

ELUTAN® AMBRISENTAN 5 y 10 mg

Venta Bajo Receta
Industria Argentina

FÓRMULAS

ELUTAN® 5 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Ambrisentan 5,00 mg; Excipientes: Celulosa Microcristalina 60,50 mg; Croscarmelosa Sódica 5,00 mg; Lactosa monohidrato 29,00 mg; Estearato de Magnesio 0,50 mg; Colorante Rojo Allura Laca Aluminada 0,06 mg; Opasid II Blanco 2,94 mg (Alcohol Polivinílico parcialmente hidrolizado 1,176 mg; Dióxido de titanio 0,735 mg; Polietilenglicol 3000 0,588 mg; Talco 0,411 mg).

ELUTAN® 10 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Ambrisentan 10,00 mg; Excipientes: Celulosa Microcristalina 121,00 mg; Croscarmelosa Sódica 10,00 mg; Lactosa monohidrato 58,00 mg; Estearato de Magnesio 1,00 mg; Colorante Rojo Allura Laca Aluminada 0,12 mg; Opasid II Blanco 5,88 mg (Alcohol Polivinílico parcialmente hidrolizado 2,352 mg; Dióxido de titanio 1,470 mg; Polietilenglicol 3000 1,176 mg; Talco 0,882 mg).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Otros Antihipertensivos.
Código ATC: C02G002

INDICACIONES

ELUTAN® Ambrisentan está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) clasificados como clase funcional III o IV de la Organización Mundial de la Salud (OMS), incluyendo el uso en tratamiento en combinación. Se ha demostrado la eficacia de este medicamento en HAP idiopática (HAP1) y en HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

ELUTAN® 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 I (ETA). La endotelina desempeña un papel fundamental en la fisiopatología de la HAP.

- ELUTAN® Ambrisentan es un potente antagonista ETA (KI 0,016 nM) y altamente selectivo (aproximadamente 4.000 veces más selectivo para ETA que para ETB).
- ELUTAN® Ambrisentan posee un efecto ETA, del receptor que se localiza mayoritariamente en las células musculares lisas vasculares y miocitos cardíacos. Desde este modo, previene que la activación de sistemas de señales mensajeros mediada por la endotelina que origina vasoconstricción y la proliferación de las células musculares lisas.
- Se espera que la selectividad de ELUTAN® Ambrisentan por el receptor ETA en lugar del receptor ETB conserve la producción mediada por el receptor ETB de los vasodiladores óxido nítrico y prostaciclina.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

ELUTAN® Ambrisentan en monoterapia

ELUTAN® Ambrisentan 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.

ELUTAN® Ambrisentan en combinación con Tadalafilo

Cuando se utiliza en combinación con tadalafilo, la dosis de ELUTAN® Ambrisentan se debe ajustar hasta alcanzar una dosis de 10 mg una vez al día en combinación con tadalafilo. En el Estudio Clínico B, los pacientes recibieron 5 mg de Ambrisentan diariamente durante las primeras 8 semanas antes de ajustar a 10 mg, dependiendo de la tolerabilidad. 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 aumento transitorio (aproximadamente 2 veces) en la exposición a Ambrisentan tras las dosis iniciales de HAP. Cuando se coadministra con ciclosporina A, la dosis de ELUTAN® Ambrisentan debe ser limitada a 5 mg una vez al día y el paciente debe ser cuidadosamente monitoreado.

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. 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 ELUTAN® Ambrisentan en pacientes con insuficiencia hepática grave, ni en aquellos con elevación de los valores de aminotransferasas hepáticas clínicamente significativa (3 x LSN).

Población pediátrica

ELUTAN® Ambrisentan no está indicado para el tratamiento de HAP en niños y adolescentes menores de 18 años.

Modo de administración

- Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos y se recomienda tragados enteros. Se recomienda no partir, machacar, ni 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).

1

potente inductor de CYP3A y 2C19, y un inductor de P-gp y unindanifostatoglucuronosiltransferasas (UGTs) se asoció con un aumento transitorio (aproximadamente 2 veces) en la exposición a Ambrisentan tras las dosis iniciales de HAP en individuos 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.

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 guanilato ciclasa soluble) no ha sido específicamente estudiada en ensayos clínicos controlados en pacientes con HAP. No se prevén interacciones farmacológicas específicas con estimuladores de la guanilato ciclasa soluble o con prostanoides de acuerdo con los datos conocidos de biotransformación (ver FARMACOCINETICA). 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.

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 etinodiolatípico y levonorgestrel, componentes de un anticonceptivo oral combinado. Según los datos obtenidos en este estudio farmacocinético, no se espera que Ambrisentan afecte de manera significativa la exposición a anticonceptivos que contengan estrógenos o progestágenos.

Warfarina

En un ensayo en voluntarios sanos, Ambrisentan no tuvo efectos sobre la farmacocinética en estado estacionario, ni sobre la actividad anticoagulante de la warfarina. 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, el PT, ni el RIN.

Ketococonazol

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

Efecto de Ambrisentan sobre los transportadores xenobiotóxicos

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 OATP1B1 y OATP1B3 y el polipeptido cotransportador del taurocolato dependiente de sodio (NTCP). Ambrisentan es un sustrato del eflujo mediado por Pgp.

Los estudios in vitro en hepatocitos de rata también mostraron que Ambrisentan no induce la expresión de las proteínas Pgp, BSEP o MRP2. La administración en estado estacionario de Ambrisentan a voluntarios sanos no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de digoxina, un sustrato de la Pgp, administrada en dosis únicas.

Fertilidad

El tratamiento con ELUTAN® Ambrisentan no debe ser iniciado en mujeres en edad fértil, a menos que el resultado de la prueba de embarazo pretinamén sea negativo o se utilicen métodos anticonceptivos 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 ELUTAN® Ambrisentan.

Embarazo

ELUTAN® Ambrisentan está contraindicado durante el embarazo. Estudios en animales han mostrado que Ambrisentan es teratogénico. No hay experiencia en humanos. Las mujeres que reciben ELUTAN® Ambrisentan deben ser informadas del riesgo de daño fetal y del tratamiento alternativo que deben iniciar si quedan embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si ELUTAN® 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 ELUTAN® 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.

Uso en Pediatría

ELUTAN® Ambrisentan no está indicado en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos de seguridad y eficacia en esta población.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ELUTAN® Ambrisentan sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña a moderada. Al examinar a los pacientes su capacidad para realizar tareas que requieren atención, habilidad motora o cognitiva, se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de ELUTAN® Ambrisentan (como hipotensión, mareos, astenia, fatiga). Los pacientes deben ser conscientes de cómo puede afectarles ELUTAN® Ambrisentan antes de conducir o utilizar máquinas.

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. A continuación, se incluye, por frecuencia y clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas reportadas 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.

2

- Lactancia materna (ver PRECAUCIONES, Fertilidad, Embarazo y Lactancia).
- Insuficiencia hepática grave (con o sin cirrosis) (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).
- Vértigos basales de AST y ALT > 3 x LSN (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y PRECAUCIONES).
- Fibrosis pulmonar idiopática (FPI), con o sin hipertensión pulmonar secundaria (ver ACCIÓN FARMACOLÓGICA).

ADVERTENCIAS

ELUTAN® 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 estado grave de la enfermedad (p. ej., epoprostenol).

Concentración de hemoglobina

El uso de antagonistas de los receptores de endotelina (AREs), incluido ELUTAN® Ambrisentan, se ha asociado con una reducción en la concentración de hemoglobina y hematocrito. La mayoría 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 pivoteles. 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 ELUTAN® Ambrisentan en pacientes con anemia clínicamente significativa. Se recomienda medir los niveles de hemoglobina y 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 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.

Retención de líquidos

Se ha observado aparición de edema periférico con el tratamiento con AREs, incluido ELUTAN® Ambrisentan. La mayoría de los casos de edema periférico ocurrieron 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 (ver REACCIONES ADVERSAS). Se han notificado algunos casos poscomercialización de retención de líquidos, 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 ELUTAN® Ambrisentan.

Si la retención de fluidos es clínicamente relevante durante el tratamiento con ELUTAN® Ambrisentan, con o sin aumento de la hospitalización para controlar los fluidos o la insuficiencia cardíaca descompensada.

ELUTAN® Ambrisentan o bien una insuficiencia cardíaca subyacente, y valorar la necesidad de iniciar un tratamiento específico o de interrumpir el tratamiento con ELUTAN® 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. Concurrentemente, 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 compuestos de ELUTAN® Ambrisentan contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o más allá de galactosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Los comprimidos de ELUTAN® Ambrisentan contienen la colorante laca aluminada roja Allura (Red N° 40) que puede causar reacciones alérgicas.

PRECAUCIONES

Hepatitis 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). No se recomienda iniciar el tratamiento con ambrisentan en pacientes con hepatitis autoinmune activa o en aquellos con elevación de las enzimas hepáticas clínicamente significativa. Si los pacientes tienen sobrecarga de fluidos preexistente, se debe controlar clínicamente antes de comenzar el tratamiento con ELUTAN® Ambrisentan. 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 de un nivel 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.

Interacciones medicamentosas

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

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 sinusial, 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.

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

	Ambrisentan (Estudio 3 y post comercialización)	Ambrisentan (Estudio 8 y Estudio 4)	Combinación con tadalafilo (Estudio 8)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia (disminución de hemoglobina, disminución de hematocrito)	Frecuentes ³	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico			
Hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, erupción, prurito)	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea (incluyendo cefalea sinusial, migraña)	Muy frecuentes ²	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Mareo	Frecuentes ³	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Trastornos oculares			
Visión borrosa, alteración visual	Frecuencia no conocida ⁴	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto			
Tinnitus	NR	NR	Frecuentes
Sordera súbita	NR	NR	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos			
Fallo cardíaco	Frecuentes ³	Frecuentes	Frecuentes
Palpitaciones	Frecuentes ³	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Trastornos vasculares			
Hipotensión	Frecuentes ³	Frecuentes	Frecuentes
Rubefacción	Frecuentes ³	Frecuentes	Muy frecuentes
Sincope	Poco frecuentes ³	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediasínicos			
Epistaxis	Frecuentes ³	Frecuentes	Frecuentes
Disnea	Frecuentes ³	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Congestión del tracto respiratorio superior (p. ej., nasal, senos), sinusitis, nasofaringitis	Frecuentes ³		
Nasofaringitis		Muy frecuentes	Muy frecuentes
Sinusitis		Muy frecuentes	Muy frecuentes
Congestión nasal		Muy frecuentes	Muy frecuentes
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas, vómitos, diarrea	Frecuentes ³		
Náuseas		Muy frecuentes	Muy frecuentes
Vómitos		Frecuentes	Muy frecuentes
Diarrea		Muy frecuentes	Muy frecuentes
Dolor abdominal	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Estreñimiento	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares			
Daño hepático (ver PRECAUCIONES)	Poco frecuentes ^{3,4}	NR	NR
Hepatitis autoinmune (Ver PRECAUCIONES)	Poco frecuentes ^{3,4}	NR	NR
Incremento de las transaminasas hepáticas	Frecuentes ³	NR	NR
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción cutánea	NR	Frecuentes ³	Muy frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema periférico, retención de líquidos	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Dolor/malestar torácico	Frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes
Astenia	Frecuentes ³	Frecuentes	Frecuentes
Fatiga	Frecuentes ³	Muy frecuentes	Muy frecuentes

NR - No reportado

1 Consulte "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas"

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

3

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

4 Datos derivados de la farmacovigilancia rutinaria.

5 La mayoría de los eventos 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.

6 Se han notificado casos de empeoramiento de la disnea de etiología poco clara poco después de iniciar el tratamiento con ambrisentan.

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

8 Se han notificado casos de hepatitis autoinmune, incluyendo casos de exacerbación de hepatitis autoinmune, y daño hepático, durante el tratamiento con ambrisentan.

9 Erupción cutánea: incluye erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción papular y erupción prurítica.

Descripción de reacción adversa seleccionada

Descenso de hemoglobina

En el período posterior a la comercialización, se han notificado casos de anemia que requieren transfusiones de glóbulos sanguíneos. 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 clínica parecieran 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 ≥ 15% de la situación inicial y cayeron por debajo del límite de normalidad.

FARMACOCINETICA

Absorción

ELUTAN® Ambrisentan se absorbe rápidamente en humanos. Después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) de Ambrisentan se alcanzan normalmente alrededor de 1,5 horas después de la dosis, tanto en condiciones de ayuno como con alimentos. La Cmax y el área bajo la curva de concentración-tiempo plasmática (AUC) aumentan de manera proporcional 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 Cmax 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

ELUTAN® Ambrisentan presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas. El 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 liga principalmente a la albúmina (96,5%) y en menor grado a la alpha-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.

Biотransformación

ELUTAN® Ambrisentan es un ARE de tipo no sulfonamida (perteneciente a la clase del ácido propanoico). Ambrisentan es glucuronizado por varias isoenzimas UGT (UGT1A5, UGT2B7S y UGT1A3S) para formar un glucúrido 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 glucúrido (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 NT