



Sobunir[®]

A m b r i s e n t a n

MECANISMO DE ACCIÓN

Ambrisentan es un principio activo que se administra por vía oral, perteneciente a la clase del ácido propanoico, que actúa como antagonista selectivo del receptor de endotelina (ARE) de tipo A (ET-A). La endotelina desempeña un papel fundamental en la fisiopatología de la HAP. Es aproximadamente 4000 veces más afín 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.

INDICACIONES

Está indicado para el tratamiento de Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) para mejorar los síntomas y la capacidad de ejercicio en pacientes de clase funcional II/ III de la OMS. Se ha demostrado eficacia en:

Hipertensión Arterial Pulmonar primaria (idiopática y hereditaria).

Hipertensión Arterial Pulmonar secundaria a la esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial significativa.

Hipertensión Arterial Pulmonar asociada a cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos y fisiología de Eisenmenger.

Está indicado para la reducción del número de nuevas úlceras digitales en pacientes con Esclerosis Sistémica con alteración digital ulcerosa activa.

POSOLOGÍA

Se debe comenzar tomando 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.

En caso de interrupción del tratamiento, no se ha observado evidencia de efecto rebote.

REACCIONES ADVERSAS

FRECUENTES:

- Anemia.
- Reacciones de hipersensibilidad (dermatitis, prurito y erupción cutánea).
- Cefalea.
- Mareo.
- Síncope.
- Palpitaciones.

- Rubor facial.
- Disnea.
- Nasofaringitis.
- Congestión nasal.
- Náuseas, diarrea y vómitos.
- Reflujo gastroesofágico, diarrea.
- Fatiga.
- Edema con retención de líquidos.

AJUSTE DE DOSIS

Pacientes de edad avanzada: No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Se debe iniciar el tratamiento con cautela en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min) y prestar especial cuidado si la dosis se incrementa hasta los 10 mg de Ambrisentan. No se tiene experiencia clínica en pacientes sometidos a diálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática: No se ha estudiado el efecto de Ambrisentan en pacientes con insuficiencia hepática (con o sin cirrosis). Siendo las principales rutas metabólicas de Ambrisentan la glucuronidación y oxidación con posterior eliminación por vía biliar, se podría esperar que la insuficiencia hepática incremente la exposición a Ambrisentan. Por lo tanto, NO se debe iniciar el tratamiento con Ambrisentan en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C de Child-Pugh) ni en aquellos con elevación de los valores de aminotransferasas hepáticas clínicamente significativa (3 x LSN). En el caso de aparición de síntomas clínicos asociados de lesión hepática, es decir, náuseas, vómitos, fiebre, dolor abdominal, ictericia, fatiga o aletargamiento inusual, síndrome gripal (artralgia, mialgia, fiebre), deberá interrumpirse el tratamiento y no se considerará el reinicio de Ambrisentan.

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

INTERACCIONES

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: limitar dosis de Ambrisentan a 5mg día.
- Rifampicina: vigilar por aumento en la exposición a Ambrisentan.
- Prostanoides y estimuladores de la guanilatociclasa: precaución en administración conjunta.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática de moderada a grave, es decir, Child-Pugh clase B o C.
- Valores basales de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT), superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad.
- Empleo concomitante de ciclosporina A.
- Embarazo y Lactancia.
- Mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo fiable.
- Fibrosis pulmonar idiopática (FPI), con o sin hipertensión pulmonar secundaria.

PRESENTACIÓN

Sovunir® - AMBRISENTAN 5 mg, Comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos

Sovunir® - AMBRISENTAN 10 mg, Comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos

 Laboratorios Aspen S.A. - Remedios 3439/43 C.P.: C1407HJC C.A.B.A. - Argentina



Teléfono: (54 11) 4637-6367



farmacovigilancia@aspen-lab.com



www.aspen-lab.com

PRECAUCIONES Y 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. 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.
- 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 en ensayos clínicos a corto plazo. Se han notificado algunos casos 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. 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 aluminica rojo Allura (Red N° 40) que puede causar reacciones alérgicas.
- 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. Por lo tanto, se deben evaluar los niveles de aminotransferasas hepáticas (ALT y AST) antes de iniciar el tratamiento con Ambrisentan, no debiéndose comenzar en pacientes con valores basales de ALT y/o AST > 3 x LSN. Se recomienda controlar a los pacientes para detectar signos de daño hepático y hacerles un seguimiento mensual de los niveles de ALT y AST. Si los pacientes desarrollan un incremento inexplicable y sostenido de los niveles de ALT y/o AST clínicamente significativo, o si el incremento de ALT y/o AST va acompañado de signos o síntomas de daño hepático (p. ej. ictericia), se debe interrumpir el tratamiento con Ambrisentan. En aquellos pacientes que no presenten síntomas clínicos de daño hepático o de ictericia, se puede considerar el reinicio del tratamiento con Ambrisentan, una vez que se hayan resuelto las anomalías en los valores de enzimas hepáticas. Se recomienda el consejo de un hepatólogo.
- 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.
- Embarazo: Ambrisentan está contraindicado durante el embarazo. 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.
- 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.
- Fertilidad masculina: El desarrollo de atrofia tubular testicular en animales macho ha sido asociado a la administración crónica de ERAs, incluyendo Ambrisentan. Aunque en el Estudio 4 no se encontró una evidencia clara de un efecto perjudicial de la exposición a largo plazo a Ambrisentan sobre el recuento de espermatozoides, la administración crónica de Ambrisentan se asoció con cambios en los marcadores de la espermatogénesis. Se observó una disminución en la concentración plasmática de inhibina-B y un aumento en la concentración plasmática de la hormona folículo estimulante (FSH). Se desconoce el efecto sobre la fertilidad masculina en humanos, pero no puede excluirse un deterioro de la espermatogénesis. En ensayos clínicos la administración crónica de Ambrisentan, no fue asociada con un cambio en los niveles plasmáticos de testosterona.
- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: La influencia de Ambrisentan sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña a moderada. Al examinar a los pacientes su capacidad para realizar tareas que requieran atención, habilidad motora o cognitiva, se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de Ambrisentan (como hipotensión, mareos, astenia, fatiga). Los pacientes deben ser conscientes de cómo puede afectarles Ambrisentan antes de conducir o utilizar máquinas.
- 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, en ratas macho, únicamente a la dosis más alta. La exposición sistémica a Ambrisentan en ratas macho a esta dosis fue 6 veces mayor que la alcanzada con la dosis clínica de 10 mg/día. Se desconoce el efecto de Ambrisentan sobre la fertilidad humana masculina.
- Ambrisentan ha mostrado ser teratogénico en ratas y conejos. Se han observado anomalías en la mandíbula inferior, lengua y/o paladar para todas las dosis ensayadas. Además, el estudio en ratas mostró un aumento en la incidencia de defectos en el septo interventricular, defectos en el tronco vascular, anomalías en la tiroides y el timo, osificación del basiesfenoides, y la aparición de la arteria umbilical localizada en la parte izquierda de la vejiga urinaria en lugar de en el lado derecho. Se sospecha que la teratogenicidad es un efecto de clase de los AREs. La administración de Ambrisentan en ratas hembra desde la última fase del embarazo hasta la lactancia causó acontecimientos adversos sobre la conducta de la madre, supervivencia reducida de las crías y deterioro de la capacidad reproductora de la descendencia (con observación de pequeños testículos en la necropsia), a una exposición de 3 veces el AUC para la dosis máxima recomendada en humanos.