuencia e intensidad en pacientes  $\geq 65$  años. El edema periférico fue notificado más frecuentemente con Ambrisentan 10 mg en ensayos clínicos a corto plazo (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Se han notificado algunos casos 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. 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.

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

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.

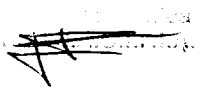
**PRECAUCIONES**

**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  $>3 \times \text{ULN}$  (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.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
ALBERTO P. BARROS  
APODERADO





**BRYSENTIS®**  
**AMBRISENTAN 5 y 10 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

4228



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 anormalidades 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 uridinadifosfatoglucuronosiltransferasas [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 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 y estimuladores de la guanilatoclasa soluble) no ha sido específicamente estudiada en ensayos clínicos controlados en pacientes con HAP (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**). No se prevén interacciones farmacológicas específicas con estimuladores de la guanilatoclasa soluble o con prostanoides de acuerdo a los datos conocidos de biotransformación (ver **FARMACOCINÉTICA**). 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) 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

TUTEUR S.A. Q.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS  
APODERADO

1

**BRYSENTIS®**  
**AMBRISENTAN 5 y 10 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

4228



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 polipéptidocotransportador 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

El tratamiento con Ambrisentan 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 Ambrisentan (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Embarazo

Ambrisentan 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 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

TUTEUR C.A.S.O.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS  
APODERADO

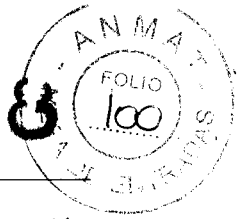
13



1

**BRYSENTIS<sup>®</sup>**  
**AMBRISENTAN 5 y 10 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

4228



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 foliculo 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 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

TUTEUM D.A.G.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS  
APODERADO



**BRYSENTIS®**  
**AMBRISENTAN 5 y 10 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

4228



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 anormalidades 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, anormalidades en latiroides 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 en monoterapia y/o en combinación se ha evaluado en ensayos clínicos con más de 1200 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. También se incluye información de estudios no controlados con placebo a largo plazo (Estudio 4 y Estudio 8 (combinación con tadalafilo)). No se identificaron reacciones adversas previamente desconocidas con el tratamiento a largo plazo o para Ambrisentan en combinación con tadalafilo. 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 farmacovigilancia rutinaria.

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 en ensayos clínicos a corto plazo (ver **ADVERTENCIAS**).

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥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**

	<b>Ambrisentan (Estudio 3 y poscomercialización)</b>	<b>Ambrisentan (Estudio 8 y Estudio 4)</b>	<b>Combinación con tadalafilo (Estudio 8)</b>
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			

TUTEUH S.A.S.I.F.I.A.

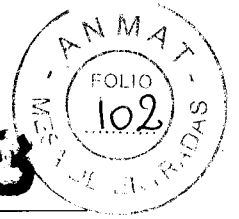
ALBERTO P. BARROS  
 APODERADO

*[Handwritten signature]*

T

**BRYSENTIS®**  
**AMBRISENTAN 5 y 10 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

4228



Anemia (disminución de hemoglobina, disminución de hematocrito)	Frecuentes <sup>1</sup>	Muy frecuentes	Muy frecuentes
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			
Reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, erupción, prurito)	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>			
Cefalea (incluyendo cefalea sinusal, migraña)	Muy frecuentes <sup>2</sup>	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Mareo	Frecuentes <sup>3</sup>	Muy frecuentes	Muy frecuentes
<i>Trastornos oculares</i>			
Visión borrosa, alteración visual	Frecuencia no conocida <sup>4</sup>	Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>			
Tinnitus	NR	NR	Frecuentes
Sordera súbita	NR	NR	Poco frecuentes
<i>Trastornos cardíacos</i>			
Fallo cardíaco	Frecuentes <sup>5</sup>	Frecuentes	Frecuentes
Palpitaciones	Frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes
<i>Trastornos vasculares</i>			
Hipotensión	Frecuentes <sup>3</sup>	Frecuentes	Frecuentes
Rubefacción	Frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes
Síncope	Poco frecuentes <sup>3</sup>	Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			
Epistaxis	Frecuentes <sup>3</sup>	Frecuentes	Frecuentes
Disnea	Frecuentes <sup>3,6</sup>	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Congestión del tracto respiratorio superior (p. ej. nasal, senos), sinusitis, nasofaringitis, rinitis	Frecuentes <sup>7</sup>		
Nasofaringitis		Muy frecuentes	Muy frecuentes
Sinusitis, rinitis		Frecuentes	Frecuentes
Congestión nasal		Muy frecuentes	Muy frecuentes

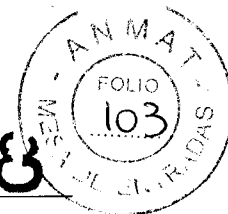
TUTEUR S.A. D.I.F.I.A.

16

ALBERTO P. BARROS

**BRYSENTIS®**  
**AMBRISENTAN 5 y 10 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

4228



<i>Trastornos gastrointestinales</i>			
Náuseas, vómitos, diarrea	Frecuentes <sup>3</sup>		
Náuseas		Muy frecuentes	Muy frecuentes
Vómitos		Frecuentes	Muy frecuentes
Diarrea		Muy frecuentes	Muy frecuentes
Dolor abdominal	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Estreñimiento	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos hepato biliares</i>			
Daño hepático (ver <b>PRECAUCIONES</b> )	Poco frecuentes <sup>3,8</sup>	NR	NR
Hepatitis autoinmune (ver <b>PRECAUCIONES</b> )	Poco frecuentes <sup>3,8</sup>	NR	NR
Incremento de las transaminasas hepáticas	Frecuentes <sup>3</sup>	NR	NR
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			
Erupción cutánea	NR	Frecuentes <sup>9</sup>	Muy frecuentes <sup>9</sup>
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>			
Edema periférico, retención de fluidos	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Dolor/malestar torácico	Frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes
Astenia	Frecuentes <sup>3</sup>	Frecuentes	Frecuentes
Fatiga	Frecuentes <sup>3</sup>	Muy frecuentes	Muy frecuentes

NR – No reportado

<sup>1</sup> Consulte "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas"

<sup>2</sup> La frecuencia de aparición de cefalea fue superior con 10 mg de Ambrisentan.

<sup>3</sup> Datos derivados de la farmacovigilancia rutinaria y frecuencias basadas en la experiencia de ensayos clínicos controlados con placebo.

<sup>4</sup> Datos derivados de la farmacovigilancia rutinaria

<sup>5</sup> 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.

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

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

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

<sup>9</sup> Erupción cutánea: incluye erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción papular y erupción prurítica

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

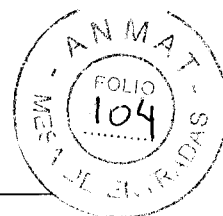
TUTEUM S.A. G.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS  
 APODERADO



**BRYSENTIS®**  
**AMBRISENTAN 5 y 10 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

**4228**



#### *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.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 57898

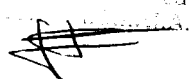
**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.,** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Dirección Técnica:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**

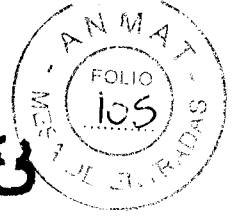
  
**ALBERTO P. BARROS**  
APODERADO



T

**BRYSENTIS®**  
Ambrisentan 5 y 10 mg  
Comprimidos recubiertos

4228



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

**TUTEUR**

**BRYSENTIS®**

**AMBRISENTAN 5 mg**

Lote:

Vto:

~~Farm. Jorgetina Ferrini~~  
~~Co-Directora Técnica~~  
~~TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.~~

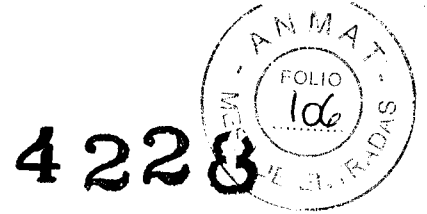
~~TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.~~

~~BERTEL BARROS~~  
~~APROBADO~~

//



**BRYSENTIS®**  
Ambrisentan 5 y 10 mg  
Comprimidos recubiertos



---

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

**TUTEUR**

**BRYSENTIS®**

**AMBRISENTAN 10 mg**

Lote:

Vto:

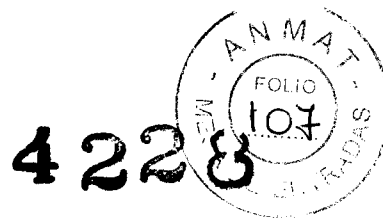
Farm. ~~Argelina Ferrini~~  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS  
APODERADO



**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°: 57.898

Lote:

Vto:

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO A. BARROS  
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



1

**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°: 57.898

Lote:

Vto:

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS  
APODERADO

Farm. Jorgetta Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**BRYSENTIS®**  
**Ambrisentan 5 y 10 mg**  
Comprimidos recubiertos

4228



**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°: 57.898

Lote:

Vto:

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO R. BARROS  
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini  
CD. Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**BRYSENTIS®**  
**Ambrisentan 5 y 10 mg**  
Comprimidos recubiertos

4228



**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.

Certificado N°: 57.898

Lote:

Vto:

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

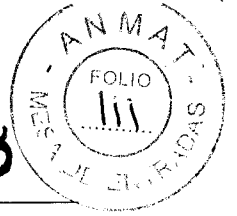
ALBERTO P. BARROS  
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**BRYSENTIS®**  
Ambrisentan 5 y 10 mg  
Comprimidos recubiertos

4228



**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 prescripto 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.

**BRYSENTIS®** puede utilizarse también en combinación con otros medicamentos utilizados para tratar la HAP.

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".

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS  
APODERADO

Handwritten signature and stamp at the bottom right corner.



**BRYSENTIS®**  
Ambrisentan 5 y 10 mg  
Comprimidos recubiertos

4228



- 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).

**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 tomar **BRYSENTIS®**, y periódicamente mientras lo esté tomando, 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 tome **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.

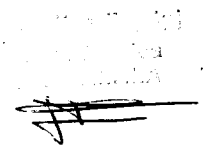
**Toma de **BRYSENTIS®** con otros medicamentos**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

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



TUTEUR S.A.G.I.F.I.A.  
ALBERTO P. BARROS  
APODERADO





**BRYSENTIS®**  
Ambrisentan 5 y 10 mg  
Comprimidos recubiertos

4 228



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

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

Informe a su médico si usted está tomando 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 tomando **BRYSENTIS®**. Consulte a su médico sobre esto.
- No tome **BRYSENTIS®** si usted está embarazada o planea quedar embarazada.
- Si queda embarazada o piensa que pueda estar embarazada mientras está tomando **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 tomar **BRYSENTIS®** y periódicamente mientras esté tomando este medicamento.

#### Lactancia

Se desconoce si Ambrisentan pasa a la leche materna humana.

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

#### Fertilidad

Si es hombre y está tomando **BRYSENTIS®**, es posible que este medicamento disminuya su cantidad de esperma. 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.

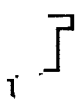
### 3. ¿Cómo tomar **BRYSENTIS®**?

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®**?

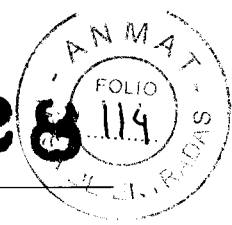
FUTEUH S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS  
APODERADO



**BRYSENTIS®**  
Ambrisentan 5 y 10 mg  
Comprimidos recubiertos

4 228



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.

**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)**

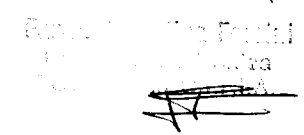
Se trata de un trastorno de la sangre que puede causar cansancio, debilidad, dificultad para respirar y malestar general. A veces esto requiere una transfusión de sangre. Este es un efecto adverso frecuente que puede afectar **hasta 1 de cada 10** personas tratadas.

**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 presenta estos efectos o si suceden de repente después de tomar **BRYSENTIS®**.

TUTEUM S.A. U.I.F.I.A.  
ALBERTO P. BARROS  
APODERADO



T

**BRYSENTIS®**  
**Ambrisentan 5 y 10 mg**  
Comprimidos recubiertos



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 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.
- mareos
- palpitaciones (latidos rápidos o irregulares del corazón)
- empeoramiento de la dificultad para respirar poco después de empezar a tomar **BRYSENTIS®**
- rinorrea o nariz taponada, congestión o dolor en los senos nasales
- náuseas
- diarrea
- sensación de cansancio

**En combinación con tadalafilo (otro medicamento para la HAP)**

Además de lo anterior:

- rubor (enrojecimiento de la piel)
- vómitos
- erupción cutánea
- dolor de pecho/malestar.

**Efectos adversos frecuentes:**

- resultados anormales en los análisis de sangre para la función hepática
- estreñimiento
- dolor abdominal
- dolor o malestar torácico
- rubefacción (enrojecimiento de la piel)
- sangrado de nariz.
- visión borrosa u otros cambios en la visión
- desmayos
- aumento de la secreción nasal
- rubor (enrojecimiento de la piel)
- vómitos
- sensación de debilidad
- erupción cutánea

**En combinación con tadalafilo**

Además de lo anterior, excepto las anomalías en los resultados de los análisis de sangre para la función hepática:

- zumbido en los oídos (*tinnitus* o *acúfenos*) sólo cuando se toma el tratamiento combinado.

**Efectos adversos poco frecuentes:**

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
ALBERTO R. BARROS  
APODERADO





**BRYSENTIS®**  
**Ambrisentan 5 y 10 mg**  
Comprimidos recubiertos

4228



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

**En combinación con tadalafilo**

- pérdida repentina de la audición.

**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:

- 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 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: [infofvq@tuteur.com.ar](mailto:infofvq@tuteur.com.ar) o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:**

TUTEUR S.A. S.I.F.I.A.  
ALBERTO P. BARROS  
APODERADO



**BRYSENTIS<sup>®</sup>**  
Ambrisentan 5 y 10 mg  
Comprimidos recubiertos

4228



<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**

**TUTEUR Puentes:** Servicio de asistencia al paciente

*Estamos para ayudarlo en su tratamiento*

TUTEUR Puentes es un Programa de Soporte a Pacientes desarrollado para usted, que se encuentra en tratamiento con medicamentos de nuestro laboratorio. Tiene por objetivo ayudarlo a obtener un rápido acceso a la medicación prescrita y asesorarlo en el caso de inconvenientes en la autorización de las recetas con el fin de asegurar el adecuado inicio y la continuidad de su tratamiento.

Se encuentra a su disposición un equipo de profesionales capacitados para asesorarlo sobre los pasos a seguir, la documentación a presentar y los plazos que corresponden a su prestador.

Contáctese gratuitamente llamando al: 0800-333-3551

O ingresando a nuestra página web: [www.tuteurpuentes.com](http://www.tuteurpuentes.com)

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.  
CERTIFICADO N° 57898**

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.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO R. BARROS  
APODERADO

7