

VOLIBRIS

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Comprimidos revestidos

5mg e 10mg



LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Volibris®
ambrisentana

APRESENTAÇÕES

Volibris® comprimidos revestidos, contendo 5 mg ou 10 mg de ambrisentana, é apresentado em caixas com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de **Volibris®** 5 mg contém:

ambrisentana.....5 mg
excipientes*.....q.s.p.....1 comprimido

Cada comprimido de **Volibris®** 10 mg contém:

ambrisentana.....10 mg
excipientes*.....q.s.p.....1 comprimido

*excipientes: lactose monohidratada, celulose microcristalina, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, opadry (álcool polivinílico, talco, dióxido de titânio, macrogol, lecitina, vermelho FD&C/ vermelho Allura)

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Volibris® está indicado no tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP) classes funcionais II e III (segundo a classificação funcional da OMS) para aumentar a capacidade dos pacientes aos exercícios físicos. A eficácia de **Volibris®** foi demonstrada na hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) e na HAP associada com doença do tecido conjuntivo (HAP-DTC).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tratamento da hipertensão arterial pulmonar

Dois estudos de eficácia e segurança de fase III, randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo, multicêntricos, de 12 semanas, em 393 pacientes com HAP foram concluídos. Os dois estudos tiveram desenhos idênticos, com exceção das doses de ambrisentana e da região geográfica dos centros de investigação. As doses selecionadas para o primeiro estudo corresponderam a 5 e 10 mg por dia (192 indivíduos), enquanto o segundo estudo avaliou 2,5 e 5 mg por dia (202 indivíduos). O *endpoint* primário do estudo foi a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (TC6M). Além disso, tempo até o agravamento clínico, classe funcional da OMS, dispneia e Pesquisa de Saúde SF-36 foram avaliados para eficácia.^{1,2}

Foi observado aumento na distância percorrida no TC6M quatro semanas após a introdução do tratamento com ambrisentana, com relação dose-resposta observada após 12 semanas de tratamento.^{1,2} Os resultados do AMB-321 demonstraram que 5 mg e 2,5 mg via oral (VO) 1x/d de ambrisentana melhoraram a distância percorrida no TC6M corrigida para placebo em 59,4 metros ($p < 0,001$) e 32,3 metros ($p = 0,022$), respectivamente.² Do mesmo modo, os resultados do AMB-320 demonstraram que 10 mg e 5 mg VO 1x/d de ambrisentana melhoraram a distância percorrida no TC6M corrigida para placebo em 51,4 metros ($p < 0,001$) e 30,6 metros ($p = 0,008$), respectivamente.¹

Uma melhora significativa na distância percorrida no TC6M foi observada para cada grupo de dosagem de ambrisentana em comparação a placebo.^{1,2,3} Portanto, a análise pré-especificada dos *endpoints* secundários dos dois estudos individuais controlados com placebo, assim como a análise combinada desses estudos, focou o grupo de ambrisentana combinado. Os estudos individuais não tinham poder estatístico para examinar *endpoints* secundários. Uma vez que o maior tamanho da amostra da análise combinada de fase III possuía o maior poder para examinar os *endpoints* secundários, ela forneceu estimativas mais precisas dos efeitos terapêuticos da ambrisentana.

O tempo até o agravamento clínico, um indicador de progressão da doença, foi um *endpoint* secundário central nos dois estudos de fase III controlados com placebo. O teste de classificação logarítmica para a comparação do grupo combinado de ambrisentana versus placebo demonstrou retardo significativo no tempo até o agravamento clínico de HAP, observado em indivíduos recebendo ambrisentana ($p < 0,001$). Além disso, a razão de riscos correspondeu a 0,29 (IC 95%: 0,14 a 0,59), indicando redução de 71% na probabilidade de agravamento clínico durante o período de tratamento de 12 semanas para indivíduos recebendo ambrisentana em comparação a placebo. As conclusões da análise combinada foram sustentadas por tendências semelhantes nos estudos individuais.^{1,2,3} No AMB-320, foi observado aumento de duas vezes no número de indivíduos com um evento de agravamento clínico no grupo de placebo em comparação a cada um dos grupos de dosagem de ambrisentana. Contudo, a comparação por classificação logarítmica do grupo combinado de ambrisentana versus placebo não demonstrou diferença estatisticamente significativa no tempo até o agravamento clínico de HAP ($p = 0,214$).¹ No AMB-321, foi observado aumento de quatro vezes no número de indivíduos com um evento de agravamento clínico no grupo de placebo em comparação a cada um dos grupos de dosagem de ambrisentana. O teste de classificação logarítmica demonstrou retardo significativo no tempo até o agravamento clínico de HAP na comparação do grupo combinado de ambrisentana versus placebo ($p < 0,001$).²

A análise primária da classe funcional da OMS utilizou uma variação de 7 pontos a partir da escala basal (+3, +2, +1, 0, -1, -2, -3). Alterações positivas (+1, +2 ou +3) indicavam deterioração na classe funcional da OMS, e alterações negativas (-1, -2 ou -3), melhora na classe funcional da OMS. Para a análise combinada, o grupo combinado de ambrisentana demonstrou melhora geral estatisticamente

significativa na alteração a partir da classe funcional da OMS basal na Semana 12 em comparação ao placebo ($p = 0,009$). O efeito terapêutico positivo observado no grupo combinado de ambrisentana deveu-se, primariamente, à redução de cinco vezes na porcentagem de indivíduos que apresentaram deterioração de pelo menos uma classe OMS em comparação a placebo.³ Tendências semelhantes foram observadas nas análises individuais do AMB-320 ($p = 0,036$)¹ e do AMB-321 ($p = 0,117$)², mas não foram estatisticamente significativas de acordo com os procedimentos estatísticos pré-especificados.

Para a Pesquisa de Saúde SF-36, análise de medidas repetidas demonstrou que a melhora observada na escala de funcionamento físico no grupo combinado de ambrisentana foi significativamente maior que com placebo ($p = 0,003$). Foi observada melhora para cada um dos grupos de dosagem de ambrisentana em comparação ao placebo. Contudo, uma relação dose-resposta não foi aparente. Também foram observadas melhoras no grupo combinado de ambrisentana em comparação ao placebo no resumo do componente físico geral e para as escalas individuais de papel físico, vitalidade e saúde geral.³

A alteração ajustada para placebo a partir do valor basal no índice de dispneia de Borg (IDB) correspondeu a -0,85 (IC 95%: -1,30 a -0,39, $p < 0,001$) para o grupo combinado de ambrisentana. Melhoras clinicamente relevantes no IDB também foram observadas na Semana 12 para cada grupo de dosagem de ambrisentana em comparação a placebo. Essas melhoras pareceram ser maiores para o grupo de 10 mg em comparação aos grupos de 2,5 e 5 mg.³ Reduções clinicamente relevantes a partir do valor basal no IDB foram observadas no grupo combinado de ambrisentana em comparação a placebo no AMB-320¹ e AMB-321.² Essa melhora foi estatisticamente significativa no AMB-321 ($p = -1,1; 0,019$)². Devido ao procedimento pré-especificado de múltiplas comparações, essa melhora não foi considerada estatisticamente significativa no AMB-320, apesar de um pequeno valor de p ($p = -0,6; 0,017$).¹

Pacientes inscritos nos estudos de fase III foram elegíveis para um estudo de extensão. O acompanhamento de longo prazo dos indivíduos tratados com ambrisentana nos estudos controlados com placebo de fase III e em sua extensão aberta ($N = 383$) mostra que 93% (95% CI: 90,9 a 95,9) ainda estavam vivos após um ano (estimativa Kaplan-Meier) e, destes, 91% (287/314) dos que ainda estavam recebendo ambrisentana estavam recebendo esta em monoterapia. Após 2 anos, 85% (95% CI: 81,7 a 88,9) ainda estavam vivos (estimativa Kaplan-Meier) e 83% dos que continuavam recebendo ambrisentana estavam em monoterapia. Após 3 anos, 79% (95% CI: 75,2 a 83,4) ainda estavam vivos (estimativa Kaplan-Meier) e 79% dos que continuavam recebendo ambrisentana estavam recebendo monoterapia. As melhoras na linha de base no TC6M, classe funcional da OMS e IDB foram mantidas com o tratamento de longo prazo de até 3 anos na extensão dos estudos de Fase III.⁴

As melhoras na distância percorrida no TC6M, classe funcional da OMS e IDB foram geralmente mantidas por no mínimo 48 semanas com ambrisentana nos estudos de Fase III e, geralmente, por até três anos nos estudos de fase II.⁵

A eficácia da ambrisentana pareceu semelhante quando administrada isoladamente ou em combinação com sildenafil e/ou um prostanóide, embora o tamanho do estudo não permitisse comparações definitivas entre os subgrupos.⁶

Falta de benefícios e aumento de hospitalizações na fibrose pulmonar idiopática

Foi realizado um estudo com 492 pacientes com fibrose pulmonar idiopática [FPI] (ambrisentana $N=329$, placebo $N=163$), dos quais 11% tinham hipertensão pulmonar secundária (OMS classe III), mas foi encerrado precocemente quando se concluiu que o *endpoint* primário de eficácia não poderia ser alcançado.

Neste estudo, os pacientes foram randomizados com ambrisentana ou placebo na relação 2:1. Noventa eventos (27%) de progressão da FPI (incluindo hospitalizações por causas respiratórias) ou morte foram observados no grupo ambrisentana comparado a 28 eventos (17%) no grupo placebo.

A avaliação dos componentes de *endpoints* primários indicou que houve taxas mais altas de hospitalizações por causas respiratórias, mortes e redução na função respiratória no grupo ambrisentana *versus* placebo.

A ambrisentana é contraindicada para pacientes com FPI com ou sem hipertensão pulmonar secundária.⁷

1. Clinical study report AMB-320 (ARIES-1): Ambrisentan in PAH – A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy study of ambrisentan in subjects with pulmonary arterial hypertension. 15 September 2006.
2. Clinical study report AMB-321 (ARIES-2): Ambrisentan in PAH – A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy study of ambrisentan in subjects with pulmonary arterial hypertension. 15 September 2006.
3. Clinical study report for the combined analysis of AMB-320 and AMB-321 ambrisentan in PAH: Two phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy studies of ambrisentan in subjects with pulmonary arterial hypertension. 19 October 2006.
4. AMB-320/321-E (ARIES-E): A long-term study of ambrisentan in pulmonary arterial hypertension subjects having completed AMB-320 or AMB-321. 26 October 2010. [Amendment 1, 08 April 2011]
5. Initial clinical study report AMB-220-E: An open-label, long-term study of ambrisentan in pulmonary hypertension subjects having completed Myogen study AMB-220. 29 September 2006.
6. Initial clinical study report AMB-222: A Phase 2, open-label, multicenter study evaluating ambrisentan in subjects with pulmonary arterial hypertension who have previously discontinued endothelin receptor antagonist therapy due to serum aminotransferase abnormalities. 25 August 2006.
7. Abbreviated clinical study report ARTEMIS-IPF: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center, Parallel-Group, Event-Driven Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ambrisentan in Subjects with Early Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). 21 November 2011

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Parâmetros hemodinâmicos invasivos foram avaliados em pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) na avaliação basal e após 12 semanas ($n = 29$) em um estudo de fase II. O tratamento com ambrisentana resultou em aumento significativo do índice cardíaco médio ($+0,3$ L/min/m²; IC de 95%: 0,15 a 0,51; $p < 0,001$) e em diminuição da pressão média na artéria pulmonar ($-5,2$ mmHg; IC de 95%: -7,6 a -2,9; $p < 0,001$) e da resistência pulmonar vascular média ($-2,8$ mmHg/L/min; IC de 95%: -3,8 a -1,8; $p < 0,001$) no grupo combinado de ambrisentana.

Em pacientes com HAP, foi demonstrado que reduções do peptídeo natriurético do tipo B (BNP) correspondiam a melhoras na hemodinâmica e na distância percorrida no TC6M. A análise combinada dos resultados de dois estudos controlados com placebo de fase III demonstrou que as concentrações plasmáticas de BNP diminuíram em pacientes que receberam ambrisentana por 12 semanas. A concentração plasmática média geométrica de BNP aumentou 11% no grupo de placebo e diminuiu 29% nos grupos de 2,5 mg, 30% no

grupo de 5 mg e 45% no de 10 mg ($p < 0,001$ para cada grupo de dosagem). Foi observada associação positiva entre a alteração de BNP e a melhora na classe OMS na Semana 12.

Mecanismo de ação

A ambrisentana é um antagonista do receptor de endotelina (ARE) seletivo do receptor de endotelina tipo A (ET_A), da classe do ácido propanoico e ativo por via oral. A endotelina desempenha papel significativo na fisiopatologia da HAP.

A ambrisentana bloqueia o subtipo de receptor ET_A localizado, predominantemente, nas células musculares lisas vasculares e nos miócitos cardíacos. Isso previne a ativação mediada por endotelina de sistemas mensageiros secundários que resultam em vasoconstrição e proliferação de células musculares lisas.

Espera-se que a seletividade da ambrisentana para o receptor ET_A em relação ao ET_B mantenha a produção dos vasodilatadores óxido nítrico e prostaciclina mediada por este receptor.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A ambrisentana é absorvida rapidamente em humanos. As concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) da ambrisentana tipicamente ocorrem ao redor de 1,5 hora após a administração oral, tanto em jejum quanto após alimentação. A C_{max} e a área sob a curva de concentração plasmática-tempo (ASC) aumentam de modo proporcional à dose ao longo da faixa de dosagem terapêutica. O estado de equilíbrio geralmente é atingido após quatro dias de administração repetida.

Estudo sobre o efeito dos alimentos envolvendo a administração da ambrisentana a voluntários saudáveis em jejum e com uma refeição rica em gorduras indicou que a C_{max} diminuiu em 12%, enquanto a ASC permaneceu inalterada. Essa diminuição na concentração máxima não é clinicamente significativa. Portanto, a ambrisentana pode ser ingerida com ou sem alimentos.

Distribuição

A ambrisentana apresenta ligação elevada a proteínas plasmáticas. A ligação da ambrisentana com essas proteínas *in vitro* correspondeu, em média, a 98,8% e foi independente da concentração na faixa de 0,2-20 microgramas/mL. A ambrisentana liga-se primariamente à albumina (96,5%) e, em menor extensão, a α_1 -glicoproteína ácida.

A distribuição da ambrisentana para os eritrócitos é baixa, com razão média sangue: plasma de 0,57 no sexo masculino e 0,61 no sexo feminino.

Metabolismo

A ambrisentana é glicuronidada por várias enzimas UGT (UGT1A9S, UGT2B7S e UGT1A3S) para formar glicuronídeo de ambrisentana. A ambrisentana também sofre metabolismo oxidativo, principalmente por CYP3A4 e, em menor grau, por CYP3A5 e CYP2C19, para formar 4-hidroximetil ambrisentana, posteriormente glicuronidado para glicuronídeo de 4-hidroximetil ambrisentana. No plasma, a ASC de 4-hidroximetil ambrisentana representa aproximadamente 4% em relação à ASC da ambrisentana original. Além disso, a afinidade de ligação de 4-hidroximetil ambrisentana com o receptor ET_A humano é mais de 100 vezes menor que a da ambrisentana. Portanto, não se espera que 4-hidroximetil ambrisentana contribua para a atividade farmacológica da ambrisentana.

Estudos *in vitro* usando culturas de hepatócitos de ratos e humanos demonstraram que a ambrisentana é um possível substrato do transportador de influxo hepático OATP e do transportador de efluxo P-gp, mas não da proteína cotransportadora de influxo ou efluxo hepático sódio-taurocolato (NTCP) ou bomba exportadora de sais biliares (BESB), respectivamente.

Dados *in vitro* mostraram que, em concentrações terapêuticas, a ambrisentana não inibe UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ou as enzimas do citocromo P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4. Estudos *in vitro* adicionais mostraram que a ambrisentana não inibe o cotransportador de sódio-taurocolato (NTCP), a bomba exportadora de ânions orgânicos (OATP) ou a bomba exportadora de sais biliares (BESB). Além disso, a ambrisentana não induz a proteína de resistência a múltiplos medicamentos de isoforma 2 (MRP2), a glicoproteína P (P-gp) ou a BESB.

Os efeitos da ambrisentana em estado estável (10 mg uma vez ao dia) sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica de uma única dose de varfarina (25 mg), medidos pelo tempo de protrombina (TP) e pela razão normalizada internacional (INR), foram investigados em 20 voluntários saudáveis. A ambrisentana não apresentou nenhum efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética ou a farmacodinâmica de varfarina. Do mesmo modo, a coadministração com varfarina não afeta a farmacocinética da ambrisentana.

O efeito da administração por sete dias de sildenafila (20 mg três vezes ao dia) sobre a farmacocinética da dose única da ambrisentana e o efeito da administração por sete dias da ambrisentana (10 mg uma vez ao dia) sobre a farmacocinética da dose única de sildenafila foram investigados em 19 voluntários saudáveis. Com exceção do aumento de 13% na C_{max} de sildenafila após coadministração da ambrisentana, não houve alterações nos parâmetros farmacocinéticos de sildenafila, N-desmetil-sildenafil e ambrisentana. Esse discreto aumento na C_{max} de sildenafila não é considerado clinicamente relevante.

Em voluntários saudáveis que recebem tadalafila (40 mg uma vez ao dia), a administração concomitante de dose única da ambrisentana (10 mg) não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da ambrisentana ou de seu metabólito 4-hidroximetil ambrisentana. Do mesmo modo, a farmacocinética de dose única de tadalafila (40 mg) não foi afetada por múltiplas doses da ambrisentana (10 mg uma vez ao dia).

Os efeitos da administração repetida de ciclosporina A (100 – 150 mg duas vezes ao dia) na farmacocinética de ambrisentana (5 mg uma vez ao dia) no estado de equilíbrio e o efeito da administração repetida de ambrisentana (5 mg uma vez ao dia) na farmacocinética da ciclosporina A (100- 150 mg duas vezes ao dia) no estado de equilíbrio foram investigadas em voluntários saudáveis. A C_{max} e a ASC (0-t) de ambrisentana aumentaram (48% e 121%, respectivamente) na presença de múltiplas doses de ciclosporina A. Tomando por base essas alterações, recomenda-se a administração de 5 mg de ambrisentana uma vez ao dia quando coadministrada com ciclosporina A (ver Posologia). No entanto, múltiplas doses de ambrisentana não apresentaram efeito clínico relevante na exposição à ciclosporina A, e nenhum ajuste de dose de ciclosporina A se justifica.

Os efeitos da administração repetida de cetoconazol (400 mg uma vez ao dia) sobre a farmacocinética da dose única de 10 mg de ambrisentana foram investigados em 16 voluntários sadios. As exposições à ambrisentana medidas por ASC (0-inf) e C_{\max} aumentaram em 35% e 20%, respectivamente. É improvável que essa alteração na exposição apresente relevância clínica. Portanto, a ambrisentana pode ser coadministrada com cetoconazol. Baseado nos resultados dessa investigação, não se justifica nenhum ajuste de dose para coadministração com inibidores de CYP3A.

Os efeitos da administração aguda e repetida de rifampicina (600 mg uma vez ao dia) na farmacocinética da ambrisentana (10 mg uma vez ao dia) no estado de equilíbrio foram investigadas em voluntários sadios. Acompanhando as doses iniciais de rifampicina, foi observado aumento transitório na ASC (0-t) de ambrisentana (87% e 79% após a primeira e segunda doses de rifampicina, respectivamente). Entretanto, não há efeito clínico relevante na exposição à ambrisentana no dia 7, seguido de administração de múltiplas doses de rifampicina. Nenhum ajuste de dose é necessário para administração concomitante com rifampicina.

O efeito de ritonavir na farmacocinética da ambrisentana no estado de equilíbrio e o efeito da ambrisentana na farmacocinética do ritonavir no estado de equilíbrio foram estudados em voluntários sadios. A coadministração de ritonavir (100mg uma vez ao dia) com ambrisentana (5mg uma vez ao dia) durante dez dias resultou em uma pequena alteração na exposição da ambrisentana, com aumento de 7% na C_{\max} e uma diminuição de 5% na ASC (O-T) de ambrisentana. Nenhuma mudança significativa foi observada na exposição de ritonavir (C_{\max} ou ASC (O-T)) quando coadministrado com ambrisentana. Com base nesses resultados, ritonavir não tem efeitos significativos na farmacocinética da ambrisentana e a esta não tem efeitos significativos na farmacocinética de ritonavir nas doses testadas.

O efeito do tacrolimo na farmacocinética de ambrisentana no estado de equilíbrio foi estudado em voluntários sadios. A coadministração do tacrolimo (dose oral de 0.05 mg/Kg duas vezes ao dia) com ambrisentana (5mg uma vez ao dia) durante seis dias resultou em uma diminuição de 3% na C_{\max} e nenhuma mudança na ASC (O-T) de ambrisentana, indicando que tacrolimus não tem nenhum efeito significativo na farmacocinética da ambrisentana.

O efeito do micofenolato de mofetila (MMF) na farmacocinética da ambrisentana no estado de equilíbrio e o efeito da ambrisentana na farmacocinética do ácido micofenólico (MPA) e ácido micofenólico glucoronídeos (MPAG), metabólitos do MMF, no estado de equilíbrio foram estudados em voluntários sadios. A coadministração do MMF (1000 mg duas vezes ao dia) com ambrisentana (5 mg uma vez ao dia) durante cinco dias resultou em uma ligeira diminuição na exposição da ambrisentana, com uma diminuição de 8% e 4% na C_{\max} e ASC (O-T) da ambrisentana, respectivamente. Nenhuma alteração significativa foi observada nos parâmetros farmacocinéticos (C_{\max} ou ASC (O-T)) do MPA ou MPAG no estado de equilíbrio quando MMF foi coadministrado com ambrisentana, com exceção de um aumento estatisticamente significativo de 14% no C_{\max} do MPA. Esse pequeno aumento estatisticamente significativo não é considerado clinicamente relevante. Baseado nesses resultados, o MMF não tem efeito significativo na farmacocinética da ambrisentana, e esta não tem efeito clínico relevante na farmacocinética dos metabólitos do MMF, MPA ou MPAG.

Os efeitos da administração repetida da ambrisentana (10 mg) sobre a farmacocinética de digoxina em dose única foram estudados em 15 voluntários sadios. Múltiplas doses de ambrisentana resultaram em discretos aumentos na ASC (0-última) e concentrações mínimas de digoxina, além de aumento de 29% na C_{\max} de digoxina. O aumento na exposição à digoxina observado na presença de múltiplas doses de ambrisentana não foi considerado clinicamente relevante e nenhum ajuste da dose da ambrisentana se justifica.

Os efeitos da administração da ambrisentana por 12 dias (10 mg uma vez ao dia) sobre a farmacocinética da dose única de contraceptivo oral com 1 mg de noretindrona e 35 microgramas de etinilestradiol foram estudados em voluntárias sadias. A C_{\max} e a ASC (0- ∞) diminuíram discretamente para etinilestradiol (8% e 4%, respectivamente) e aumentaram discretamente para noretindrona (13% e 14%, respectivamente). As alterações na exposição à etinilestradiol e noretindrona foram pequenas e provavelmente não têm significado clínico.

Eliminação

A ambrisentana e seus metabólitos são eliminados primariamente na bile após metabolismo hepático e/ou extra-hepático. Nas fezes, 40% da dose são recuperados como ambrisentana original e 21% como 4-hidroximetil ambrisentana. Aproximadamente 22% da dose administrada são recuperados na urina após administração oral, com 3,3% correspondendo a ambrisentana inalterada e o restante a metabólitos glicuronídeos. A meia-vida de eliminação plasmática no estado de equilíbrio variou de 13,6 a 16,5 horas em voluntários sadios e de 12,9 a 17,9 horas em pacientes com HAP.

Farmacocinética em populações especiais

Idade e gênero

Com base nos resultados de análise farmacocinética populacional em voluntários sadios e pacientes com HAP, a farmacocinética da ambrisentana não foi influenciada de modo significativo pelo gênero ou pela idade (ver Posologia).

Insuficiência hepática

A farmacocinética da ambrisentana não foi estudada em indivíduos com insuficiência hepática grave ou com elevação clinicamente significativa das aminotransferases hepáticas. Contudo, seria esperado que a insuficiência hepática aumentasse a exposição (C_{\max} e ASC) à ambrisentana, uma vez que as principais vias de metabolismo consistem em glicuronidação e, em menor grau, oxidação, com subsequente eliminação na bile. A magnitude desse efeito e possíveis impactos sobre a segurança e a eficácia não foram avaliados. Portanto, a ambrisentana não é recomendada nesta população.

De acordo com o modelo farmacocinético populacional final, desenvolvido com base nos dados farmacocinéticos de indivíduos de estudos clínicos que receberam a ambrisentana, houve relação significativa entre o CL/F deste medicamento e a função hepática, avaliada pela bilirrubina total. Contudo, a magnitude da alteração da bilirrubina total foi relativamente pequena.

Insuficiência renal

A farmacocinética da ambrisentana não foi estudada em indivíduos com insuficiência renal. Contudo, o metabolismo e a excreção renais da ambrisentana são mínimos e, consequentemente, é pouco provável que a insuficiência renal aumente significativamente a exposição à ambrisentana.

De acordo com o modelo farmacocinético populacional final, desenvolvido com base nos dados farmacocinéticos de indivíduos de estudos clínicos que receberam a ambrisentana, houve relação significativa entre o CL/F da ambrisentana e a função renal, avaliada pelo *clearance* de creatinina (Cl_{cr}). Contudo, a magnitude na alteração do *clearance* de ambrisentana foi relativamente modesta e tem pouca probabilidade de apresentar relevância clínica.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Gravidez

Volibris® está contraindicado na gravidez.

Estudos animais em ratos e coelhos mostraram que a ambrisentana é teratogênica. A teratogenicidade é um efeito da classe dos AREs. Mulheres com potencial para engravidar devem ser orientadas sobre o risco de lesão fetal se **Volibris®** for administrado durante a gravidez. A possibilidade de gravidez deve ser excluída antes da introdução do tratamento com **Volibris®** e prevenida, a partir de então, por contracepção confiável. Testes de gravidez durante o tratamento com **Volibris®** são recomendados quando clinicamente indicado. Mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a entrar em contato com seu médico imediatamente se engravidarem ou suspeitarem da possibilidade de gravidez.

Falta de benefícios na fibrose pulmonar idiopática

Volibris® é contraindicado para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática (FPI) com ou sem hipertensão pulmonar secundária.

Lactação

Não se sabe se a ambrisentana é excretada no leite materno humano. O uso de **Volibris®** não é recomendado em lactantes.

Fertilidade

O desenvolvimento de atrofia tubular testicular em animais do sexo masculino foi relacionado à administração crônica de AREs, incluindo a ambrisentana. O efeito sobre a fertilidade humana masculina não é conhecido.

Categoria X de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Insuficiência hepática

Elevação de enzimas hepáticas foi observada com AREs (ver Propriedades Farmacodinâmicas). Portanto, a função hepática deve ser avaliada antes da introdução da ambrisentana. Se as aminotransferases (alanina aminotransferase, ALT, ou aspartato aminotransferase, AST) estiverem acima de três vezes o limite superior da faixa normal, a introdução da ambrisentana não é recomendada.

Além disso, o monitoramento mensal das aminotransferases é recomendado. Se os pacientes desenvolverem elevações clinicamente significativas de aminotransferases ou se as elevações de aminotransferases forem acompanhadas por sinais ou sintomas de lesão hepática (por exemplo, icterícia), a terapia com ambrisentana deve ser descontinuada.

Em pacientes sem sintomas clínicos de lesão hepática ou icterícia, a reintrodução da ambrisentana pode ser considerada após a resolução das anormalidades das enzimas hepáticas, desde que feito criterioso acompanhamento das mesmas.

Lesões hepáticas e hepatite autoimune podem ocorrer em pacientes com HAP e anticorpos são frequentemente encontrados em HAPI. Casos consistentes de hepatite autoimune, incluindo uma possível exacerbação de hepatite autoimune de base e lesão hepática foram relatados na terapia com ambrisentana, embora a contribuição da ambrisentana para esses eventos não seja clara.

Portanto, os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais de lesão hepática e deve-se ter cautela quando ambrisentana for usada sozinha ou concomitantemente com outros medicamentos conhecidos por serem associados a lesões hepáticas, pois os efeitos aditivos de ambrisentana com esses medicamentos não são conhecidos. O gerenciamento da hepatite autoimune em pacientes com HAP deve ser otimizado antes do início e durante o tratamento com ambrisentana. Se os pacientes desenvolverem sinais ou sintomas de hepatite, ou sofrer exacerbação de hepatite autoimune existente, o uso de ambrisentana deve ser interrompido.

Alterações hematológicas

Redução nas concentrações de hemoglobina e no hematócrito foram observadas com AREs, incluindo a ambrisentana, e houve casos em que isso resultou em anemia, que, por vezes, necessita de transfusão. Em estudos clínicos, redução de hemoglobina e do hematócrito foram observadas nas primeiras semanas de terapia, e geralmente se estabilizaram após esse período. A redução média na hemoglobina a partir do valor basal até o final do tratamento em pacientes que receberam a ambrisentana em estudos controlados com placebo de 12 semanas correspondeu a 0,8 g/dL. A média de diminuição na concentração de hemoglobina (na faixa de 0,9 a 12 g/dL) persistiu por até quatro anos de tratamento com **Volibris®** em estudos clínicos de Fase III, de longo prazo, aberto e de extensão.

Recomenda-se que a hemoglobina seja medida antes da introdução da ambrisentana, novamente após um mês e periodicamente a partir de então. A introdução da terapia com ambrisentana não é recomendada em pacientes com anemia clinicamente significativa. Se uma diminuição clinicamente significativa na hemoglobina for observada durante a terapia e outras causas tiverem sido excluídas, a descontinuação da ambrisentana deve ser considerada.

Insuficiência Cardíaca

Recomenda-se que pacientes já portadores de algum grau de insuficiência cardíaca e que serão tratados com **Volibris®** para hipertensão arterial pulmonar (HAP) sejam periodicamente monitorados e que a indicação deste produto para HAP, nesse grupo de pacientes, seja realizada após criteriosa avaliação quanto aos riscos e benefícios.

Retenção de fluidos

Edema periférico foi observado com AREs, incluindo a ambrisentana. O edema periférico também pode ser uma consequência clínica de HAP. A maioria dos casos de edema periférico nos estudos clínicos com ambrisentana foi de gravidade leve a moderada, embora tenha ocorrido com frequência e gravidade maiores em pacientes idosos.

Foram recebidos relatos pós-comercialização da ocorrência de retenção de fluidos dentro de algumas semanas após a introdução da ambrisentana. Alguns desses casos exigiram intervenção com diuréticos ou hospitalização para controle de fluidos ou de insuficiência cardíaca descompensada. Se o paciente apresentar sobrecarga de fluidos pré-existentes, isso deve ser tratado, quando clinicamente apropriado, antes da introdução da ambrisentana.

Se uma retenção hídrica clinicamente significativa se desenvolver durante a terapia com ambrisentana, com ou sem ganho de peso associado, uma avaliação adicional deve ser realizada para determinar a causa, como o uso de ambrisentana ou insuficiência cardíaca subjacente, e a possível necessidade de tratamento específico ou descontinuação da terapia com este medicamento.

Doença veno-oclusiva pulmonar

Se o paciente desenvolver edema pulmonar agudo durante o início da terapia com agentes vasodilatadores, tal como um ARE, a possibilidade de doença veno-oclusiva pulmonar deve ser considerada.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não houve estudos para investigar os efeitos da ambrisentana sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Com base no perfil de segurança conhecido, não é previsto efeito nocivo deste medicamento nessas atividades.

Teratogenicidade

Teratogenicidade é um efeito da classe dos antagonistas de receptores de endotelina (AREs). O efeito da ambrisentana no desenvolvimento embrio-fetal foi avaliado em ratos e coelhos após administração de dose por via oral nos dias 6-17 de gestação. Em ambas as espécies, alterações na mandíbula, língua e/ou palato foram observadas de forma consistente em todas as doses. Além disso, alterações no septo intraventricular, alterações em troncos vasculares anormalidades na tireóide e no timo, ossificação do osso basisfenóide e um aumento da incidência de oclusão da artéria umbilical esquerda foram observadas no estudo com ratos. A genotoxicidade da ambrisentana foi avaliada numa abrangente bateria de ensaios *in vitro* e estudos *in vivo*. A ambrisentana foi clastogênica quando testada em altas concentrações em células de mamíferos *in vitro*. A ambrisentana não foi mutagênica em bactérias, e não produziu evidências de genotoxicidade em dois estudos *in vivo* com roedores.

Não houve nenhuma evidência de potencial carcinogênico em dois anos de estudos com doses orais diárias em ratos e camundongos. Houve um pequeno aumento em fibroadenomas mamários, um tumor benigno, em ratos machos, apenas na dose mais elevada.

O desenvolvimento de atrofia tubular testicular e esterilidade foi ligado à administração crônica de AREs aos roedores. Atrofia tubular testicular foi observada em estudos de fertilidade por via oral com ratos machos que receberam ambrisentana. Não foram observados efeitos consistentes sobre a contagem de espermatozoides, motilidade espermática, desempenho do acasalamento ou fertilidade. Atrofia tubular testicular (focal/multifocal ou difusa) também foi observada em estudos de doses repetidas em ratos e camundongos. No entanto, não foram observadas alterações testiculares nos estudos em cães com até 39 semanas de duração em uma exposição 35 vezes superior à observada em humanos com base na AUC.

Inflamação e alterações no epitélio da cavidade e cornetos nasais foram observados com a administração crônica de ambrisentana e outros AREs em roedores e, em uma menor extensão, em cães.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A ambrisentana é metabolizada primariamente por glicuronidação e, em menor grau, por metabolismo oxidativo, principalmente por CYP3A e, em menor extensão, por CYP2C19.

A ambrisentana não inibiu nem induziu enzimas metabolizadoras de medicamentos de fase I ou II em concentrações clinicamente relevantes nos estudos não clínicos, o que sugere baixo potencial da ambrisentana de causar alteração no perfil de medicamentos metabolizados por essas vias.

O potencial de indução da atividade de CYP3A4 pela ambrisentana foi explorado em voluntários sadios, com resultados sugestivos de ausência de efeito indutor da ambrisentana sobre a isoenzima CYP3A4.

A coadministração no estado estável da ambrisentana e ciclosporina A (um inibidor da glicoproteína-P [gp-P] e do polipeptídeo transportador de ânions orgânicos) aumentou em duas vezes a exposição à ambrisentana de voluntários sadios. Consequentemente, a dose de ambrisentana deve ser limitada a 5 mg uma vez ao dia quando coadministrada com ciclosporina A (ver Posologia). Nenhum evento clínico relevante da ambrisentana na exposição à ciclosporina A foi observado (ver Propriedades Farmacocinéticas, Metabolismo).

A coadministração da ambrisentana com um inibidor da fosfodiesterase, como sildenafil ou tadalafila (ambos substratos de CYP3A4), a voluntários sadios não alterou significativamente a farmacocinética do inibidor de fosfodiesterase ou da ambrisentana (ver Propriedades Farmacocinéticas, Metabolismo).

A administração em estado estável de cetoconazol (um potente inibidor de CYP3A4) não resultou em aumento clinicamente significativo da exposição à ambrisentana (ver Propriedades Farmacocinéticas, Metabolismo).

A coadministração de rifampicina (um inibidor do polipeptídeo transportador de ânions orgânicos, potente indutor de CYP3A e 2C19 e

indutor da glicoproteína-P e da uridina-difosfo-glucuronosiltransferase [UGTs]) foi associada a aumento transitório (aproximadamente duas vezes) na exposição à ambrisentana após doses iniciais em voluntários saudáveis. Entretanto, até o sétimo dia, a administração em *steady state* de rifampicina não apresentou efeitos clínicos relevantes na exposição à ambrisentana. Não é necessário ajuste da dose de ambrisentana quando coadministrada com rifampicina (ver Propriedades Farmacocinéticas, Metabolismo).

A coadministração de ambrisentana com ritonavir 100 mg uma vez ao dia (um inibidor da CYP3A, P-gp e OATP) em voluntários saudáveis não teve efeito significativo na farmacocinética de ambrisentana ou ritonavir (ver Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas - Metabolismo).

A coadministração de talicromo (um substrato da CYP3A e P-gp, e provável inibidor de UGTs) em voluntários saudáveis não teve efeito na farmacocinética da ambrisentana (ver Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas - Metabolismo).

A coadministração de ambrisentana com micofenolato de mofetila (MMF), que é primariamente metabolizada por glicuronidação pelas mesmas enzimas UGT que a ambrisentana, em voluntários saudáveis não teve efeito significativo na farmacocinética de ambrisentana ou MMF (ver Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas - Metabolismo).

Em estudos clínicos em pacientes com HAP, a coadministração de ambrisentana e omeprazol (um inibidor da CYP2C19) não afetou significativamente a farmacocinética da ambrisentana.

A coadministração de ambrisentana com um inibidor da fosfodiesterase, sildenafil ou tadalafila (ambos substratos da CYP3A4) em voluntários saudáveis, não afetou significativamente a farmacocinética do inibidor da fosfodiesterase ou ambrisentana (ver Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas - Metabolismo).

Em um estudo clínico em indivíduos saudáveis, a administração em *steady-state* da ambrisentana 10 mg não afetou significativamente a farmacocinética dos componentes etinilestradiol e noretindrona de um contraceptivo oral combinado administrado em dose única (ver Propriedades Farmacocinéticas, Metabolismo). Com base nesse estudo farmacocinético, não é esperado que a ambrisentana afete significativamente a exposição a contraceptivos à base de estrógenos ou progestogênios.

A ambrisentana não apresentou efeitos sobre o estado de equilíbrio farmacocinético e a atividade anticoagulante de varfarina em estudo com voluntários saudáveis (ver Propriedades Farmacocinéticas, Metabolismo). A varfarina também não apresentou efeitos clinicamente significativos sobre a farmacocinética da ambrisentana. Além disso, nos estudos clínicos em pacientes com HAP, a ambrisentana não apresentou efeito geral sobre a dose semanal de anticoagulante do tipo varfarina, o tempo de protrombina (TP) e a razão normalizada internacional (INR).

In vitro, a ambrisentana não possui efeito inibidor do efluxo de digoxina mediado por P-gp e é um substrato fraco para o efluxo mediado por P-gp. Estudos *in vitro* adicionais em hepatócitos de ratos e humanos mostraram que a ambrisentana não inibe o cotransportador de sódio-taurcolato (NTCP), a bomba exportadora de ânions orgânicos (OATP), a bomba exportadora de sais biliares (BESB) e a proteína de resistência a múltiplos medicamentos de isoforma 2 (MRP2). Estudos *in vitro* em hepatócitos de ratos também mostraram que a ambrisentana não possui efeitos indutores sobre P-gp, BESB ou MRP2.

A administração no estado de equilíbrio da ambrisentana a voluntários saudáveis não teve efeitos clinicamente relevantes sobre a farmacocinética de dose única de digoxina, um substrato de P-gp.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Mantenha o produto na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15° C e 30° C).

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

Número de lote, data de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos / Características organolépticas

Volibris® 5 mg: comprimido rosa claro, quadrado.

Volibris® 10 mg: comprimido rosa escuro, oval.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso

Volibris® é destinado para uso oral e pode ser administrado com ou sem alimentos. O tratamento deve ser iniciado exclusivamente por um médico com experiência no tratamento de HAP.

Posologia

Adultos

O tratamento com **Volibris®** deve ser iniciado com uma dose de 5 mg uma vez ao dia. Considerar o aumento da dose para 10 mg uma vez ao dia se 5 mg forem bem tolerados.

Uso concomitante com ciclosporina A

Quando coadministrado com ciclosporina A, a dose de **Volibris®** deve ser limitada a 5 mg uma vez ao dia (ver Interações Medicamentosas).

Crianças e adolescentes

Não há dados disponíveis sobre o uso da ambrisentana em pacientes com menos de 18 anos de idade e, portanto, seu uso nestes pacientes não é recomendado.

Idosos

Nenhum ajuste da dose é necessário em pacientes com 65 anos de idade ou mais.

Insuficiência renal

O metabolismo e a excreção renal da ambrisentana são mínimos. Portanto, é improvável que seja necessário um ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática

A ambrisentana não foi estudada em indivíduos com insuficiência hepática grave ou com elevação clinicamente significativa das aminotransferases hepáticas. Contudo, seria esperado que a insuficiência hepática aumentasse a exposição (C_{max} e ASC) à ambrisentana, uma vez que suas principais vias de metabolismo consistem em glicuronidação e, em menor extensão, oxidação, com subsequente eliminação na bile. Portanto, a ambrisentana não é recomendada para estes pacientes.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência dos estudos clínicos centrais

A segurança da ambrisentana foi avaliada durante estudos clínicos em mais de 480 pacientes com HAP. As reações adversas ao medicamento (RAMs) observadas nos estudos clínicos estão relacionadas abaixo por frequência. A frequência é definida como comum ($>1/100$, $<1/10$) ou incomum ($>1/1.000$, $<1/100$). As categorias de frequência de reações adversas designadas com base na experiência de ensaios clínicos podem não refletir a frequência de eventos adversos observada durante a prática clínica normal.

Reações comuns ($>1/100$ e $<1/10$): anemia (diminuição de hemoglobina e/ou hematócrito); cefaleia; palpitações; rubor; congestão nasal, sinusite, nasofaringite (a incidência de congestão nasal foi relacionada à dose durante a terapia com a ambrisentana); dor abdominal, constipação; retenção hídrica, edema periférico.

Reações incomuns ($>1/1.000$ e $<1/100$): hipersensibilidade (por exemplo: angioedema e erupção cutânea).

Experiência pós-comercialização

Além das reações adversas identificadas com base em estudos clínicos, outras reações adversas, relacionadas abaixo, foram observadas durante o uso da ambrisentana após sua aprovação. Uma vez que esses eventos foram relatados voluntariamente por uma população de tamanho desconhecido, estimativas de frequência não puderam ser realizadas.

Reações comuns ($>1/100$ e $<1/10$): aumento das transaminases hepáticas.

Frequência desconhecida: anemia que pode precisar de transfusão, insuficiência cardíaca (associada à retenção hídrica); dispneia, náusea, vômito, tontura, lesões hepáticas e hepatite autoimune (Ver Advertências e Precauções), astenia, fadiga e transtornos visuais (incluindo visão turva, comprometimento visual).

Há relatos de casos de agravamento de dispneia de etiologia incerta pouco após a introdução da terapia com a ambrisentana.

Casos de hepatite autoimune, incluindo casos de exacerbação de hepatite autoimune, e lesões hepáticas de etiologia incerta foram relatados durante o tratamento com ambrisentana.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em voluntários saudáveis, doses únicas de 50 e 100 mg (cinco a dez vezes a dose máxima recomendada) foram associadas à cefaleia, rubor, tontura, náusea e congestão nasal. Devido ao mecanismo de ação da ambrisentana, uma superdosagem deste medicamento possivelmente resultaria também em hipotensão.

Tratamento

No caso de hipotensão pronunciada, suporte cardiovascular ativo pode ser necessário. Nenhum antídoto específico está disponível.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0281

Farm. Resp.: Ednilson da Silva Oliveira

Volibris®

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde



CRF-RJ N° 18875

Fabricado por: Patheon Inc.
2100 Syntex Court Mississauga, Ontario L5N 7K9 - Canadá

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8464 - Rio de Janeiro - RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Volibris_comrev_CCDS12_L0217



Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
20/08/2013	0689912139	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	_____	_____	_____	_____	Dizeres Legais – Farmacêutico Responsável	VP e VPS	
07/11/2013	0937992134	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	_____	_____	_____	_____	Advertências e precauções Interações medicamentosas	VPS	
14/03/2014	Não se aplica	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	_____	_____	_____	_____	Bula do Profissional de Saúde 9. Reações Adversas Bula do Paciente 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	5 MG COM REV CT BL AL PVC X 30 10 MG COM REV CT BL AL PVC X 30