



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº 4429

BUENOS AIRES, 03 JUN 2015

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003763-15-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VOLIBRIS / AMBRISANTAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, AMBRISANTAN 5 mg - 10 mg, aprobada por Certificado Nº 55.099.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N°

4429

Que a fojas 167 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada VOLIBRIS / AMBRISANTAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, AMBRISANTAN 5 mg - 10 mg, aprobada por Certificado N° 55.099 y Disposición N° 3552/09 propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 31 a 43, 50 a 62 y 69 a 81, para los prospectos y de fojas 44 a 49, 63 a 68 y 82 a 87, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3552/09 los prospectos autorizados por las fojas 31 a 43 y la información para el paciente autorizada por las fojas 44 a 49, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 4429

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.099 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003763-15-7

DISPOSICIÓN N°

4429

Jfs

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 DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**4429** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.099 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: VOLIBRIS / AMBRISANTAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, AMBRISANTAN 5 mg - 10 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3552/09.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-008519-09-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 6986/14.	Prospectos de fs. 31 a 43, 50 a 62 y 69 a 81, corresponde desglosar de fs. 31 a 43. Información para el paciente de fs. 44 a 49, 63 a 68 y 82 a 87, corresponde desglosar de fs. 44 a 49.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 55.099 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....
03 JUN 2015

Expediente N° 1-0047-0000-003763-15-7

DISPOSICIÓN N°

4429

Jfs

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

03 JUN 2015 31

VOLIBRIS
AMBRISENTAN 5 mg – 10 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Canadiense

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de **Volibris 5 mg** contiene:

Ambrisentan 5,0 mg; Lactosa monohidrato 95,0 mg; Celulosa microcristalina 35,0 mg; Croscarmelosa sódica 4,0 mg; Estearato de magnesio 1,0 mg; Opadry II rosa 85G94065 7,0 mg.

Cada comprimido de **Volibris 10 mg** contiene:

Ambrisentan 10,0 mg; Lactosa monohidrato 90,0 mg; Celulosa microcristalina 35,0 mg; Croscarmelosa sódica 4,0 mg; Estearato de magnesio 1,0 mg; Opadry II rojo 85G94101 7,0 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivos, otros antihipertensivos, (código ATC: C02KX02).

INDICACIONES

Volibris está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) clasificados como clase funcional II y III de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para mejorar su capacidad para realizar ejercicio (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacodinámicas**). Se ha demostrado la eficacia de este medicamento en HAP idiopática (HAPI) y en HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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.

- Ambrisentan es un potente antagonista ET_A (K_i 0,016 nM) y altamente selectivo (aproximadamente 4.000 veces más selectivo para ET_A que para ET_B)
- Ambrisentan bloquea el subtipo ET_A del receptor que se localiza principalmente 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 que origina vasoconstricción y la proliferación de las células musculares lisas.
- Se espera que la selectividad de ambrisentan por el receptor ET_A en lugar de por el receptor ET_B, conserve la producción mediada por el receptor ET_B de los vasodilatadores óxido nítrico y prostaciclina.

Eficacia clínica y seguridad

Se realizaron dos estudios clínicos pivotaes de Fase 3 multicéntricos, aleatorizados, doble 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 estudios, 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 preexistente (cirrosis o elevación clínicamente significativa de aminotransferasas) y los pacientes que estaban recibiendo otros tratamientos específicos para la HAP (p. ej.: Prostanoides) fueron excluidos. En estos estudios no se evaluaron parámetros hemodinámicos.

El criterio de valoración primario de eficacia definido para los estudios Fase 3 fue la mejoría en la capacidad de 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 estudios, el

[Handwritten signature and stamp]
COB... 12/134
H. OZKURMA

tratamiento con ambrisentan tuvo como resultado una mejoría significativa en el TM6M, para cada una de las dosis de ambrisentan.

La mejoría, ajustada 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, ajustada 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 preespecificado de los estudios Fase 3 (ARIES-C). La mejoría promedio, ajustada 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.

Se realizó un análisis combinado pre-especificado de los ensayos de Fase 3 (ARIES-C). La media de mejoría, corregida por placebo, en el TM6M fue de 44,6 m (IC 95%: 24,3 a 64,9; $p<0,001$) para la dosis de 5 mg, y de 52,5 m (IC 95%: 28,8 a 76,2; $p<0,001$) para la dosis de 10 mg.

En el estudio 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

Se desconoce el efecto de ambrisentan sobre el desenlace de la enfermedad.

Los pacientes incluidos en los estudios ARIES 1 y 2 fueron elegibles para entrar en una fase abierta de extensión a largo plazo, el estudio ARIES-E ($n=383$). La exposición media combinada fue aproximadamente 145 ± 80 semanas, y la exposición máxima fue aproximadamente 295 semanas. Los puntos finales primarios de este estudio en curso fueron la incidencia y severidad de eventos adversos asociados con la exposición prolongada a ambrisentan, incluyendo pruebas de función hepática (PFH) en suero. Los hallazgos de seguridad observados en este estudio de exposición a largo plazo a ambrisentan fueron generalmente consistentes con los observados en los estudios controlados con placebo de 12 semanas.

La probabilidad de supervivencia observada para los sujetos que recibieron ambrisentan (grupo de dosis combinada de ambrisentan) a 1, 2 y 3 años fue 93%, 85% y 79% respectivamente.

En un estudio 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 incluidos presentó niveles séricos de ALT $> 3xULN$ (límite superior normal) que requirieran una interrupción permanente del tratamiento. El cincuenta por ciento de pacientes había aumentado de 5 mg a 10 mg de ambrisentan durante este tiempo.

La incidencia acumulada de anomalías en las aminotransferasas séricas $> 3xULN$ 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. En el estudio abierto a largo plazo ARIES E, el riesgo a los 2 años de desarrollar un aumento de los niveles séricos de aminotransferasas $> 3xULN$ en pacientes tratados con ambrisentan fue 3,9%.

Otra información clínica

En un estudio Fase 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 el tratamiento con ambrisentan se han notificado disminuciones en las presiones arteriales sistólica y diastólica. En estudios clínicos controlados con placebo de 12 semanas de

duración, la reducción media de las presiones arteriales sistólicas y diastólicas desde los valores basales hasta el final del tratamiento fueron 3 mmHg y 4,2 mmHg respectivamente. Las disminuciones medias de las presiones arteriales sistólica y diastólica continuaron hasta los 4 años de tratamiento con ambrisentan en el ensayo ARIES E abierto a largo plazo.

Durante un estudio de interacción fármaco-fármaco en voluntarios sanos, no se observaron efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de ambrisentan ni de sildenafil, y la combinación fue bien tolerada. El número de pacientes que recibieron ambrisentan y sildenafil de forma concomitante durante los estudios ARIES-E y AMB222 fue 22 pacientes (5,7%) y 17 pacientes (47%), respectivamente. En estos pacientes no se identificaron aspectos de seguridad adicionales.

Fibrosis Pulmonar Idiopática

Un estudio realizado en 492 pacientes (ambrisentan N=329, placebo N=163) con fibrosis pulmonar idiopática (FPI), 11% de los cuales tenían hipertensión pulmonar secundaria (grupo 3 OMS), debió ser concluido tempranamente cuando se determinó que el punto final primario no fue alcanzado (estudio ARTEMIS-IPF).

En el grupo de ambrisentan se observaron noventa eventos (27%) de progresión de FPI (incluyendo las hospitalizaciones por causas respiratorias) o muerte, comparado con 28 eventos (17%) en el grupo placebo.

Por lo tanto, ambrisentan está contraindicado para pacientes con FPI con o sin hipertensión pulmonar secundaria (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Ambrisentan se absorbe rápidamente en humanos. Después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) de ambrisentan se alcanzan normalmente alrededor de 1,5 horas después de la dosis, tanto en condiciones de ayuno como con alimentos. La $C_{máx}$ y el área bajo la curva de concentración-tiempo plasmática (ABC) 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 $C_{máx}$ mientras que el ABC permaneció inalterado. Esta disminución en el pico de concentración no es clínicamente significativa, y por tanto ambrisentan puede ser tomado con o sin alimentos.

Distribución

Ambrisentan presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas. La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* de ambrisentan fue, en promedio, 98,8% e independiente de la concentración en el rango de 0,2 – 20 microgramos/ml. Ambrisentan se fija principalmente a la albúmina (96,5%) y en menor grado a la alfa₁-glicoproteína ácida.

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

Metabolismo

Ambrisentan es un ARE de tipo no sulfonamida, perteneciente a la clase ácido propanoico. Ambrisentan es glucuronizado por varias isoenzimas UGT (UGT1A9S, UGT2B7S y UGT1A3S) para formar glucurónido de ambrisentan (13%). Ambrisentan también sufre metabolismo oxidativo principalmente por el CYP3A4 y en menor grado por el CYP3A5 y el CYP2C19 generando 4-hidroximetil ambrisentan (21%), que es posteriormente glucuronizado a 4-hidroximetil ambrisentan glucurónido (5%). La afinidad del 4-hidroximetil ambrisentan por el receptor de endotelina humano es 65 veces menor que la de ambrisentan. Por lo tanto, a 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 de 300 μ M, produce una inhibición de menos del 50% sobre UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (hasta el 30%), o sobre las isoenzimas 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 del citocromo P450 (hasta el 25%). Ambrisentan, *in vitro*, y a concentraciones clínicamente relevantes, no tiene efecto

433

inhibidor sobre los transportadores humanos, incluyendo Pgp, CRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 y NTCP. Además, ambrisentan en hepatocitos de ratas, no indujo la expresión de las proteínas MRP2, Pgp o BSEP. Teniendo en cuenta los datos *in vitro*, no es de esperar que ambrisentan a concentraciones clínicamente relevantes (C_{max} en plasma de hasta 3,2 μM), tenga efecto sobre UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, o sobre las isoenzimas 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 del citocromo P450, o sobre transportadores de la vía BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3, o NTCP.

34

Los efectos de ambrisentan en estado estacionario (10 mg una vez al día) sobre las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de una dosis única de warfarina (25 mg), medidos como TP e INR, se investigaron en 20 voluntarios sanos. Ambrisentan no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas de warfarina. De igual modo, la administración conjunta con warfarina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de ambrisentan (Ver **Interacciones**).

Los efectos de administrar sildenafil durante 7 días (20 mg tres veces al día) sobre la farmacocinética de una dosis única de ambrisentan, y los efectos de administrar ambrisentan durante 7 días (10 mg una vez al día) en la farmacocinética de una dosis única de sildenafil, fueron investigados en 19 voluntarios sanos. Con la excepción de un aumento del 13% en la C_{max} 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_{max} de sildenafil no se considera clínicamente relevante (Ver **Interacciones**).

Los efectos de los niveles de ambrisentan en estado estacionario (10 mg una vez al día) sobre la farmacocinética de una dosis única de tadalafil, así como los efectos de los niveles de tadalafil en estado estacionario (40 mg una vez al día) sobre la farmacocinética de una dosis única de ambrisentan fueron estudiados en 23 voluntarios sanos. Ambrisentan no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de tadalafil. Asimismo, la coadministración con tadalafil no afectó a la farmacocinética de ambrisentan (Ver **Interacciones**).

Los efectos de la administración repetida de ketoconazol (400 mg una vez al día) en las propiedades farmacocinéticas de una dosis única de 10 mg de ambrisentan fueron investigados en 16 voluntarios sanos. Las exposiciones de ambrisentan medidas como $ABC_{(0-12)}$ y C_{max} 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 dosis repetidas de ciclosporina A (100-150 mg dos veces al día) sobre el estado estacionario farmacocinético de ambrisentan (5 mg una vez al día) y los efectos de dosis repetidas de ambrisentan (5 mg una vez al día) sobre la farmacocinética de ciclosporina A en estado estacionario (100-150 mg dos veces al día) fueron estudiados en voluntarios sanos. La C_{max} y el $ABC_{(0-12)}$ de ambrisentan se incrementaron (48% y 121%, respectivamente) en presencia de dosis múltiples de ciclosporina A. Basado en estos cambios, la dosis de ambrisentan debe ser limitada a 5 mg una vez al día cuando se administra concomitantemente con ciclosporina A (Ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Sin embargo, dosis múltiples de ambrisentan no tuvieron efecto clínico relevante sobre la exposición a ciclosporina A por lo que no está justificado el ajuste de dosis de ciclosporina A.

Los efectos de dosis únicas y repetidas de rifampicina (600 mg una vez al día) sobre el estado estacionario farmacocinético de ambrisentan (10 mg una vez al día) fueron estudiados en voluntarios sanos. Luego de las dosis iniciales de rifampicina, fue observado un incremento transitorio en el $ABC_{(0-12)}$ de ambrisentan (121% y 116%) luego de la primer 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 e Interacciones**).

Los efectos de la administración repetida de ambrisentan (10 mg) sobre la farmacocinética de una dosis única de digoxina fueron estudiados en 15 voluntarios sanos. La administración de dosis múltiples de ambrisentan produjo leves aumentos en el ABC_{0-12} , en las concentraciones mínimas, y un aumento del 29% en la C_{max} de digoxina. El aumento en la exposición a digoxina observada tras la administración de ambrisentan en dosis múltiples no se consideró clínicamente

CC BY-NC-SA

relevante, y por lo tanto no es necesario realizar un ajuste de dosis de ~~44~~ (ver **Interacciones**). 449 3r

Los efectos de la administración de ambrisentan durante 12 días (10 mg una vez al día) sobre la farmacocinética de una dosis única de anticonceptivo oral que contenía etinilestradiol (35 µg) y noretindrona (1 mg) fueron estudiados en un grupo de mujeres voluntarias sanas. La $C_{m\acute{a}x}$ y el $ABC_{(0-\infty)}$ disminuyeron ligeramente para el etinilestradiol (8% y 4% respectivamente) y aumentaron ligeramente para la noretindrona (13% y 14% respectivamente). Estos cambios en la exposición a etinilestradiol o noretindrona fueron leves y es poco probable que sean clínicamente relevantes (ver **Interacciones**).

Eliminación

Ambrisentan y sus metabolitos son eliminados principalmente por vía biliar tras sufrir metabolismo hepático y/o extra-hepático. 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 en función del género ni de la edad (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

Las principales rutas de metabolización de ambrisentan son la glucuronidación y la oxidación con la subsiguiente eliminación biliar, por lo tanto cabe esperar que la insuficiencia hepática aumente la exposición ($C_{m\acute{a}x}$ y ABC) a ambrisentan. En un análisis farmacocinético poblacional, el clearance luego de una administración oral disminuyó como consecuencia de los crecientes niveles de bilirrubina. Sin embargo, la magnitud del efecto de la bilirrubina es moderada (comparado con un paciente típico, con una bilirrubina de 0,6 mg/dl, un paciente con una bilirrubina elevada de 4,5 mg/dl tendría aproximadamente un 30% menos de clearance luego de una administración oral de ambrisentan). No se ha estudiado la farmacocinética 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 (>3xULN) (Ver **CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

La dosis recomendada de **Volibris** es de un comprimido de 5 mg por vía oral una vez al día. En pacientes con síntomas clase III, se ha observado que 10 mg de ambrisentan aportan 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 10 mg de ambrisentan para obtener una eficacia óptima. Se debe confirmar que la dosis de 5 mg es bien tolerada, antes de considerar un aumento de la dosis a 10 mg de ambrisentan (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES 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.

44

Cuando se administra concomitantemente con ciclosporina A, la dosis de ambrisentan debe ser limitada a 5 mg una vez al día y el paciente debe ser cuidadosamente monitoreado (Ver **Interacciones y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas**).

Pacientes de edad avanzada

No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes mayores de 65 años (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas**).

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas**). Existe experiencia limitada con ambrisentan en individuos con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 ml/min); se deberá 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 (con o sin cirrosis). Debido a que las principales rutas metabólicas de ambrisentan son la glucuronidación y oxidación con posterior eliminación biliar, cabría esperar que la insuficiencia hepática incremente la exposición ($C_{m\acute{a}x}$ y ABC) 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 (más de 3 veces el límite superior normal (>3xULN); Ver **CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ambrisentan en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos y se recomienda tragarlos enteros.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo, a la soja o a alguno de los excipientes (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Embarazo (Ver **Embarazo y Lactancia**).

Mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo confiable (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y Embarazo y Lactancia**).

Lactancia (Ver **Embarazo y Lactancia**).

Insuficiencia hepática grave (con o sin cirrosis) (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Valores basales de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) >3xULN (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) con o sin hipertensión pulmonar secundaria. (Ver **Propiedades farmacodinámicas**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Ambrisentan no se ha estudiado en un número suficiente de pacientes que permita establecer el balance riesgo/beneficio 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).

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, daño hepático y elevaciones de las enzimas hepáticas potencialmente relacionadas con el tratamiento con ambrisentan (Ver **Propiedades farmacodinámicas**)

Por lo tanto, se deben evaluar los niveles de aminotransferasas hepáticas (ALT y AST) antes de iniciar el tratamiento con ambrisentan, no debiéndose iniciar el tratamiento en pacientes con valores basales de ALT y/o AST $>3xULN$ (ver **CONTRAINDICACIONES**). 37

Se recomienda controlar a los pacientes para detectar signos de daño hepático y hacer 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 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 en el hematocrito

La mayor parte de estas disminuciones fueron detectadas durante las primeras 4 semanas de tratamiento, estabilizándose generalmente los niveles de hemoglobina pasado este periodo. 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 pivotaes abiertos en fase 3. En el periodo posterior a su comercialización, se han notificado casos de anemia que requirieron transfusiones de glóbulos sanguíneos (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

No se recomienda iniciar el tratamiento con ambrisentan en pacientes con anemia clínicamente significativa. Se recomienda medir los niveles de hemoglobina y/o hematocrito durante el tratamiento con ambrisentan, por ejemplo al 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 **Volibris**.

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 estudios clínicos con ambrisentan fueron de gravedad entre leve y moderada, aunque observándose aparentemente con mayor frecuencia y severidad en pacientes ≥ 65 años. El edema periférico fue notificado más frecuentemente con ambrisentan 10 mg (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Se han notificado algunos casos post-comercialización 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 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 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 **Volibris** no debe ser iniciado en mujeres en edad fértil, a menos que el resultado de la prueba de embarazo previa al tratamiento sea negativo y se utilicen medidas anticonceptivas confiables. 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 y Embarazo y Lactancia**).

Enfermedad Pulmonar Venoso-Oclusiva

Se han notificado casos de edema pulmonar con medicamentos vasodilatadores, como AREs, cuando se utilizan 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.

Uso concomitante con otros medicamentos

Los pacientes tratados con ambrisentan deben ser estrechamente vigilados al comenzar el tratamiento con rifampicina (Ver **Interacciones y Propiedades farmacocinéticas**).

38

Excipientes

Los comprimidos de **Volibris** contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Los comprimidos de **Volibris** contienen el colorante azoico 'rojo Allura AC aluminio Lake' (E129), que puede causar reacciones alérgicas.

Los comprimidos de **Volibris** contienen lecitina derivada de soja. Si un paciente fuera hipersensible a la soja, no debe utilizarse ambrisentan (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

Interacciones

En estudios preclínicos *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 co-administración 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 co-administra con ciclosporina A (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Dosis múltiples de ambrisentan no tuvieron efecto en la exposición a ciclosporina A, por lo que no está justificado el ajuste de dosis de ciclosporina A.

Rifampicina

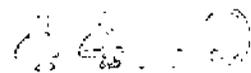
La administración conjunta de rifampicina (un inhibidor de la bomba transportadora de aniones orgánicos [OATP], un potente inductor de CYP3A y 2C19, y un inductor de P-gp y uridina difosfato glucuronosiltransferasas [UGTs]) se asoció con un aumento transitorio (aproximadamente 2 veces) en la exposición 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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas**).

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. prostanoideos e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo V) no ha sido específicamente estudiada en ensayos clínicos controlados en pacientes con HAP (Ver **Propiedades farmacodinámicas**). Por consiguiente, se recomienda precaución en caso de co-administración.

Inhibidores de la fosfodiesterasa

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 la farmacocinética del inhibidor de la fosfodiesterasa ni de ambrisentan (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas**).



Anticonceptivos orales

En un estudio clínico realizado en voluntarios sanos, los niveles en estado estacionario alcanzados con ambrisentan 10 mg administrado una vez al día, no afectaron significativamente la farmacocinética de una dosis única de etinilestradiol y noretindrona, componentes de un anticonceptivo oral combinado (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas**). 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.

BR

Warfarina

En un estudio en voluntarios sanos, ambrisentan no tuvo efectos sobre la farmacocinética en estado estacionario, ni sobre la actividad anti-coagulante de la warfarina (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas**). La warfarina tampoco tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de ambrisentan. Además, la administración de ambrisentan no afectó de forma general a la dosis semanal de anticoagulantes tipo warfarina, al tiempo de protrombina (PT), ni al Índice Internacional Normalizado (IIN o INR).

Ketoconazol

La administración de ketoconazol (un potente inhibidor del CYP3A4) en estado estacionario no produjo un aumento clínicamente significativo en la exposición a ambrisentan (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas**).

Efecto de ambrisentan sobre los transportadores xenobióticos

Se ha observado que ambrisentan, *in vitro*, y a concentraciones clínicamente relevantes, no tiene efecto inhibitorio sobre los transportadores humanos, incluyendo la glicoproteína-P (Pgp), la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP), la proteína 2 relacionada con resistencia a múltiples fármacos (MRP2), la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1 y OATP1B3) y el polipéptido cotransportador del taurocolato dependiente de sodio (NTCP). Ambrisentan es un sustrato del eflujo mediado por Pgp. Estudios *in vitro* en hepatocitos de rata también mostraron que ambrisentan no induce la expresión de las proteínas Pgp, BSEP o MRP2.

La administración en estado estacionario de ambrisentan a voluntarios sanos no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de digoxina, un sustrato de la Pgp, administrada en dosis única (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas**).

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Debido al efecto farmacológico principal de clase de medicamentos, una dosis única elevada de ambrisentan (es decir una sobredosis) podría provocar un descenso en la presión arterial y por tanto tener el potencial para causar un cuadro de hipotensión y síntomas relacionados con la vasodilatación.

No se ha observado que ambrisentan inhiba el transportador de ácidos biliares, ni que provoque hepatotoxicidad sintomática.

Después de la administración crónica en roedores se ha apreciado inflamación y cambios en el epitelio de la cavidad nasal a exposiciones por debajo de los niveles terapéuticos en humanos. En perros, se observaron respuestas inflamatorias leves tras la administración prolongada de altas dosis de ambrisentan a exposiciones 20 veces superiores a las observadas en pacientes.

Se ha observado hiperplasia del hueso nasal de los cornetes etmoidales de la cavidad nasal en ratas tratadas con ambrisentan, a niveles de exposición 3 veces superiores al ABC 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 de 2 años en ratas y ratones.

Hubo un pequeño incremento en fibroadenomas mamarios, tumor benigno, en ratas macho solamente a la dosis más alta. La exposición sistémica a ambrisentan en ratas macho a esta dosis (basado en el ABC en estado estacionario) fue 6 veces mayor que la alcanzada con la

dosis clínica de 10 mg/día.

4429

40 -

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 ABC visto en humanos. En ratas macho, ambrisentan no tuvo efecto sobre la motilidad de los espermatozoides en todas las dosis ensayadas (hasta 300 mg/kg/día). Se observó una leve disminución (<10%) en el porcentaje de espermatozoides morfológicamente normales a 300 mg/kg/día, pero no a 100 mg/kg/día (> 9 veces la exposición clínica en 10 mg/día). Se desconoce el efecto de ambrisentan sobre la fecundidad 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 la tiroides y 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 eventos 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 ABC para la dosis máxima recomendada en humanos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

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 pre-tratamiento sea negativo y se utilicen medidas anticonceptivas fiables. Se recomienda hacer pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con ambrisentan.

Embarazo

Ambrisentan está contraindicado durante el embarazo (Ver **CONTRAINDICACIONES**). Estudios en animales han mostrado que ambrisentan es teratogénico. No hay experiencia en humanos. Las mujeres que reciben ambrisentan deben ser informadas del riesgo de daño fetal y del tratamiento alternativo a iniciar si se quedan embarazadas (Ver **CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**).

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 ambrisentan (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 **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**).

Aunque en el estudio ARIES-E 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 estudios clínicos la administración crónica de ambrisentan, no fue asociada con un cambio en los niveles plasmáticos de testosterona.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias:

Ciudad de Montevideo, Uruguay
Ciudad A. S. S. S. S. S.
CC-D.F.S. 117 A. 7. 13464
M. P. 13464
M. P. 13464

A1

La influencia de ambrisentan sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es leve a moderada. Al examinar a los pacientes su capacidad para realizar tareas que requieran atención, habilidad motora o cognitiva, se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de ambrisentan (como hipotensión, mareos, astenia, fatiga) (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). Los pacientes deben ser conscientes de cómo pueden verse afectados por ambrisentan antes de conducir o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de ambrisentan se ha evaluado en estudios clínicos con más de 483 pacientes con HAP (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacodinámicas**). A continuación se lista, por frecuencia y clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas del fármaco recogidas de los datos de un estudio clínico controlado con placebo de 12 semanas. Con una evaluación más prolongada en el tiempo 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 post-comercialización.

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas con ambrisentan fueron edema periférico, retención de líquidos y dolor de cabeza (incluyendo el dolor de cabeza sinusal, migraña). La dosis más alta (10 mg) se asoció con una mayor incidencia de estas reacciones adversas, y el edema periférico tendió a ser más severo en pacientes ≥ 65 años (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias se definen como: Muy comunes (≥ 1/10), comunes (≥ 1/100, <1/10), poco comunes (≥1/1.000, <1/100), raramente (≥1/10.000, <1/1.000) y muy raramente (<1/10.000) y desconocida (no puede ser estimada 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 pre-existentes y las características iniciales del paciente. Las categorías de frecuencia de las reacciones adversas, asignadas conforme a la experiencia obtenida en los estudios 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 severidad dentro de cada intervalo de frecuencia.

<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Anemia (disminución de hemoglobina, disminución de hematocrito) ¹	Frecuentes
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, erupción, prurito)	Poco frecuentes
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Cefalea (incluyendo cefalea sinusal, migraña) ²	Muy frecuentes
Mareo	Frecuentes ³
<i>Trastornos oculares</i>	
Visión borrosa, alteración visual	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos cardíacos</i>	
Fallo cardíaco ⁴	Frecuentes
Palpitación	Frecuentes
<i>Trastornos vasculares</i>	
Hipotensión	Frecuentes ³
Rubefacción	Frecuentes

[Handwritten signature and stamp]

Síncope	Poco frecuentes ³
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Epistaxis	Frecuentes ³
Disnea ⁵	Frecuentes ³
Congestión del tracto respiratorio superior (p. ej. nasal ⁶ , senos), sinusitis, nasofaringitis, rinitis	Frecuentes
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Dolor abdominal	Frecuentes
Estreñimiento	Frecuentes
Náuseas, vómitos, diarrea	Frecuentes ³
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Incremento de las transaminasas hepáticas	Frecuentes ³
Daño hepático (ver Advertencias y Precauciones) ⁷	Poco frecuentes ³
Hepatitis autoinmune (ver Advertencias y Precauciones) ⁷	Poco frecuentes ³
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Edema periférico, retención de fluidos ⁸	Muy frecuentes
Dolor/malestar torácico	Frecuentes
Astenia y fatiga	Frecuentes ³

¹ Consulte "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas"

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

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

⁴ La mayoría de los casos de fallo cardíaco notificados estaban asociados con la retención de fluidos. Datos derivados de la experiencia post-comercialización, frecuencias basadas en modelos estadísticos de datos de ensayos clínicos controlados con placebo.

⁵ Se han notificado casos de empeoramiento de la disnea de etiología poco clara poco después de iniciar el tratamiento con ambrisentan.

⁶ La incidencia de congestión nasal durante el tratamiento con ambrisentan estuvo relacionada con la dosis.

⁷ Se han notificado casos de hepatitis autoinmune, incluyendo casos de exacerbación de hepatitis autoinmune, y daño hepático, durante el tratamiento con ambrisentan.

⁸ El edema periférico se notificó con mayor frecuencia con 10 mg de ambrisentan. En ensayos clínicos el edema periférico se notificó más frecuentemente y tendió a ser más grave en pacientes ≥ 65 años (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Descenso de hemoglobina

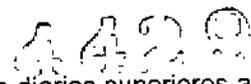
En el periodo posterior a la comercialización, se han notificado casos de anemia que requirieron transfusiones sanguíneas (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). La frecuencia del descenso en hemoglobina (anemia) fue mayor con 10 mg de ambrisentan. A lo largo de estudios clínicos en Fase 3 de 12 semanas 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 basal 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 basal y cayeron por debajo del límite de normalidad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación riesgo/beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a Dirección Médica GlaxoSmithKline Argentina S.A. - 4725-8900.

SOBREDOSIFICACIÓN

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudio A. Basso
 CO-DIRECTOR GENERAL
 ANOBERADA



43

No hay experiencia en pacientes con HAP tratados con ambrisentan a dosis diarias superiores a 10 mg. En voluntarios sanos, dosis únicas de 50 y 100 mg (de 5 a 10 veces la dosis máxima recomendada) se asociaron con cefaleas, rubefacción, mareo, náuseas y congestión nasal. Debido al mecanismo de acción, una sobredosis de ambrisentan podría potencialmente dar origen a un cuadro de hipotensión (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**). En el caso de hipotensión pronunciada, se puede necesitar soporte cardiovascular activo. No se encuentra disponible ningún antídoto específico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777 - Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura inferior a los 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 55.099.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: Patheon Inc., Canadá.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

EMA SmPC Noviembre 2014.

| Fecha de última revisión: .../.../... Disp. N°

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
CO-DIRECTORIA TÉCNICA
A: ODEMNADA

4429

44

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

VOLIBRIS
AMBRISENTAN 5 mg – 10 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. (Ver "Contenido del prospecto –punto 4").

Contenido del prospecto:

1. Qué es **Volibris** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar **Volibris**
3. Cómo tomar **Volibris**
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **Volibris**
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Volibris y para qué se utiliza

Volibris contiene la sustancia activa ambrisentan. Pertenece a un grupo de medicamentos llamados otros antihipertensivos (usados para tratar la presión arterial alta).

Está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en adultos. 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.

Volibris 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. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Volibris

No tome Volibris

- si es **alérgico** a ambrisentan, a la soja o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (Ver "Contenido del prospecto –punto 6").
- si **está embarazada**, si está **planeando quedarse embarazada**, o si **puede quedarse embarazada** porque no está utilizando un método fiable de control de la natalidad (anticonceptivo). Por favor lea la información "Embarazo".
- si está **dando el pecho** lea la información bajo el epígrafe "Lactancia materna".
- si padece **una enfermedad hepática**. Consulte con su médico, quien decidirá si este medicamento es o no adecuado para usted.
- si tiene **fibrosis de los pulmones**, de causa desconocida (fibrosis pulmonar idiopática).

Glabos...
Cecilia A. S...
CO-DIRECTORA TECNICA...
APOYO...

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar este medicamento si tiene:

- problemas hepáticos
- anemia (reducción del número de glóbulos rojos)
- hinchazón de las manos, tobillos o pies causadas por una retención de líquido (*edema periférico*)
- enfermedad pulmonar donde las venas en los pulmones están bloqueados (*enfermedad venooclusiva pulmonar*).

→ **Su médico decidirá si Volibris es o no adecuado para usted.**

Necesitará hacerse análisis de sangre de forma regular antes de empezar a tomar **Volibris**, y periódicamente mientras lo esté tomando, su médico le realizará análisis de sangre para verificar:

- si tiene anemia
- si su hígado funciona correctamente.

→ Es importante que usted se haga estos análisis de sangre de forma regular mientras tome **Volibris**.

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

- pérdida de apetito
- malestar (náuseas)
- vómitos
- temperatura elevada (fiebre)
- dolor de estómago (abdomen)
- coloración amarillenta de la piel o de los ojos (ictericia)
- oscurecimiento de la orina
- picor de la piel.

Si nota alguna de estas circunstancias:

→ **Informe a su médico inmediatamente.**

Niños y adolescentes

Volibris no está recomendado para los niños y adolescentes menores de años 18 años, ya que se desconoce la seguridad y la eficacia en este grupo de edad.

Toma de Volibris con otros medicamentos

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

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

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

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

→ **Informe a su médico** si usted está tomando este medicamento.

Gloria A. S. [illegible]
 CO DIRECTORA TEL: [illegible] 43464
 AFODEBADA

Embarazo

Volibris puede dañar al feto concebido antes, durante o poco después del tratamiento.

→ **Si existe posibilidad de que se pueda quedar embarazada, use un método anticonceptivo fiable** mientras esté tomando **Volibris**. Consulte a su médico.

→ **No tome Volibris si usted está embarazada o planea quedarse embarazada.**

→ **Si se queda embarazada o piensa que pueda estar embarazada** mientras está tomando **Volibris**, 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 **Volibris** y periódicamente mientras esté tomando este medicamento. Se recomienda a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con **Volibris** comunicarse con la con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 4725-8900.

Lactancia

Se desconoce si ambrisentan pasa a la leche materna humana.

→ **No dé el pecho mientras esté tomando Volibris.** Consulte a su médico.

Se recomienda a las mujeres que estén en periodo de lactancia durante el tratamiento con **Volibris** comunicarse con la con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 4725-8900.

Fertilidad

Si es hombre y está tomando **Volibris**, es posible que este medicamento disminuya su cantidad de espermatozoides. Hable con su médico si tiene alguna pregunta o duda al respecto.

Conducción y uso de máquinas

Volibris puede causar efectos adversos como hipotensión arterial, mareos, cansancio (ver sección 4) que pueden afectar a su capacidad para conducir y usar máquinas. Los síntomas propios de su enfermedad también pueden hacer disminuir su capacidad para conducir o usar máquinas

→ **No conduzca ni use máquinas si no se encuentra bien.**

Volibris contiene lactosa, lecitina (soja) y rojo Allura AC aluminio Lake (E129)

Los comprimidos de **Volibris** contienen pequeñas cantidades de un azúcar llamado lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares:

→ **Consulte a su médico** antes de tomar **Volibris**.

Los comprimidos de **Volibris** contienen lecitina derivada de soja. Si es alérgico a la soja, no use este medicamento (Ver "Contenido del prospecto -punto 2" "no tome **Volibris**").

Los comprimidos de **Volibris** contienen un colorante azoico llamado rojo Allura AC aluminio Lake (E129), que puede causar reacciones alérgicas (Ver "Contenido del prospecto -punto 4").

3. Cómo tomar Volibris

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte nuevamente a su médico.

Cuánto Volibris 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 **Volibris**, una vez al día.

Cómo tomar Volibris

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 **Volibris** con o sin alimentos.

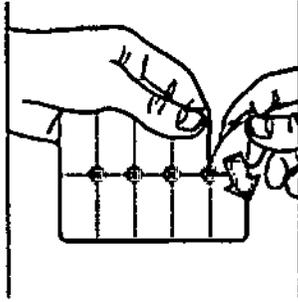
Cómo sacar el comprimido

Estos comprimidos vienen en un embalaje especial para prevenir que los niños los puedan sacar.

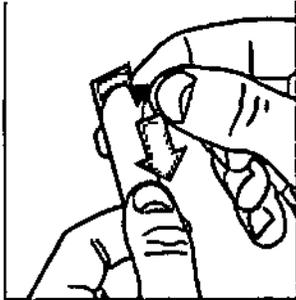
1. Separar un comprimido: rasgue por las líneas de corte para separar un "alvéolo" de la tira.

4429

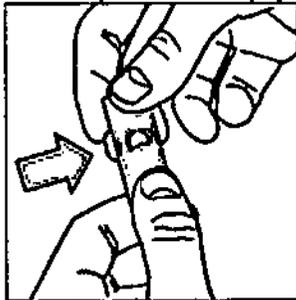
1.47



2. **Abrir la lámina exterior:** comenzando por la esquina señalizada, abra y separe la lámina a lo largo del alvéolo.



3. **Sacar el comprimido:** empuje suavemente por un lado el comprimido a través de la lámina.



Si toma más Volibris del que debe

Si toma demasiados comprimidos, puede ser más propenso a tener efectos adversos, como dolor de cabeza, sofocos, mareos, náuseas (malestar), o bajada de la presión arterial lo que pueden causar una leve sensación de mareo:

→ **Consulte a su médico** si toma más comprimidos de los prescritos.

Si olvidó tomar Volibris

Si olvida tomar una dosis de Volibris, tómela tan pronto como se acuerde y luego continúe como antes.

→ **No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.**

No deje de tomar Volibris sin el consejo de su médico

Volibris es un tratamiento que usted necesitará seguir tomando para controlar su HAP.

→ **No deje de tomar Volibris a no ser que su médico se lo indique.**

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

A) igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Condiciones a las que usted y su médico deben estar atentos:

Reacciones alérgicas

Se trata de un efecto adverso poco frecuente que puede afectar hasta 1 de cada 100 personas tratadas. Puede notar que aparece una erupción o picor e hinchazón (generalmente de la cara, labios, lengua o garganta), que puede causar dificultad para respirar o tragar.

Hinchazón (edema), especialmente de los tobillos y los pies

Este es un efecto adverso muy frecuente que puede afectar a más de 1 de cada 10 personas tratadas.

Insuficiencia cardíaca

Esto es debido a que el corazón no bombea suficiente sangre, causando dificultad para respirar, cansancio extremo e hinchazón en los tobillos y en las piernas. Este es un efecto adverso frecuente que puede afectar **hasta 1 de cada 10** personas tratadas.

Anemia (número reducido de glóbulos rojos)

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

Hipotensión (presión arterial baja)

Esto puede causar mareos. Este es un efecto adverso frecuente que puede afectar **hasta 1 de cada 10** personas tratadas.

→ **Informe a su médico inmediatamente** si sufre estos efectos o si suceden de repente después de tomar **Volibris**.

Es importante realizar análisis de sangre periódicos, para controlar si tiene anemia y que su hígado funciona correctamente. **Asegúrese de que también ha leído la información del "Contenido del prospecto –punto 2"** sobre "la necesidad de hacerse análisis de sangre de forma regular" y "los signos de que su hígado puede no estar funcionando adecuadamente".

Otros efectos adversos incluyen

Efectos adversos muy frecuentes:

dolor de cabeza.

Efectos adversos frecuentes:

resultados anormales en los análisis de sangre para la función hepática
empeoramiento de la dificultad para respirar poco después de empezar a tomar **Volibris**
rinorrea o nariz taponada, 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)
sensación de malestar (náuseas o vómitos)
mareos
diarrea
sensación de cansancio o debilidad
sangrado de nariz.

Efectos adversos poco frecuentes:

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

Efectos adversos de frecuencia no conocida:

Algunos pacientes pueden presentar el siguiente efecto adverso cuya frecuencia exacta es desconocida.

visión borrosa u otros cambios en la visión.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234".

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 4725-8900.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Volibris

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
C/ de la ...
CO-S ...

Mantener fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en el estuche. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar a una temperatura inferior a los 30°C.

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 ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

4429
AA

1. Contenido del envase e información adicional

Composición de Volibris

El principio activo es ambrisentan.

Cada comprimidos recubierto contiene 5 mg.

Los demás componentes son: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio y Opadry II rosa 85G94065.

Cada comprimidos recubierto contiene 10 mg.

Ambrisentan; Lactosa monohidrato; Celulosa microcristalina; Croscarmelosa sódica; Estearato de magnesio; Opadry II rojo 85G94101.

Aspecto del producto y contenido del envase

El comprimido de **Volibris** 5 mg comprimidos recubiertos es un comprimido rosa pálido.

El comprimido de **Volibris** 10 mg comprimidos recubiertos con película es un comprimido rosa oscuro.

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Elaborado por: Patheon Inc., Canadá.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 55.099.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

EMA SmPC Noviembre 2014.

Fecha de última revisión: .../.../... Disp. N°



~~GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scorsari
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 16464
APODERADA~~