



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN Nº **5 8 3 7**

BUENOS AIRES, **03 OCT 2012**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-015240-12-9 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 para la Especialidad Medicinal denominada VOLIBRIS / AMBRISANTAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 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.

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.

U.

Handwritten signature



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° **5837**

Que a fojas 369 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada VOLIBRIS / AMBRISANTAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 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 16 a 54.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3552/09 los prospectos autorizados por las fojas 16 a 28, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° **5 8 3 7**

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 rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015240-12-9


Dr. OTTO A. JORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

js

5 8 3 7







"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**5.837**..... 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 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.	Anexo de Disposición N° 2789/10.-	Prospectos de fs. 16 a 54, corresponde desglosar de fs. 16 a 28.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Autorización N° 55.099 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días.....,del mes de.....**03 OCT. 2012**...

Expediente N° 1-0047-0000-015240-12-9

DISPOSICIÓN N°


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js

5837

5 8 3 7



PROYECTO DE PROSPECTO

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:

Otros antihipertensivos (código ATC: C02KX02).

INDICACIONES:

Volibris está indicado para el tratamiento de pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) clasificados como clase funcional II y III de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para mejorar su capacidad para realizar ejercicio (Ver **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 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.
- Dada la selectividad de ambrisentan por el receptor ET_A sobre el receptor ET_B, se espera que conserve la producción mediada por el receptor ET_B de los vasodilatadores óxido nítrico y prostaciclina.

Eficacia

Tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar

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 **Volibris 5 mg** y 10 mg con placebo. ARIES-2 incluyó 192 pacientes y comparó **Volibris 2,5 mg** y 5 mg con placebo. En ambos estudios, **Volibris** 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).

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GERRALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

5837



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

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.

En el estudio ARIES-2, la administración de **Volibris** (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 **Volibris** produjo una mejoría estadísticamente significativa en la Escala de Disnea de Borg (BDI) en la semana 12 (BDI corregido por placebo de $-1,1$ (IC 95%: $-1,8$ a $-0,4$; $p=0,019$; grupo de dosis combinadas)).

Datos a largo plazo

Los pacientes reclutados en los estudios ARIES 1 y 2 fueron elegibles para entrar en una fase abierta de extensión a largo plazo, el estudio ARIES-E ($n=383$).

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

En un estudio abierto (AMB222) se administró **Volibris** 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 un promedio de 53 semanas de tratamiento con **Volibris**, ninguno de los pacientes reclutados presentó niveles séricos de ALT $> 3 \times \text{ULN}$ que requirieran una interrupción permanente del tratamiento. El cincuenta por ciento de pacientes había aumentado de 5 mg a 10 mg de **Volibris** durante este tiempo.

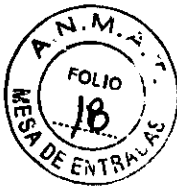
La incidencia acumulada de anomalías en las aminotransferasas séricas $> 3 \times \text{ULN}$ (límite superior normal) en todos los estudios Fase 2 y 3 (incluyendo sus correspondientes fases abiertas de extensión) fue de 17 en 483 sujetos para una duración media de exposición de 79,5 semanas. Esto equivale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

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 **Volibris** 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.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARRALDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

5837



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 **Volibris** 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.

Ausencia de beneficio y hospitalizaciones incrementadas en Fibrosis Pulmonar Idiopática

Un estudio de 492 pacientes (ambrisentan N=329, placebo N=163) con fibrosis pulmonar idiopática (FPI), 11% de los cuales tenían hipertensión pulmonar secundaria (grupo 3 OMS), fue llevado a cabo pero fue terminado temprano cuando se determinó que no pudo alcanzarse el criterio de eficacia primario.

En este estudio, los pacientes fueron randomizados a ambrisentan o placebo en una relación 2:1. Noventa eventos (27%) de progresión FPI (incluyendo hospitalizaciones respiratorias) o muertes se observaron en el grupo ambrisentan comparado con 28 eventos (17%) en el grupo placebo.

La evaluación del criterio primario compuesto indicó que hubo altas tasas de hospitalizaciones respiratorias, eventos de mortalidad, y disminuciones en la función respiratoria en el grupo ambrisentan versus placebo.

Por lo tanto, ambrisentan está contraindicado para pacientes con FPI con o sin hipertensión pulmonar secundaria.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Ambrisentan se absorbe rápidamente en humanos. Después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) de ambrisentan se alcanzan normalmente alrededor de 1,5 horas después de la dosis, tanto en condiciones de ayuno como con alimentos. La $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 un glucurónido de ambrisentan (13%). Ambrisentan también sufre metabolismo oxidativo principalmente por el CYP3A4 y en menor grado por el CYP3A5 y el CYP2C19 para formar 4-hidroximetil ambrisentan (21%), que es posteriormente glucuronizado para dar el 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, para las concentraciones plasmáticas observadas (aproximadamente el 4% se corresponde con

4

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAJA GARRALDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15468

5837



ambrisentan inalterado), no se espera que el 4-hidroximetil ambrisentan contribuya a la actividad farmacológica de ambrisentan.

Datos *in vitro* han mostrado que, a concentraciones terapéuticas, ambrisentan no inhibe UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ni las isoenzimas 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 del citocromo P450. Estudios *in vitro* adicionales mostraron que ambrisentan no inhibe el NTCP, la OATP ni la BSEP. Además, ambrisentan no induce la MRP2, la Pgp ni la BSEP.

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 el estado estacionario farmacocinético de ciclosporina A (100-150 mg dos veces al día) fueron estudiados en voluntarios sanos. La $C_{\text{máx}}$ y el $ABC_{(0-7)}$ 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 **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Sin embargo, dosis múltiples de ambrisentan no tuvieron efecto clínico relevante sobre la exposición a ciclosporina A y no se requiere un ajuste de dosis de ciclosporina A.

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 y RIN, se investigaron en 20 voluntarios sanos. Ambrisentan no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de warfarina. De igual modo, la administración conjunta con warfarina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de ambrisentan (ver **Interacciones**).

Los efectos de administrar sildenafil durante 7 días (20 mg tres veces al día) sobre las propiedades farmacocinéticas de una dosis única de ambrisentan, y los efectos de administrar ambrisentan durante 7 días (10 mg una vez al día) en las propiedades farmacocinéticas de una dosis única de sildenafil, fueron investigados en 19 voluntarios sanos. Con la excepción de un aumento del 13% en la $C_{\text{máx}}$ de sildenafil, tras la administración conjunta de ambrisentan, no hubo ningún otro cambio en los parámetros farmacocinéticos de sildenafil, N-desmetil sildenafil y ambrisentan. Este leve incremento en la $C_{\text{máx}}$ 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 $ABC_{(0-\text{inf})}$ y $C_{\text{máx}}$ se incrementaron en un 35% y un 20%, respectivamente. Es improbable que este cambio en la exposición tenga alguna relevancia clínica y por lo tanto ambrisentan puede ser administrado junto con ketoconazol. Basado en los resultados de este estudio, no se requiere un ajuste de dosis de ambrisentan cuando se administra concomitantemente con inhibidores CYP3A.

Los efectos de dosis agudas 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 $ABC_{(0-7)}$ de ambrisentan (87% y 79% luego de la primer y segunda dosis de rifampicina, respectivamente). Sin embargo, no hubo efecto clínico relevante sobre la exposición a ambrisentan el día 7, seguido de la administración de dosis múltiples de rifampicina. No se requiere un ajuste de dosis de ambrisentan cuando se administra concomitantemente con rifampicina.

Los efectos de la administración repetida de ambrisentan (10 mg) sobre las propiedades farmacocinéticas de una dosis única de digoxina fueron estudiados en 15 voluntarios sanos. La

h

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAÑA GARRALDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

5837



administración de dosis múltiples de ambrisentan produjo leves aumentos en el ABC_{0-last} , en las concentraciones mínimas, y un aumento del 29% en la $C_{m\acute{a}x}$ de digoxina. El aumento en la exposición a digoxina observada tras la administración de ambrisentan en dosis múltiples no se consideró clínicamente relevante, y por lo tanto no es necesario realizar un ajuste de dosis de digoxina (ver **Interacciones**).

Los efectos de la administración de ambrisentan durante 12 días (10 mg una vez al día) sobre la farmacocinética de una dosis única de un anticonceptivo oral que contenía etinilestradiol (35 μ g) 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 pequeños 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 ni 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 en la bilis, 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 han estudiado las propiedades farmacocinéticas de ambrisentan en pacientes con insuficiencia hepática grave (con o sin cirrosis). Por lo tanto, el tratamiento con **Volibris** 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. La dosis recomendada de **Volibris** es de un comprimido de 5 mg por vía oral una vez al día. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos y se recomienda tragarlos enteros.

5

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARRALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

En pacientes con síntomas clase III, se ha observado que **Volibris** 10 mg aporta una eficacia adicional; sin embargo, también se ha observado un aumento en los casos de edema periférico. Los pacientes con HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo pueden requerir **Volibris** 10 mg para obtener una eficacia óptima. Para aquellos pacientes en los que la dosis de 5 mg sea bien tolerada, se puede considerar un aumento de la dosis hasta 10 mg (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS**).

Los escasos datos disponibles sugieren que la interrupción brusca del tratamiento con **Volibris** no está asociada con un empeoramiento rebote de la HAP.

Uso con ciclosporina A

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

Niños y adolescentes

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

Pacientes de edad avanzada

No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes mayores de 65 años (Ver **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 **Volibris** en individuos con insuficiencia renal grave (<30 ml/min); iniciar cuidadosamente el tratamiento en este subgrupo, y prestar especial cuidado si la dosis se incrementa hasta los 10 mg de **Volibris**.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado el efecto de **Volibris** en pacientes con insuficiencia hepática grave (con o sin cirrosis). Debido a que las principales rutas metabólicas de ambrisentan son la glucuronidación y oxidación con posterior eliminación por vía biliar, cabría esperar que la insuficiencia hepática produjera un aumento de la exposición (C_{max} y ABC) a ambrisentan. Por lo tanto, no se debe iniciar el tratamiento con **Volibris** 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**).

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 **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

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

Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) con o sin hipertensión pulmonar secundaria.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAVA GARRALDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

Volibris 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 **Volibris** 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).

Insuficiencia hepática

Se han observado elevaciones de las enzimas hepáticas con antagonistas de los receptores de endotelina (AREs) (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacodinámicas**). Por lo tanto, la función hepática debe ser evaluada antes del inicio del tratamiento con ambrisentan. Si las aminotransferasas (ALT y AST) son mayores que tres veces el ULN, no se recomienda el inicio de tratamiento con ambrisentan.

Adicionalmente, se recomienda controlar mensualmente los niveles de las aminotransferasas. Si los pacientes desarrollan un incremento clínicamente significativo de las aminotransferasas, o si el incremento de las aminotransferasas va acompañado de signos o síntomas de daño hepático (p. ej.: Ictericia), se debe interrumpir el tratamiento con **Volibris**.

En aquellos pacientes que no presenten síntomas clínicos de daño hepático o de ictericia, se puede considerar el reinicio del tratamiento con **Volibris**, una vez se hayan resuelto las anomalías en los valores de enzimas hepáticas. Se recomienda el consejo de un hepatólogo.

Daño hepático y hepatitis autoinmune son de ocurrencia conocida en pacientes con HAP y autoanticuerpos son frecuentemente encontrados en HAPI. Se han reportado casos consistentes con hepatitis autoinmune, incluyendo una posible exacerbación de una hepatitis autoinmune subyacente, y daño hepático con el tratamiento con ambrisentan, aunque la contribución de ambrisentan en estos eventos es poco clara.

Por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados por signos de daño hepático y debe tenerse precaución cuando ambrisentan es usado solo o concomitantemente con otros medicamentos que se conoce están asociados con daño hepático dado que se desconoce el efecto aditivo de ambrisentan con estos medicamentos. El manejo de la hepatitis autoinmune en pacientes con HPA debe optimizarse previo al inicio del tratamiento con ambrisentan y durante el mismo. Debe discontinuarse el tratamiento con ambrisentan si los pacientes desarrollan signos o síntomas de hepatitis, o sufren una exacerbación de una hepatitis inmune preexistente.

Concentración de hemoglobina

El uso de antagonistas de los receptores de endotelina (AREs), incluido **Volibris**, se ha asociado con una reducción en la concentración de hemoglobina y hematocrito (Ver **REACCIONES ADVERSAS**), y ha habido casos donde esto ha resultado en anemia, requiriendo transfusiones a veces. La mayor parte de estas disminuciones fueron detectadas durante las primeras 4 semanas de tratamiento, que generalmente se estabilizaban pasado este período. La reducción promedio de hemoglobina desde el nivel basal hasta el final del tratamiento fue de 0,8 g/dl para pacientes tratados con **Volibris** en estudios controlados con placebo de 12 semanas de duración. La media de los descensos desde el nivel basal (en un rango entre 0,9 y 1,2 g/dl) en las concentraciones de hemoglobina persistieron durante hasta 4 años de tratamiento con ambrisentan en el largo plazo de estudios clínicos pivotaes abiertos de fase 3.

No se recomienda iniciar el tratamiento con **Volibris** en pacientes con anemia clínicamente significativa. Se recomienda medir los niveles de hemoglobina y/o hematocrito durante el tratamiento con **Volibris**, por ejemplo en 1 mes, 3 meses y después periódicamente, de acuerdo con la práctica clínica. Si se observa una disminución en la hemoglobina o hematocrito clínicamente relevante, y se han descartado otras posibles causas, se debe considerar la reducción de dosis o la interrupción del tratamiento con **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

5837



clínicos con ambrisentan fueron de gravedad entre leve y moderada, aunque parece que ocurre con mayor frecuencia e intensidad en pacientes ≥ 65 años. El edema periférico fue notificado más frecuentemente con ambrisentan 10 mg (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Se han notificado algunos casos 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 la insuficiencia cardíaca descompensada. Si los pacientes tienen sobrecarga de fluidos preexistente, se debe controlar clínicamente antes de comenzar el tratamiento con ambrisentan.

Si la retención de fluidos es clínicamente relevante durante el tratamiento con ambrisentan, con o sin aumento de peso asociado, se debe llevar a cabo una evaluación adicional para determinar la causa, que podría ser o bien ambrisentan o bien una insuficiencia cardíaca subyacente, y valorar la necesidad de iniciar un tratamiento específico o de interrumpir el tratamiento con ambrisentan.

Enfermedad Pulmonar Venó-Oclusiva

Si los pacientes desarrollan edema pulmonar agudo durante el inicio del tratamiento con agentes vasodilatadores como los antagonistas de los receptores de endotelina, la posibilidad de enfermedad pulmonar veno-oclusiva debe ser considerada.

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 **Volibris** (Ver **CONTRAINDICACIONES Y Embarazo y Lactancia**).

Excipientes:

Los comprimidos de **Volibris** contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp 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.

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.

La administración conjunta de ambrisentan con un inhibidor de la fosfodiesterasa, como sildenafil o tadalafil (ambos sustratos del CYP3A4) en voluntarios sanos, no afectó de manera significativa a la farmacocinética del inhibidor de la fosfodiesterasa ni de ambrisentan (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas**).

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

Se desconocen los efectos derivados de la administración conjunta de **Volibris** e inductores del CYP3A4 y 2C19.

En un estudio en voluntarios sanos, ambrisentan no tuvo efectos sobre la farmacocinética en estado estacionario, ni sobre la actividad anticoagulante de la warfarina (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas**). La warfarina tampoco tuvo efectos

5977



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).

El estado estacionario de la administración concomitante de **Volibris** y ciclosporina A (un inhibidor de la glicoproteína-P [P-gp] y polipéptido transportador orgánico aniónico [PTOA]) resultó en un incremento de 2 veces en la exposición a **Volibris** en voluntarios sanos, por lo tanto la dosis de **Volibris** debe ser limitada a 5 mg una vez al día cuando se administra concomitantemente con ciclosporina A (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). No se observó un efecto clínico relevante de **Volibris** sobre ciclosporina A (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas**).

La administración concomitante con rifampicina (un inhibidor de PTOA, un inductor fuerte de CYP3A y 2C19 y un inductor de P-gp y uridina-difosfo-glucuronosil transferasas [UGTs]) fue asociada con un incremento transitorio (aproximadamente 2 veces) en la exposición a **Volibris** a continuación de las dosis iniciales en voluntarios sanos. Sin embargo, para el día 7, la administración de rifampicina en estado estacionario no tuvo efecto clínico relevante sobre la exposición a **Volibris**. No se requiere ajuste de dosis de **Volibris** cuando se administra concomitantemente con rifampicina (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas**).

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 a 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.

La eficacia y seguridad de **Volibris** cuando se administra de forma conjunta con otros medicamentos para el tratamiento de la HAP (p. ej.: Prostanoides e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo V) no ha sido específicamente estudiada en estudios clínicos controlados (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacodinámicas**). Por consiguiente, se recomienda precaución en caso de administración conjunta.

Efecto de ambrisentan sobre los transportadores xenobióticos

En estudios *in vitro* se ha observado que ambrisentan no tiene efecto inhibitorio sobre el flujo de digoxina mediado por la glicoproteína-P (Pgp), y es un sustrato de baja afinidad del flujo mediado por la Pgp. Estudios adicionales *in vitro* en ratas y hepatocitos humanos mostraron que ambrisentan no inhibe el co-transportador de sodio-taurocolato (NTCP), la bomba transportadora de aniones orgánicos (OATP), la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), ni la proteína isomorfa-2 asociada a resistencia a multifármacos (MRP2). Estudios *in vitro* en hepatocitos de rata también mostraron que ambrisentan no induce la 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, 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.

Se ha apreciado inflamación y cambios en el epitelio de la cavidad nasal en roedores a exposiciones por debajo de los niveles terapéuticos en humanos. En perros, se observaron

7

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARRALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

5837



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 atrofia tubular testicular, que fue asociada ocasionalmente con aspermia, fue observada en los estudios de toxicidad con dosis orales repetidas y en estudios de fecundidad en ratas macho y en ratones sin margen de seguridad. Los cambios testiculares no fueron completamente reversibles durante los periodos 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. 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 aumento de la incidencia de arteria umbilical izquierda. Se sospecha que la teratogenicidad es un efecto de clase de los AREs.

La administración de ambrisentan en ratas hembra desde la última fase del embarazo hasta la lactancia causó acontecimientos adversos sobre la conducta de la madre, supervivencia reducida de las crías y deterioro de la capacidad reproductora de la descendencia (con observación de pequeños testículos en la necropsopía), a una exposición de 3 veces el ABC para la dosis máxima recomendada en humanos.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo

Volibris está contraindicado durante el embarazo (Ver **CONTRAINDICACIONES**). Estudios en animales han mostrado que ambrisentan es teratogénico. No hay experiencia en humanos.

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. Se recomienda hacer pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con **Volibris**.

Las mujeres que reciben **Volibris** deben ser informadas del riesgo de daño fetal y del tratamiento alternativo que deben 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 **Volibris** (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**). Se desconoce el efecto sobre la

fertilidad masculina en humanos. 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:

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

REACCIONES ADVERSAS:

Experiencia de los estudios clínicos

La seguridad de **Volibris** 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 larga en estudios no controlados (observación media de 79 semanas), el perfil de seguridad fue semejante al observado en estudios a corto plazo. Las frecuencias se definen como: Muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$, $<1/10$), poco comunes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), raramente ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$) y muy raramente ($<1/10.000$). Para las reacciones adversas relacionadas con la dosis, la categoría de frecuencia refleja la dosis más alta de **Volibris**. 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.

Trastornos cardíacos

Comunes: Palpitación.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Comunes: Anemia (disminución de hemoglobina, disminución de hematocrito).

Trastornos del sistema nervioso

Muy comunes: Cefalea (incluyendo cefalea sinusal, migraña)¹.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Comunes: Congestión del tracto respiratorio superior (p. ej. nasal², senos), sinusitis, nasofaringitis, rinitis.

Trastornos gastrointestinales

Comunes: Dolor abdominal, estreñimiento.

Trastornos vasculares

Comunes: Rubefacción.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy comunes: Edema periférico, retención de fluidos³.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco comunes: Reacciones de hipersensibilidad (p. ej. angioedema, erupción).

¹ La frecuencia de cefalea fue mayor con **Volibris** 10 mg.

² La incidencia de congestión nasal durante la terapia con **Volibris** estuvo relacionada con la dosis.

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

Alteraciones de laboratorio

Descenso de hemoglobina (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

La frecuencia del descenso de hemoglobina (anemia) fue mayor con **Volibris** 10 mg. A lo largo de estudios clínicos Fase III de 12 semanas de duración controlados con placebo, las concentraciones medias de hemoglobina disminuyeron en los grupos de pacientes tratados con **Volibris** y se detectaron en la semana 4 (descenso de 0,83 g/dl); los cambios medios de la situación inicial parecieron estabilizarse a lo largo de las 8 semanas siguientes. Un total de 17 pacientes (6,5%) en los grupos de tratamiento con **Volibris** tuvieron disminuciones de la hemoglobina $\geq 15\%$ de la situación inicial y cayeron por debajo del límite de normalidad.

Datos post-comercialización

Además de las reacciones adversas identificadas en los estudios clínicos, se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de **Volibris**. Las frecuencias se definieron como "no conocida" (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Anemia que requiere transfusión.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: Mareos.

Trastornos cardíacos

Insuficiencia cardíaca⁴.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disnea⁵.

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

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

Trastornos gastrointestinales

Náuseas, vómitos.

Trastornos hepatobiliares

Comunes: Transaminasas hepáticas incrementadas.

Frecuencia no conocida: Daño hepático, hepatitis autoinmune (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Durante el tratamiento con ambrisentan se reportaron casos de hepatitis autoinmune, incluyendo casos de exacerbación de hepatitis autoinmune, y daño hepático de etiología poco clara.

Trastornos generales

Frecuencia no conocida: Astenia, fatiga.

SOBREDOSIFICACIÓN:

No hay experiencia en pacientes con HAP tratados con **Volibris** 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.

5837



Debido al mecanismo de acción, una sobredosis de **Volibris** podría potencialmente dar origen a un cuadro de hipotensión (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Datos preclínicos sobre seguridad**). En el caso de hipotensión pronunciada, se puede necesitar soporte cardiovascular activo. No se encuentra disponible ningún antídoto específico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con 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 10 y 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.

PDS6.0 / PDS6.1 / PDS8.0 / PDS9.0 / PDS10.0 / PDS10.1

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



GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARRALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478