



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

DISPOSICIÓN N° **7868**

BUENOS AIRES, **19 NOV 2014**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-022509-12-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS BAGO S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de



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

DISPOSICIÓN N°

7868

Gestión de Información Técnica.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por el mencionado Instituto, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1886/14.



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

DISPOSICIÓN N°

7868

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial BRIOTAZ y nombre/s genérico/s AMBRISANTAN, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIOS BAGO S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º- Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la



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

DISPOSICIÓN Nº **7868**

norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación 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.

ARTICULO 6º- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º- Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-022509-12-2

DISPOSICIÓN Nº:

7868

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

7868

Nombre comercial: BRIOTAZ

Nombre/s genérico/s: AMBRISANTAN

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CALLE 4, N° 1429, LA PLATA, PROVINCIA DE BUENOS
AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: BRIOTAZ 5.

Clasificación ATC: C02KX02.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES CON HIPERTENSON ARTERIAL PULMONAR (HAP) CLASIFICADOS
COMO CLASE FUNCIONAL II Y III DE LA ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD
(OMS) PARA MEJORAR SU CAPACIDAD PARA REALIZAR EJERCICIO. SE HA
DEMOSTRADO LA EFICACIA DE ESTE MEDICAMENTO EN HAP IDIOPATICA
(HAPI) Y EN HAP ASOCIADA A ENFERMEDAD DEL TEJIDO CONECTIVO.



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

Concentración/es: 5 mg de AMBRISANTAN.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AMBRISANTAN 5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.5 mg, LACTOSA 30 mg, CARBOXIMETILCELULOSA RETICULADA 4 mg, LACA ALUMINICA ROJO ALLURA 0.06 mg, OPADRY II WHITE (85F28751) 3 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 100 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC ÁMBAR.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 14, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 56, 60, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS TRES ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 14, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 56, 60, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS TRES ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C EN SU ENVASE ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA.



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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: BRIOTAZ 10.

Clasificación ATC: C02KX02

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON HIPERTENSON ARTERIAL PULMONAR (HAP) CLASIFICADOS COMO CLASE FUNCIONAL II Y III DE LA ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) PARA MEJORAR SU CAPACIDAD PARA REALIZAR EJERCICIO. SE HA DEMOSTRADO LA EFICACIA DE ESTE MEDICAMENTO EN HAP IDIOPATICA (HAPI) Y EN HAP ASOCIADA A ENFERMEDAD DEL TEJIDO CONECTIVO.

Concentración/es: 10 mg de AMBRISANTAN.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AMBRISANTAN 10 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg, LACTOSA 60 mg, CARBOXIMETILCELULOSA RETICULADA 8 mg, LACA ALUMINICA ROJO ALLURA 0.12 mg, OPADRY II WHITE (85F28751) 6 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 200 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC ÁMBAR.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 14, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 56, 60, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS TRES ULTIMOS



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

PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 14, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 56, 60, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS TRES ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C EN SU ENVASE ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **7868**

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **7 8 6 8**

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



7868

**PROYECTO DE RÓTULO****Briotaz 5
Ambrisentan 5 mg
Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA
Contenido: 10 Comprimidos Recubiertos

FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto contiene: Ambrisentan 5 mg. Excipientes: Carboximetilcelulosa Reticulada; Lactosa; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina; Alcohol Polivinílico; Dióxido de Titanio; Polietilenglicol; Talco; Rojo Allura Laca Aluminica.

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.



Investigación y Tecnología Argentina

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248. Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

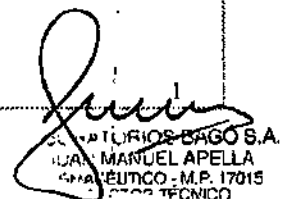
Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429. La Plata. Tel.: (0221) 425-9550/54.
www.bago.com

Lote Nro.

Fecha de Vencimiento:

Nota: Los envases conteniendo 14, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 56 y 60 Comprimidos Recubiertos llevarán el mismo texto.

INDUSTRIA ARGENTINA
FARMACIA FARMACÉUTICA
S.A. 1982


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO



7830

**PROYECTO DE RÓTULO****Briotaz 5
Ambrisentan 5 mg
Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA
Contenido: 100 Comprimidos Recubiertos

FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto contiene: Ambrisentan 5 mg. Excipientes: Carboximetilcelulosa Reticulada; Lactosa; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina; Alcohol Polivinílico; Dióxido de Titanio; Polietilenglicol; Talco; Rojo Allura Laca Aluminica.

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.



Investigación y Tecnología Argentina

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248. Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

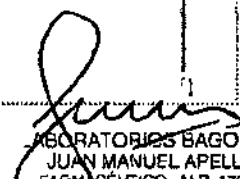
Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429. La Plata. Tel.: (0221) 425-9550/54.
www.bago.com

Lote Nro.

Fecha de Vencimiento:

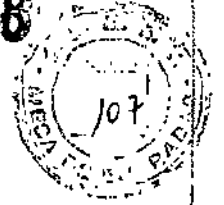
Nota: Los envases conteniendo 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos llevarán el mismo texto.

~~LABORATORIOS BAGÓ S.A.~~
MADINIA I-MYCIUK
FARMACÉUTICA
S.A.


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO



7858



PROYECTO DE RÓTULO

Briotaz 10 **Ambrisentan 10 mg** **Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA
Contenido: 10 Comprimidos Recubiertos

FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto contiene: Ambrisentan 10 mg. Excipientes: Carboximetilcelulosa Reticulada; Lactosa; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina; Alcohol Polivinílico; Dióxido de Titanio; Polietilenglicol; Talco; Rojo Allura Laca Aluminica.

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.



Investigación y Tecnología Argentina

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248. Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

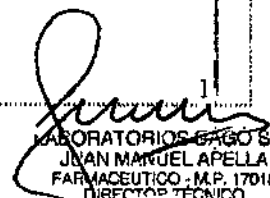
Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429. La Plata. Tel.: (0221) 425-9550/54.
www.bago.com

Lote Nro.

Fecha de Vencimiento:

Nota: Los envases conteniendo 14, 15, 20, 25, 30, 40, 50 y 60 Comprimidos Recubiertos llevarán el mismo texto.

~~LABORATORIOS BAGÓ S.A.~~
~~FARMACIA~~
~~INDUSTRIA~~
~~ARGENTINA~~


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APPELLA
FARMACÉUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO



7868



PROYECTO DE RÓTULO

Briotaz 10 Ambrisentan 10 mg Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA
Contenido: 100 Comprimidos Recubiertos

FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto contiene: Ambrisentan 10 mg. Excipientes: Carboximetilcelulosa Reticulada; Lactosa; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina; Alcohol Polivinílico; Dióxido de Titanio; Polietilenglicol; Talco; Rojo Allura Laca Aluminica.

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.



Investigación y Tecnología Argentina

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248. Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429. La Plata. Tel.: (0221) 425-9550/54.
www.bago.com

Lote Nro.

Fecha de Vencimiento:

Nota: Los envases conteniendo 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos llevarán el mismo texto.

SECRETARÍA DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE REGISTRO Y CONTROL DE MEDICAMENTOS
Buenos Aires

Juan Manuel Apella
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
JUAN MANUEL APPELLA
FARMACEUTICO - M.P. 17015
DIRECTOR TÉCNICO



PROYECTO DE PROSPECTO

Briotaz 5 - 10

Ambrisentan 5 mg - 10 mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA

Briotaz 5: cada Comprimido Recubierto contiene: Ambrisentan 5 mg. Excipientes: Carboximetilcelulosa Reticulada; Lactosa; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina; Polivinilalcohol parcialmente Hidrolizado; Dióxido de Titanio; Polietilenglicol 3000; Talco; Laca Aluminica Rojo Allura.

Briotaz 10: cada Comprimido Recubierto contiene: Ambrisentan 10 mg. Excipientes: Carboximetilcelulosa Reticulada; Lactosa; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina; Polivinilalcohol parcialmente Hidrolizado; Dióxido de Titanio; Polietilenglicol 3000; Talco; Laca Aluminica Rojo Allura.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo pulmonar. Código ATC: C02K X02.

INDICACIONES

Briotaz 5 y **Briotaz 10** están indicados para el tratamiento de pacientes 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 "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES"). Se ha demostrado la eficacia de este medicamento en HAP idiopática (HAPI) y en HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Farmacodinamia

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 afin 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 conserve la producción de los vasodilatadores óxido nítrico y prostaciclina mediada por el receptor ET-B.

Eficacia

Se realizaron dos ensayos clínicos pivotaes de Fase 3 multicéntricos, aleatorizados, doble

1

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA ECHEVERRÍA
FARMACEÚTICA
Ma. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEÚTICA
Ma. 11.832

Bagó
Ética al servicio de la salud

610

ciego y controlados con placebo (ARIES-1 y ARIES-2). ARIES-1 incluyó 201 pacientes y comparó Ambrisentan 5 mg y 10 mg con placebo. ARIES-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 (38,4%) o de la clase III (55,0%) de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los pacientes con enfermedad hepática pre-existente (cirrosis o elevación clínicamente significativa de aminotransferasas) y los pacientes que estaban recibiendo otros tratamientos específicos para la HAP (por ej. prostanoides) fueron excluidos. En estos ensayos no se evaluaron parámetros hemodinámicos.

El criterio de valoración principal de eficacia definido para los estudios en Fase 3 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 administradas.

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 ARIES-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 ARIES-1 fue 51,4 m (IC 95%: 26,6 a 76,2; $p<0,001$).

Se realizó un análisis combinado pre-especificado de los ensayos de Fase 3 (ARIES-C). 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 ensayo ARIES-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 ensayos ARIES-1 y 2 fueron elegibles para entrar en una fase abierta de extensión a largo plazo, el ensayo ARIES-E ($n=383$).

Se desconoce el efecto de Ambrisentan sobre la evolución de la enfermedad. La probabilidad de supervivencia observada a 1 año para sujetos que recibieron Ambrisentan (grupo de dosis combinadas) fue del 95% y a 2 años fue del 84%.

En un ensayo abierto (AMB222) 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 de más de tres


LABORATORIOS BAGO S.A.
PABLO ECHEVERRÍA
FARMACEUTICA
Ma. 11.742

LABORATORIOS BAGO S.A.
N. DINA M. HRYCIUK
COORDINADORA TECNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.832


Ética al servicio de la salud

7888



veces el límite superior de la normalidad ($>3 \times \text{ULN}$) que requirieran una interrupción permanente del tratamiento. El cincuenta por ciento de pacientes había aumentado de 5 a 10 mg de Ambrisentan durante este tiempo.

La incidencia acumulada de anomalías en las aminotransferasas séricas $>3 \times \text{ULN}$ en todos los estudios fase 2 y 3 (incluyendo sus correspondientes fases abiertas de extensión) fue de 17 en 483 sujetos para una duración media de exposición de 79,5 semanas. Esto equivale a una tasa de eventos de 2,3 eventos por 100 pacientes / año de exposición a Ambrisentan.

Otra información clínica

En un estudio en Fase 2 (AMB220), 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 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 ensayos ARIES-E y AMB222 fue de 22 (5,7%) y 17 (47%), respectivamente. En estos pacientes no se identificaron aspectos de seguridad adicionales.

Farmacocinética

Absorción

Ambrisentan administrado por vía oral se absorbe rápidamente en humanos. Después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{\text{máx}}$) de Ambrisentan se alcanzan normalmente alrededor de 1,5 horas después de la dosis, tanto en condiciones de ayuno como con alimentos. La $C_{\text{máx}}$ y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (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 $C_{\text{máx}}$ 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 media a proteínas plasmáticas in vitro de Ambrisentan fue de 98,8%, independientemente de la concentración con rango entre 0,2–20 mcg/ml. Ambrisentan se fija principalmente a la albúmina (96,5%) y en menor grado a la alfa-1-glicoproteína ácida.


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

Metabolismo

Ambrisentan es un ARE de tipo no sulfonamida (perteneciente a la clase del ácido propanoico).

Ambrisentan es glucuronizado por varias isoenzimas de la uridina difosfato glucosiltransferasa (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-hidroxiometil Ambrisentan (21%), que es posteriormente glucuronizado para dar el 4-hidroxiometil Ambrisentan glucurónido (5%). La afinidad del 4-hidroxiometil Ambrisentan por el receptor de

3


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAOLA F. ECHEVERRÍA
FARMACEUTICA
Ma. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
DINA M. HRYCIUK
COORDINADORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.832


Ética al servicio de la salud

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.

Datos in vitro han mostrado que, a concentraciones terapéuticas, Ambrisentan no inhibe UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ni las isoenzimas 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 del citocromo P450. Estudios in vitro adicionales mostraron que Ambrisentan no inhibe el cotransportador sodio-taurocolato (NTCP), la bomba transportadora de aniones orgánicos (OATP) ni la bomba exportadora de sales biliares (BSEP). Además, Ambrisentan no induce la proteína isomorfa-2 asociada a resistencia a multifármacos (MRP2), la glicoproteína P (Pgp) ni la BSEP.

Los efectos de Ambrisentan en estado estacionario (10 mg/día) sobre las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de una dosis única de warfarina (25 mg), medidos como tiempo de protrombina (TP) y como Razón Internacional Normalizada (RIN), 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 "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Interacciones").

Los efectos de administrar sildenafil durante 7 días (20 mg 3 veces / día) sobre las propiedades farmacocinéticas de una dosis única de Ambrisentan, y los efectos de administrar Ambrisentan durante 7 días (10 mg/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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ de sildenafil no se considera clínicamente relevante (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Interacciones").

Los efectos de los niveles de Ambrisentan en estado estacionario (10 mg/día) sobre la farmacocinética de una dosis única de tadalafil, así como los efectos de los niveles de tadalafil en estado estacionario (40 mg/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 tadalafil. Asimismo, la coadministración con tadalafil no afectó a la farmacocinética de Ambrisentan (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Interacciones").

Los efectos de la administración repetida de ketoconazol (400 mg/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 $C_{máx}$ 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 2 veces / día) sobre la farmacocinética de Ambrisentan en estado estacionario (5 mg/día), y los efectos de la administración repetida de Ambrisentan (5 mg/día) sobre la farmacocinética de ciclosporina A en estado estacionario (100-150 mg 2 veces/día), fueron estudiados en voluntarios sanos. La $C_{máx}$ y el $AUC(0-t)$ de Ambrisentan se incrementaron en un 48% y 121%, respectivamente en presencia de 12 dosis múltiples de ciclosporina A. Basado en estos cambios, la dosis de Ambrisentan debe ser limitada a 5 mg/día cuando se co-administra con ciclosporina A (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - 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/día) sobre las propiedades farmacocinéticas de Ambrisentan en estado estacionario (10 mg/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 "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Interacciones").

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_{máx} 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 "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Interacciones").

Los efectos de la administración de Ambrisentan durante 12 días (10 mg/día) sobre la farmacocinética de una dosis única de un anticonceptivo oral que contenía etinilestradiol (35 mcg) y noretindrona (1 mg) fueron estudiados en un grupo de mujeres voluntarias sanas. La C_{máx} y el AUC(0-inf) 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 "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Interacciones").

Eliminación

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

Poblaciones especiales

De acuerdo con los resultados de un análisis farmacocinético poblacional realizado en voluntarios sanos y en pacientes con HAP, las propiedades farmacocinéticas de Ambrisentan no se ven influenciadas significativamente ni en función del género ni de la edad (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Insuficiencia renal

Ambrisentan no experimenta un metabolismo renal o excreción renal significativo. En un análisis farmacocinético poblacional, el *clearance* de creatinina resultó ser una covariable estadísticamente significativa que afecta al *clearance* de Ambrisentan administrado por vía oral. Sin embargo, la magnitud de la disminución en el *clearance* es moderada (20-40%) en pacientes con insuficiencia renal moderada y por lo tanto es improbable que sea clínicamente relevante. En cualquier caso, se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Insuficiencia hepática

Las principales rutas de metabolización de Ambrisentan son la glucuronidación y la oxidación con la subsiguiente eliminación en la bilis, por lo tanto cabe esperar que la insuficiencia

614

hepática aumente la exposición (C_{\max} y AUC) a Ambrisentan. En un análisis farmacocinético poblacional, el *clearance* 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* de Ambrisentan). No se han estudiado las propiedades farmacocinéticas de Ambrisentan en pacientes con insuficiencia hepática grave (con o sin cirrosis). Por lo tanto, el tratamiento con Ambrisentan no debe ser iniciado en pacientes con insuficiencia hepática grave o que presenten una elevación de las aminotransferasas clínicamente relevante, ($>3 \times \text{ULN}$) (ver "CONTRAINDICACIONES"; "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Interacciones").

Datos preclínicos sobre seguridad

Debido al efecto farmacológico principal de esta 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 aumento, relacionado con el tratamiento, en la incidencia de tumores en estudios de 2 años en ratas y ratones.

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 observada en humanos. 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, en el estudio en ratas se han visto defectos en el septo interventricular, defectos en el tronco vascular, anomalías en tiroides y timo, osificación del basiesfenoides y aumento de la incidencia de arteria umbilical izquierda. 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

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA ECHEVERRÍA
FARMACEUTICA
M.B. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
COORDINADORA TECNICA
FARMACEUTICA
M.B. 11.832



para la dosis máxima recomendada en humanos.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

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

En pacientes con síntomas de clase III, se ha observado que **Briotaz 10** 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 **Briotaz 10** para obtener una eficacia óptima. Para aquellos pacientes en los que la dosis de 5 mg sea bien tolerada, se puede considerar un aumento de la dosis hasta 10 mg (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Interacciones" y "REACCIONES ADVERSAS"). 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 monitorizado (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Interacciones"; "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES - Farmacocinética").

Niños y adolescentes

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

Pacientes de edad avanzada

No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES - Farmacocinética").

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES - Farmacocinética").

Existe experiencia limitada con Ambrisentan en individuos con insuficiencia renal grave (*clearance* de creatinina <30 ml/min); iniciar cuidadosamente el tratamiento en este subgrupo, y prestar especial cuidado si la dosis se incrementa hasta los 10 mg de Ambrisentan.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado el efecto de Ambrisentan en pacientes con insuficiencia hepática grave (con o sin cirrosis).

Debido a que las principales rutas metabólicas de Ambrisentan son la glucuronidación y oxidación con posterior eliminación por vía biliar, cabría esperar que la insuficiencia hepática produjera un aumento de la exposición (C_{max} y AUC) a Ambrisentan. Por lo tanto, no se debe iniciar el tratamiento con Ambrisentan en pacientes con insuficiencia hepática grave, ni en aquellos con elevación de los valores de aminotransferasas hepáticas clínicamente significativa ($>3 \times ULN$) (ver "CONTRAINDICACIONES"; "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Interacciones").

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 (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").
- Embarazo.

7 8 8 8

616
IVAS

- Mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo fiable.
- Lactancia.
- Insuficiencia hepática grave (con o sin cirrosis) (ver "POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").
- Valores basales de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) >3xLSN (Límite Superior Normal) (ver "POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN"; "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Función hepática").

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Advertencias y precauciones especiales de uso

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

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

Función hepática

La HAP se ha asociado con anomalías de la función hepática. Se ha observado un aumento de las enzimas hepáticas, potencialmente relacionado con el tratamiento con antagonistas de los receptores de endotelina (AREs) (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES - Farmacodinamia"). Por lo tanto, se deben evaluar los niveles de aminotransferasas hepáticas (ALT y AST) antes de iniciar el tratamiento con Ambrisentan. No se debe iniciar el tratamiento con Ambrisentan en pacientes con valores basales de ALT y/o AST >3xLSN (ver "CONTRAINDICACIONES").

Se recomienda controlar mensualmente los niveles de ALT y AST. Si los pacientes desarrollan un incremento inexplicable y sostenido de los niveles de ALT y/o AST clínicamente significativo, o si el incremento de ALT y/o AST va acompañado de signos o síntomas de daño hepático (por 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 que se hayan resuelto las anomalías en los valores de enzimas hepáticas. Se recomienda el consejo de un hepatólogo.

Concentración de hemoglobina

El uso de antagonistas de los receptores de endotelina (AREs), incluido Ambrisentan, se ha asociado con una reducción en la concentración de hemoglobina y hematocrito (ver "REACCIONES ADVERSAS"). La mayor parte de estas disminuciones fueron detectadas durante las primeras 4 semanas de tratamiento, que generalmente se estabilizaban pasado este periodo.

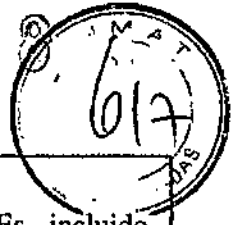
No se recomienda iniciar el tratamiento con Ambrisentan en pacientes con anemia clínicamente significativa.

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.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA ECHEVERRÍA
FARMACEUTICA
Ma. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
COORDINADORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
Ma 11.832





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 pre-existente, 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.

Mujeres en edad fértil

El tratamiento con Ambrisentan no debe ser iniciado en mujeres en edad fértil, a menos que el resultado de la prueba de embarazo 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"; "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Fertilidad, embarazo y lactancia").

Enfermedad veno-oclusiva pulmonar

Se han notificado casos de edema pulmonar con agentes vasodilatadores, como antagonistas de los receptores de endotelina, cuando se usa en pacientes con enfermedad veno-oclusiva pulmonar.

Consecuentemente, si los pacientes con HAP desarrollan edema pulmonar agudo cuando son tratados con Ambrisentan, se debe considerar la posibilidad de enfermedad veno-oclusiva pulmonar.

Lactosa

Los comprimidos de Briotaz 5 - 10 contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacciones

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.

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

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA F. SCHREVERRIA
FARMACEUTICA
Ma. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
COORDINADORA TECNICA
FARMACEUTICA
Ma 11.832



“CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES – Farmacocinética”).

La administración de ketoconazol (un potente inhibidor del CYP3A4) en estado estacionario no produjo un aumento clínicamente relevante en la exposición a Ambrisentan (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES – Farmacocinética”).

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 “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES – 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 TP ni al RIN.

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 implicados 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 “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES – Farmacocinética”).

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.

La administración conjunta de rifampicina (un inhibidor de polipéptidos transportadores de aniones orgánicos [OATP], un potente inductor de CYP3A y 2C19, y un inductor de glicoproteína P [P-gp] y uridina difosfato glucoroniltransferasas [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 “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES – Farmacocinética”).

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 “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES – 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.

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

Efecto de Ambrisentan sobre los transportadores xenobióticos.

En estudios in vitro se ha observado que Ambrisentan no tiene efecto inhibitorio sobre el eflujo de digoxina mediado por la P-gp, y es un sustrato de baja afinidad del eflujo mediado por la P-gp. Estudios adicionales in vitro en ratas y hepatocitos humanos mostraron que Ambrisentan no inhibe al polipéptido cotransportador de sodio-taurocolato (NTCP), al OATP, a la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), ni a la proteína resistente a múltiples fármacos de tipo 2 (MRP2). Estudios in vitro en hepatocitos de rata también mostraron que Ambrisentan no induce P-gp, BSEP ni 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 P-gp administrada en dosis única (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES - Farmacocinética").

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Briotaz 5 - 10 está contraindicado durante el embarazo (ver "CONTRAINDICACIONES"). Estudios en animales han mostrado que Ambrisentan es teratogénico. No hay experiencia en humanos.

El tratamiento con **Briotaz 5 - 10** 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. Se recomienda hacer pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con **Briotaz 5 - 10**.

Las mujeres que reciben **Briotaz 5 - 10** deben ser informadas del riesgo de daño fetal y del tratamiento alternativo que deben iniciar si se quedan embarazadas (ver "CONTRAINDICACIONES"; "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"; "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES - Datos preclínicos sobre seguridad").

Lactancia

Se desconoce si Ambrisentan se excreta en la leche materna humana. No se ha estudiado en animales la excreción de Ambrisentan en la leche. Por lo tanto, la lactancia está contraindicada en pacientes que toman **Briotaz 5 - 10** (ver "CONTRAINDICACIONES").

Fertilidad masculina

El desarrollo de atrofia tubular testicular en animales macho ha sido asociado a la administración crónica de AREs, incluyendo Ambrisentan (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES - Datos preclínicos sobre seguridad"). Se desconoce el efecto sobre la fertilidad masculina en humanos. 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 vehículos y utilizar maquinarias

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

A las dosis terapéuticas, el medicamento es, generalmente, bien tolerado y no provoca efectos adversos.

Experiencia de los ensayos clínicos

La seguridad de Ambrisentan se ha evaluado en ensayos clínicos con más de 483 pacientes con HAP (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES - Farmacodinamia"). A continuación se lista, por frecuencia y clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas del fármaco recogidas de los datos de un ensayo clínico controlado con placebo de 12 semanas.

Con una evaluación más larga en estudios no controlados (observación media de 79 semanas), el perfil de seguridad fue semejante al observado en estudios a corto plazo. 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 $<1/1.000$) y muy raras ($<1/10.000$). Para las



reacciones adversas relacionadas con la dosis, la categoría de frecuencia refleja la dosis más alta de Ambrisentan. Las categorías de frecuencia no tienen en cuenta otros factores, como la variación en la duración del estudio, las condiciones pre-existentes y las características iniciales del paciente. Las categorías de frecuencia de las reacciones adversas, asignadas conforme a la experiencia obtenida en los 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.

Trastornos cardíacos

Frecuente: palpitaciones.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuente: anemia (disminución de hemoglobina, disminución de hematocrito).

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: cefalea (incluyendo cefalea sinusal, migraña) (*1)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuente: congestión del tracto respiratorio superior (por ej. Nasal (*2), senos), sinusitis, nasofaringitis, rinitis

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: dolor abdominal. Estreñimiento

Trastornos vasculares

Frecuente: rubefacción.

Trastornos generales

Muy frecuente: edema periférico, retención de fluidos(*3).

Frecuente: dolor / malestar torácico.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuente: reacciones de hipersensibilidad (por ej. angioedema, erupción, prurito).

(*1) La frecuencia de cefalea fue mayor con Ambrisentan 10 mg.

(*2) La incidencia de congestión nasal durante la terapia con Ambrisentan estuvo relacionada con la dosis.

(*3) El edema periférico se notificó con mayor frecuencia con Ambrisentan 10 mg. En ensayos clínicos el edema periférico se notificó más frecuentemente y tendió a ser más grave en pacientes ≥ 65 años (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Alteraciones de laboratorio

Descenso de hemoglobina (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

La frecuencia del descenso en hemoglobina (anemia) fue mayor con Ambrisentan 10 mg. A lo largo de ensayos clínicos en 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 cuarta 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.

Datos poscomercialización

Además de las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos, se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post-aprobación de Ambrisentan. La frecuencia se definió como "no conocida" si no pudo estimarse a partir de los datos disponibles.

Trastornos del sistema nervioso



Frecuencia no conocida: mareo.

Trastornos cardíacos

Frecuencia no conocida: insuficiencia cardíaca (*4).

Trastornos vasculares

Frecuencia no conocida: síncope, hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia no conocida: disnea (*5).

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: náuseas, vómitos, diarrea.

Trastornos hepatobiliares

Frecuente: aumento de las transaminasas hepáticas.

(*4) La mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca notificados se asociaron con retención de fluidos.

(*5) Se han notificado casos de empeoramiento de la disnea de etiología no clara poco después de iniciar el tratamiento con Ambrisentan.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay experiencia en pacientes 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 "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES - 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 un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 56, 60, 100, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos color rojo, siendo las tres últimas presentaciones para Uso Hospitalario.


Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30° C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, BRIOTAZ 5 - 10 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.

Fecha de última revisión:

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.


 LABORATORIOS BAGÓ S.A.
 PAULA ECHEVERRÍA
 FARMACEUTICA
 Ma 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
 NADINA M. HRYCIUK
 COORDINADORA TECNICA
 FARMACEUTICA
 Ma 11.832



786



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

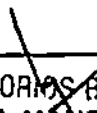
Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

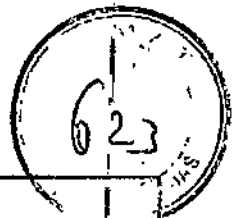
14


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA F. CHEVERRÍA
FARMACEUTICA
MB. 11.742


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
MB. 11.832



Ética al servicio de la salud



Información para el Paciente

Briotaz 5 - 10 **Ambrisentan 5 mg - 10 mg** **Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido:

1. QUÉ ES BRIOTAZ 5 - 10 Y PARA QUÉ SE UTILIZA
2. QUE NECESITA SABER ANTES DE TOMAR BRIOTAZ 5 - 10
3. CÓMO TOMAR BRIOTAZ 5 - 10
4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
5. CONSERVACIÓN DE BRIOTAZ 5 - 10
6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

1. QUÉ ES BRIOTAZ 5 - 10 Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Briotaz 5 - 10 contiene la sustancia activa Ambrisentan, indicada para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). La HAP consiste en una presión sanguínea elevada de los vasos (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.

Briotaz 5 - 10 ensancha las arterias pulmonares, facilitando la labor del corazón en bombear sangre a través de ellas. Esto reduce la tensión arterial y alivia los síntomas.

2. QUE NECESITA SABER ANTES DE TOMAR BRIOTAZ

No tome Briotaz 5 - 10

- si es alérgico (hipersensible) a Ambrisentan, a la soja o a cualquiera de los demás componentes de **Briotaz 5 - 10**.
- si está embarazada, si está planeando quedar embarazada, o si puede quedar embarazada porque no está utilizando un método fiable de control de la natalidad (anticonceptivo). Por favor lea la información del apartado "Embarazo y lactancia".
- si está amamantando.
- si padece una enfermedad hepática. Consulte con su médico, quien decidirá si **Briotaz 5 - 10** es o no adecuado para usted.
- si es menor de 18 años de edad.

Tenga especial cuidado con **Briotaz 5 - 10** si tiene anemia (reducción del número de glóbulos rojos). Informe a su médico, quien decidirá si **Briotaz 5 - 10** es o no adecuado para usted.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PALERMO - ECHEVERRÍA
FARMACÉUTICA
Ma. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832

Bagó
Ética al servicio de la salud

7 8 6 8



Necesitará hacerse análisis de sangre de forma regular.

Antes de empezar a tomar **Briotaz 5 - 10**, y periódicamente mientras lo esté tomando, su médico le realizará análisis de sangre para verificar:

- si tiene anemia (reducción del número de glóbulos rojos)
- si su hígado funciona correctamente.

Es importante que usted se haga estos análisis de sangre de forma regular mientras tome **Briotaz 5 - 10**.

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

- pérdida de apetito
- malestar (náuseas)
- vómitos
- temperatura elevada (fiebre)
- dolor de abdomen
- 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.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, o si comienza a tomar otros nuevos -incluyendo- medicamentos a base de plantas medicinales u otros medicamentos adquiridos sin receta.

Su médico puede necesitar ajustar su dosis de **Briotaz 5 - 10** si usted comienza a tomar ciclosporina A (un medicamento utilizado después de un trasplante o para tratar la psoriasis).

Informe a su médico o farmacéutico si usted está tomando este medicamento.

Embarazo

Briotaz 5 - 10 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 este tomando **Briotaz 5 - 10**. Consulte a su médico sobre esto.

No tome **Briotaz 5 - 10** si usted está embarazada o planea quedar embarazada.

Si queda embarazada o piensa que puede estar embarazada mientras está tomando **Briotaz 5 - 10**, 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 **Briotaz 5 - 10** y periódicamente mientras esté tomando **Briotaz 5 - 10**.

Si es hombre y está tomando **Briotaz 5 - 10**, es posible que **Briotaz 5 - 10** disminuya su cantidad de esperma.

Hable con su médico si tiene alguna pregunta o duda al respecto.

Lactancia

Se desconoce si Ambrisentan pasa a la leche materna humana.

No dé el pecho mientras esté tomando **Briotaz 5 - 10**. Consulte a su médico sobre esto.

Conducción de vehículos y uso de maquinarias

Se desconoce si **Briotaz 5 - 10** afecta la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinarias. Sin embargo, puede causar efectos adversos tales como dolores de cabeza y los síntomas propios de su enfermedad pueden también reducir su capacidad para conducir.

No maneje vehículos o máquinas si no se encuentra bien.

2

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA ECHEVERRÍA
FARMACEUTICA
Ma. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. PRYCIUK
COORD. CTORA TECNICA
FARMACEUTICA
Ma 11.832

Ética al servicio de la salud

Información importante sobre algunos de los componentes de Briotaz 5 - 10

Los comprimidos de **Briotaz 5 - 10** contienen pequeñas cantidades de un azúcar llamado lactosa. Si su médico le ha diagnosticado una intolerancia a la lactosa o a algún otro azúcar, **consulte a su médico** antes de tomar **Briotaz 5 - 10**.

Los comprimidos de **Briotaz 5 - 10** contienen un colorante Laca Alumínica Rojo Allura, que puede causar reacciones alérgicas.

3. CÓMO TOMAR BRIOTAZ 5 - 10

Siga exactamente las instrucciones de administración de **Briotaz 5 - 10** indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Cuánto Briotaz 5 - 10 se debe tomar

La dosis habitual es de un comprimido de 5 mg, una vez al día. Su médico puede decidir aumentarle la dosis a 10 mg, una vez al día.

Si usted toma ciclosporina A, no tome más de un comprimido de 5 mg de **Briotaz 5** ó ½ comprimido de **Briotaz 10**, una vez al día.

Cómo tomar Briotaz 5 - 10

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 **Briotaz 5 - 10** con o sin alimentos.

Si toma más Briotaz 5 - 10 del que debiera

Si accidentalmente toma **Briotaz 5 - 10** en cantidad superior a la indicada, consulte a su médico o farmacéutico, o a un centro de toxicología:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Si olvidó tomar Briotaz 5 - 10

Si olvida tomar una dosis de **Briotaz 5 - 10**, tómela tan pronto como se acuerde y luego continúe como antes.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Briotaz 5 - 10 es un tratamiento que usted necesitará seguir tomando para controlar su HAP.

No deje de tomar **Briotaz 5 - 10** a no ser que su médico se lo indique.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, **Briotaz 5 - 10** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas tratadas):

- hinchazón (edema), especialmente de los tobillos y pies. Si nota este efecto adverso, informe a su médico.
- dolor de cabeza.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas tratadas):

- anemia (reducción del número de glóbulos rojos), que puede causar cansancio, debilidad, dificultad para respirar y malestar general.
- Secreción nasal o nariz tapada, congestión o dolor en los senos nasales.



- estreñimiento.
- dolor de estómago (abdomen).
- dolor o malestar torácico.
- rubefacción (enrojecimiento de la piel).
- palpitaciones (latidos rápidos o irregulares del corazón).
- resultados anormales de la función hepática en los análisis de sangre.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas tratadas): reacciones alérgicas. 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. Informe a su médico inmediatamente si sufre estos efectos o si suceden de repente después de tomar **Briotaz 5 - 10**.

Algunos pacientes pueden sufrir los siguientes efectos adversos:

- insuficiencia cardiaca (asociada con hinchazón/retención de líquidos)
- empeoramiento de la dificultad para respirar poco después de empezar a tomar **Briotaz 5 - 10**.
- desvanecimiento o mareo.
- presión sanguínea baja.
- náuseas y vómitos.
- diarrea.

Es importante realizar análisis de sangre periódicos, para controlar si tiene anemia y que su hígado funciona correctamente.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE BRIOTAZ 5 - 10

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice **Briotaz 5 - 10** después de la fecha de vencimiento que aparece en estuche y blíster. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Briotaz 5 - 10

El principio activo es: Ambrisentan (5 mg ó 10 mg).

Los demás componentes son: Carboximetilcelulosa Reticulada; Lactosa; Estearato de Magnesio; Celulosa Microcristalina; Polivinilalcohol parcialmente Hidrolizado; Dióxido de Titanio; Polietilenglicol 3000; Talco; Laca Aluminica Rojo Allura.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los Comprimidos Recubiertos de **Briotaz 5 - 10** son de color rojo

Cada envase contiene 10, 14, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 56 y 60 Comprimidos Recubiertos.

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó - Información de Productos - Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar - 011-4344-2216.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, "BRIOTAZ 5 - 10" DEBE SER

7868



MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234.




Ética al servicio de la salud


LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA PEREVERRIA
FARMACEUTICA
Ma. 11.742


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TECNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.832


Ética al servicio de la salud



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-022509-12-2

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 7868, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LABORATORIOS BAGO S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: BRIOTAZ

Nombre/s genérico/s: AMBRISENTAN

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CALLE 4, Nº 1429, LA PLATA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: BRIOTAZ 5.

Clasificación ATC: C02KX02.



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

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON HIPERTENSON ARTERIAL PULMONAR (HAP) CLASIFICADOS COMO CLASE FUNCIONAL II Y III DE LA ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) PARA MEJORAR SU CAPACIDAD PARA REALIZAR EJERCICIO. SE HA DEMOSTRADO LA EFICACIA DE ESTE MEDICAMENTO EN HAP IDIOPATICA (HAPI) Y EN HAP ASOCIADA A ENFERMEDAD DEL TEJIDO CONECTIVO.

Concentración/es: 5 mg de AMBRISANTAN.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AMBRISANTAN 5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.5 mg, LACTOSA 30 mg, CARBOXIMETILCELULOSA RETICULADA 4 mg, LACA ALUMINICA ROJO ALLURA 0.06 mg, OPADRY II WHITE (85F28751) 3 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 100 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC ÁMBAR.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 14, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 56, 60, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS TRES ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 14, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 56, 60, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS



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

TRES ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C EN SU ENVASE ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: BRIOTAZ 10.

Clasificación ATC: C02KX02

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON HIPERTENSON ARTERIAL PULMONAR (HAP) CLASIFICADOS COMO CLASE FUNCIONAL II Y III DE LA ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) PARA MEJORAR SU CAPACIDAD PARA REALIZAR EJERCICIO. SE HA DEMOSTRADO LA EFICACIA DE ESTE MEDICAMENTO EN HAP IDIOPATICA (HAPI) Y EN HAP ASOCIADA A ENFERMEDAD DEL TEJIDO CONECTIVO.

Concentración/es: 10 mg de AMBRISANTAN.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AMBRISANTAN 10 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg, LACTOSA 60 mg, CARBOXIMETILCELULOSA RETICULADA 8 mg, LACA ALUMINICA ROJO ALLURA 0.12 mg, OPADRY II WHITE (85F28751) 6 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA



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

C.S.P. 200 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC ÁMBAR.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 14, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 56, 60, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS TRES ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 14, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 56, 60, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS TRES ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C EN SU ENVASE ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIOS BAGO S.A. el Certificado N° 57572, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 19 NOV 2014 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **7868**


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.