

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Volibris®
ambrisentana

APRESENTAÇÕES

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

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de Volibris® 5 mg contém:

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

Cada comprimido de Volibris® 10 mg contém:

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

*excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio e opadry (álcool polivinílico, talco, dióxido de titânio, macrogol, lecitina, vermelho FD&C nº40/ vermelho Allura)

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Volibris® está indicado no tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP) classes funcionais II e III (segundo a classificação funcional da OMS):

- Para aumentar a habilidade dos pacientes aos exercícios físicos. A eficácia de Volibris® foi demonstrada na hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) e na HAP associada com doença do tecido conjuntivo (HAP-DTC).
- Em combinação com tadalafila para reduzir o risco de falha clínica (como morte, hospitalização por HAP, progressão da doença e resposta clínica insatisfatória) e para aumentar a resposta clínica satisfatória e habilidade dos pacientes aos exercícios físicos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tratamento da hipertensão arterial pulmonar

Dois estudos de eficácia e segurança de fase III, randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo, multicêntricos, de 12 semanas, em 393 pacientes com HAP foram concluídos. Os dois estudos tiveram desenhos idênticos, com exceção das doses de ambrisentana e da região geográfica dos centros de investigação. As doses selecionadas para o primeiro estudo corresponderam a 5 e 10 mg por dia (192 indivíduos), enquanto o segundo estudo avaliou 2,5 e 5 mg por dia (202 indivíduos). O endpoint primário do estudo foi a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (TC6M). Além disso, tempo até o agravamento clínico, classe funcional da OMS, dispneia e Pesquisa de Saúde SF-36 foram avaliados para eficácia.^{1,2} Foi observado aumento na distância percorrida no TC6M quatro semanas após a introdução do tratamento com ambrisentana, com relação dose-resposta observada após 12 semanas de tratamento.^{1,2} Os resultados do AMB-321 demonstraram que 5 mg e 2,5 mg via oral (VO) 1x/d de ambrisentana melhoraram a distância percorrida no TC6M corrigida para placebo em 59,4 metros ($p < 0,001$) e 32,3 metros ($p = 0,022$), respectivamente.² Do mesmo modo, os resultados do AMB-320 demonstraram que 10 mg e 5 mg VO 1x/d de ambrisentana melhoraram a distância percorrida no TC6M corrigida para placebo em 51,4 metros ($p < 0,001$) e 30,6 metros ($p = 0,008$), respectivamente.¹

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

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

A análise primária da classe funcional da OMS utilizou uma variação de 7 pontos a partir da escala basal (+3, +2, +1, 0, -1, -2, -3). Alterações positivas (+1, +2 ou +3) indicavam deterioração na classe funcional da OMS, e alterações negativas (-1, -2 ou -3), melhora na classe funcional da OMS. Para a análise combinada, o grupo combinado de ambrisentana demonstrou melhora geral estatisticamente significativa na alteração a partir da classe funcional da OMS basal na Semana 12 em comparação ao placebo ($p = 0,009$). O efeito terapêutico positivo observado no grupo combinado de ambrisentana deveu-se, primariamente, à redução de cinco vezes na porcentagem de indivíduos que apresentaram deterioração de pelo menos uma classe OMS em comparação a placebo.³ Tendências semelhantes foram observadas nas análises individuais do AMB-320 ($p = 0,036$)¹ e do AMB-321 ($p = 0,117$)², mas não foram estatisticamente significativas de acordo com os procedimentos estatísticos pré-especificados.

Para a Pesquisa de Saúde SF-36, análise de medidas repetidas demonstrou que a melhora observada na escala de funcionamento físico no grupo combinado de ambrisentana foi significativamente maior que com placebo ($p = 0,003$). Foi observada melhora para cada um dos grupos de dosagem de ambrisentana

em comparação ao placebo. Contudo, uma relação dose-resposta não foi aparente. Também foram observadas melhoras no grupo combinado de ambrisentana em comparação ao placebo no resumo do componente físico geral e para as escalas individuais de papel físico, vitalidade e saúde geral.³ A alteração ajustada para placebo a partir do valor basal no índice de dispneia de Borg (IDB) correspondeu a -0,85 (IC 95%: -1,30 a -0,39, $p < 0,001$) para o grupo combinado de ambrisentana. Melhoras clinicamente relevantes no IDB também foram observadas na Semana 12 para cada grupo de dosagem de ambrisentana em comparação a placebo. Essas melhoras pareceram ser maiores para o grupo de 10 mg em comparação aos grupos de 2,5 e 5 mg.³ Reduções clinicamente relevantes a partir do valor basal no IDB foram observadas no grupo combinado de ambrisentana em comparação a placebo no AMB-3201 e AMB-321.² Essa melhora foi estatisticamente significativa no AMB-321 ($p = -1,1$; 0,019)². Devido ao procedimento pré-especificado de múltiplas comparações, essa melhora não foi considerada estatisticamente significativa no AMB-320, apesar de um pequeno valor de p ($p = -0,6$; 0,017).¹ Pacientes inscritos nos estudos de fase III foram elegíveis para um estudo de extensão. O acompanhamento de longo prazo dos indivíduos tratados com ambrisentana nos estudos controlados com placebo de fase III e em sua extensão aberta ($N = 383$) mostra que 93% (95% CI: 90,9 a 95,9) ainda estavam vivos após um ano (estimativa Kaplan-Meier) e, destes, 91% (287/314) dos que ainda estavam recebendo ambrisentana estavam recebendo esta em monoterapia. Após 2 anos, 85% (95% CI: 81,7 a 88,9) ainda estavam vivos (estimativa Kaplan-Meier) e 83% dos que continuavam recebendo ambrisentana estavam em monoterapia. Após 3 anos, 79% (95% CI: 75,2 a 83,4) ainda estavam vivos (estimativa Kaplan-Meier) e 79% dos que continuavam recebendo ambrisentana estavam recebendo monoterapia. As melhorias na linha de base no TC6M, classe funcional da OMS e IDB foram mantidas com o tratamento de longo prazo de até 3 anos na extensão dos estudos de Fase III.⁴

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

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

Ambrisentana em Associação com Tadalafil para o Tratamento de HAP

O efeito da terapia de associação de primeira linha com ambrisentana e tadalafil foi demonstrado em um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado por ativo que comparou a associação de ambrisentana e tadalafil com a monoterapia de ambrisentana ou tadalafil em pacientes com HAP de classe funcional II-III da OMS. O estudo incluiu 610 pacientes; 605 pacientes receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo e 500 cumpriram os critérios para a análise primária de eficácia⁴. Os pacientes foram randomizados na razão de 2: 1: 1 para 10 mg de ambrisentana + 40 mg de tadalafil, 10 mg de ambrisentana ou 40 mg de tadalafil uma vez ao dia. A ambrisentana foi iniciada a 5 mg por 8 semanas e o tadalafil a 20 mg por 4 semanas, e depois cada um foi escalonado, se tolerados⁴.

O desfecho primário do estudo foi o tempo até o primeiro evento de falha clínica conforme conferido por um comitê independente. Além disso, a alteração no NT-pro-BNP, a porcentagem de pacientes com resposta clínica satisfatória, e a alteração da 6MWD basal foram avaliadas na Semana 24.

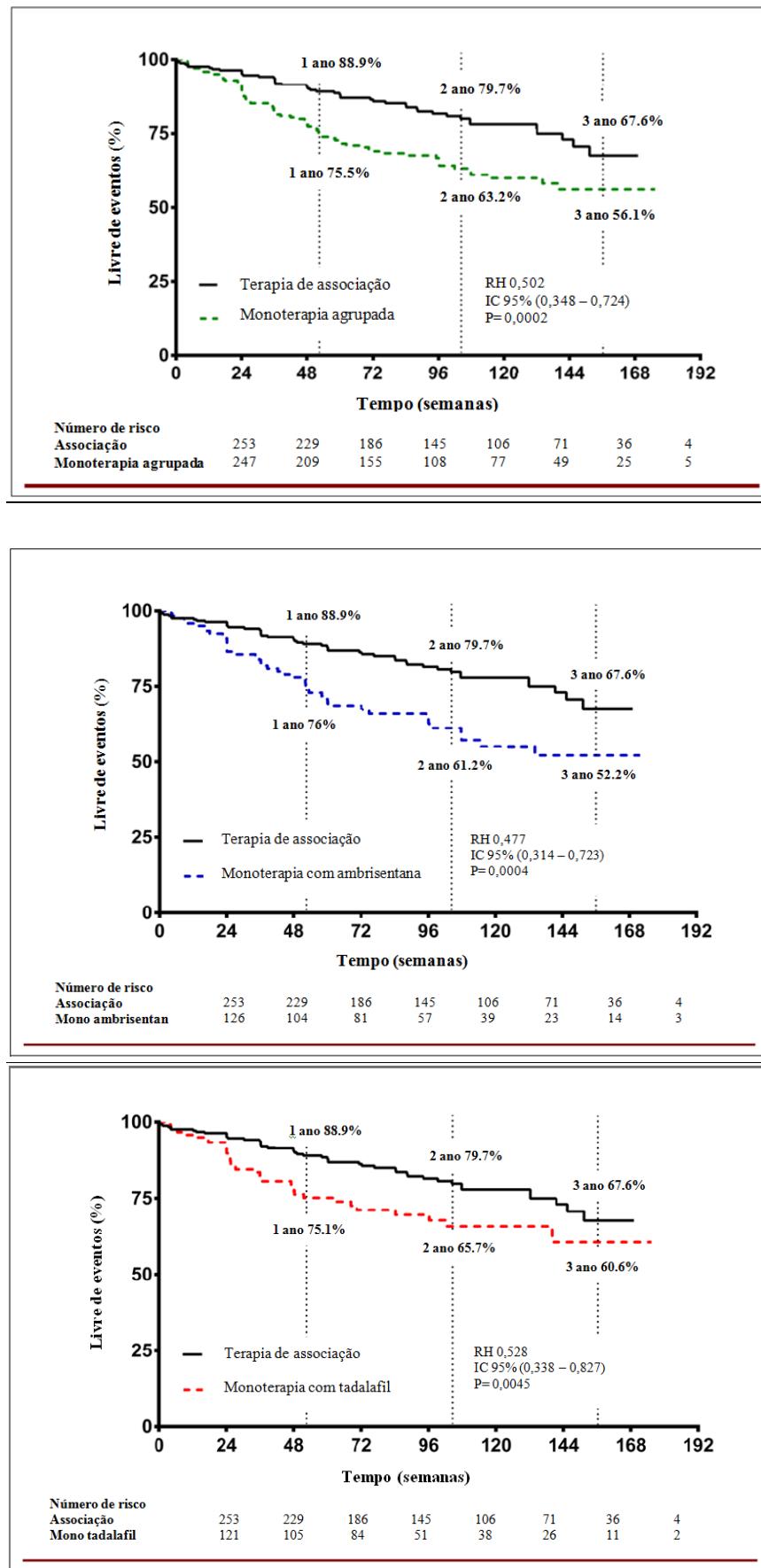
Os pacientes tinham HAP idiopática (53%), HAP hereditária (3%) ou HAP associada a doenças do tecido conjuntivo, doença cardíaca congênita, infecção por HIV, ou drogas ou toxinas (AHAP, 44%). O tempo médiano do diagnóstico até a primeira administração do medicamento do estudo foi de 22 dias. Aproximadamente 31% e 69% dos pacientes estavam na classe funcional II e III da OMS, respectivamente. A idade média dos pacientes foi 54,4 anos (32% tinham ≥ 65 anos de idade). A maioria dos pacientes era branca (90%) e do sexo feminino (78%); 46% eram norte-americanos.

Tempo até a falha clínica

O tempo até a falha clínica de HAP foi um desfecho composto, definido como o tempo até a primeira ocorrência de óbito (por todas as causas), hospitalização por agravamento da HAP, progressão da doença, ou resposta clínica a longo prazo insatisfatória. A hospitalização por agravamento da HAP foi definida como qualquer hospitalização por agravamento da HAP, transplante pulmonar ou cardiopulmonar, septostomia atrial, ou início da terapia parenteral com prostanoïdes. A progressão da doença foi definida como redução $> 15\%$ do valor basal na 6MWD combinada com os sintomas da classe funcional III ou IV da OMS (em 2 visitas consecutivas pós-basais separadas por ≥ 14 dias). Resposta clínica a longo prazo insatisfatória foi definida como qualquer redução na 6MWD abaixo do valor basal combinado com uma avaliação do estado da classe funcional III medida em visitas com 6 meses de intervalo.

Os pacientes tratados com ambrisentana + tadalafil apresentaram uma redução significativa no risco de falha clínica em comparação com os pacientes tratados com monoterapia agrupada de tadalafil ou ambrisentana ($p = 0,0002$), monoterapia de ambrisentana ($p = 0,0004$) ou monoterapia de tadalafil ($p = 0,0045$). A redução no risco de um evento de falha clínica foi de 50% (HR = 0,50, IC de 95%: 0,348, 0,724) na terapia de associação em comparação com a monoterapia agrupada. Os gráficos de Kaplan-Meier do tempo até a falha clínica da terapia de associação em comparação com a monoterapia agrupada e de cada monoterapia são apresentados na Figura 1; o resumo dos eventos de desfechos primários é apresentado na Tabela 1.

Figura 1. Tempo até a Falha Clínica, Terapia de Associação de Ambrisentana + Tadalafil em comparação à Monoterapia Agrupada, Monoterapia de Ambrisentana ou Tadalafil (conferido) no Estudo AMBITION



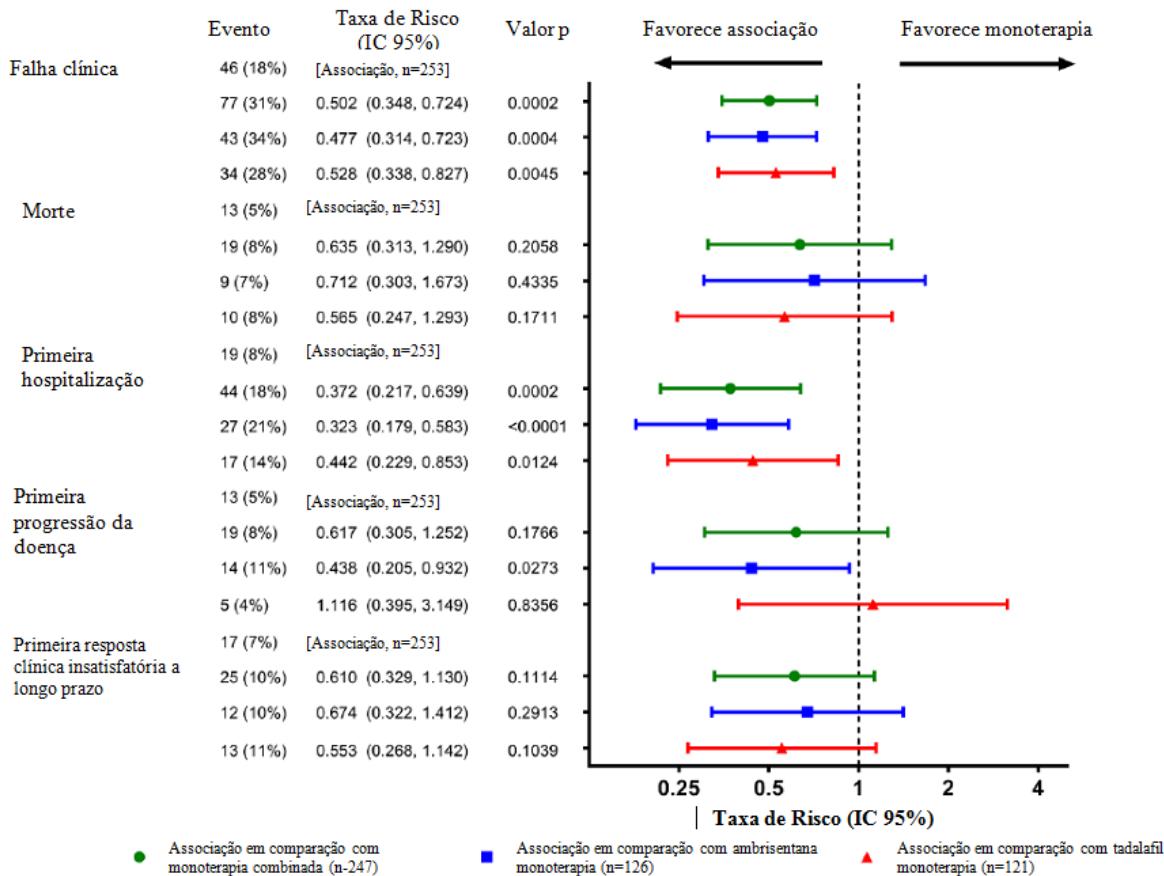
Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Tempo desde a randomização até a primeira falha clínica com estimativas Kaplan-Meier das proporções de falhas; valores p apresentados são as comparações log-rank da terapia de associação de ambrisentana + tadalafila com a monoterapia agrupada e com a monoterapia individual estratificada por etiologia da PAH e classe funcional da OMS.

| | <u>Ambrisentana + Tadalafil (N=253) n (%)</u> | <u>Monoterapia Agrupada (N=247) n (%)</u> | <u>Monoterapia de Ambrisentana (N=126) n (%)</u> | <u>Monoterapia de Tadalafil (N=121) n (%)</u> |
|---|--|--|---|--|
| Componente como Primeiro Evento de Falha Clínica | | | | |
| Óbito (Todas as Causas) | 9 (4%) | 8 (3%) | 2 (2%) | 6 (5%) |
| Hospitalização por Agravamento de PAH | 10 (4%) | 30 (12%) | 18 (14%) | 12 (10%) |
| Progressão da Doença | 10 (4%) | 16 (6%) | 12 (10%) | 4 (3%) |
| Resposta Clínica a Longo Prazo Insatisfatória | 17 (7%) | 23 (9%) | 11 (9%) | 12 (10%) |

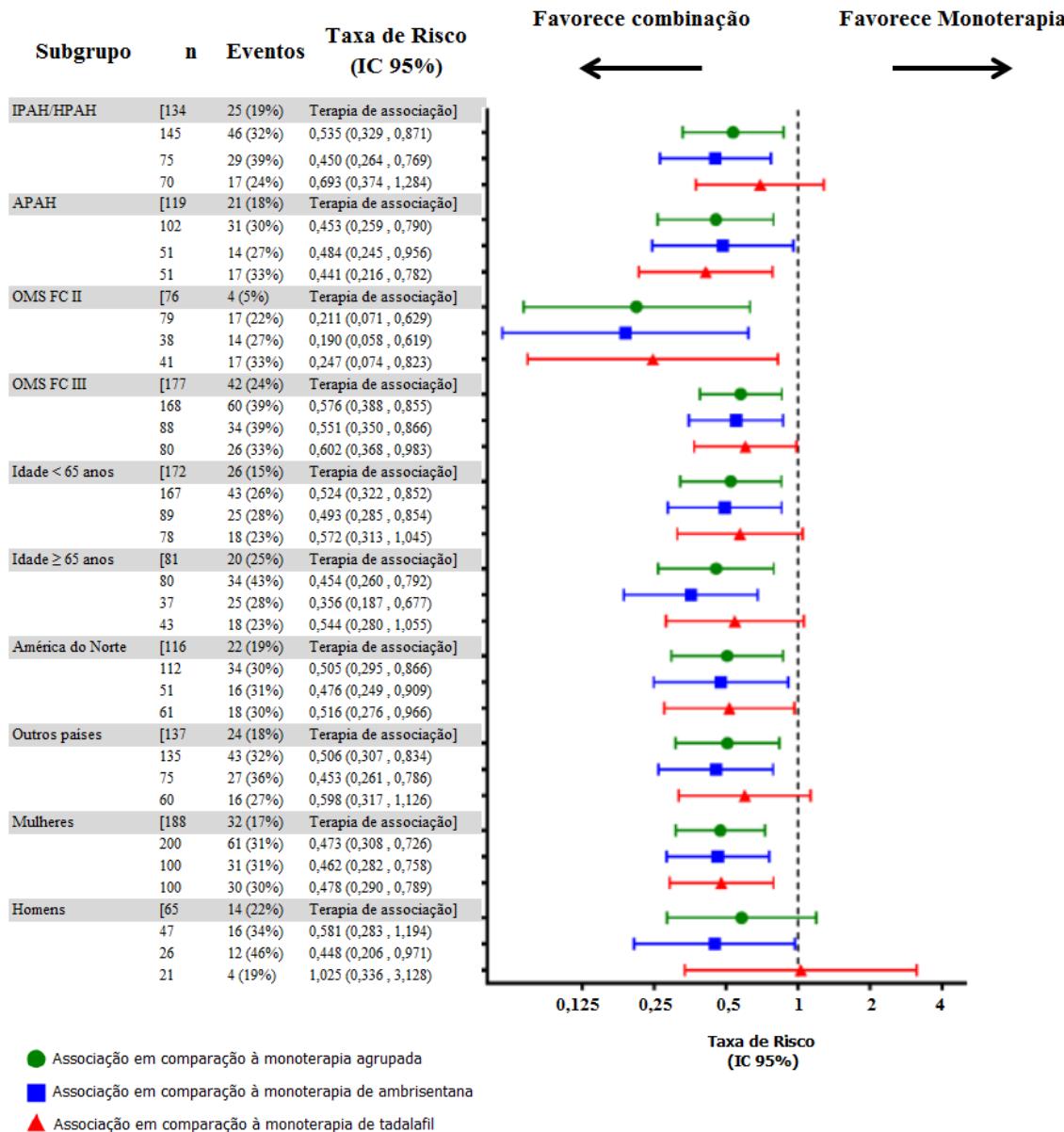
Os resultados das análises do tempo até a falha clínica adjudicada e até o primeiro de cada componente de falha clínica são apresentados na Figura 2.

Figura 2. Análise de Eventos Adjudicados no Estudo AMBITION



A eficácia do tratamento de primeira linha com ambrisentana + tadalafila até o tempo de falha clínica foi observada nos subgrupos (Figura 3).

Figura 3. Análise de Subgrupo do Estudo AMBITION



Resposta Clínica

Resposta clínica satisfatória na Semana 24 foi um desfecho secundário composto, definido como a melhora de $\geq 10\%$ na 6MWD em relação ao período basal, melhora ou manutenção dos sintomas de classe I ou II da OMS, e nenhum evento de agravamento clínico antes ou durante a visita da Semana 24. A porcentagem de pacientes que obtiveram resposta clínica satisfatória na Semana 24 no grupo de terapia de associação (39%) foi significativamente maior do que no grupo de monoterapia agrupada (29%, $p = 0,0264$, razão de probabilidade: 1,563, IC 95%: 1,054, 2,319), e significativamente maior do que no grupo de monoterapia de tadalafila (27%, $p = 0,0321$, razão de probabilidade: 1,723, IC de 95%: 1,047; 2,833). Não foi observada diferença significativa entre a terapia de associação e monoterapia de ambrisentana na resposta clínica satisfatória.

Capacidade de realizar exercícios

Resultados da 6MWD em 24 semanas para o estudo AMBITION são apresentados na Tabela 2 e na Figura 4.

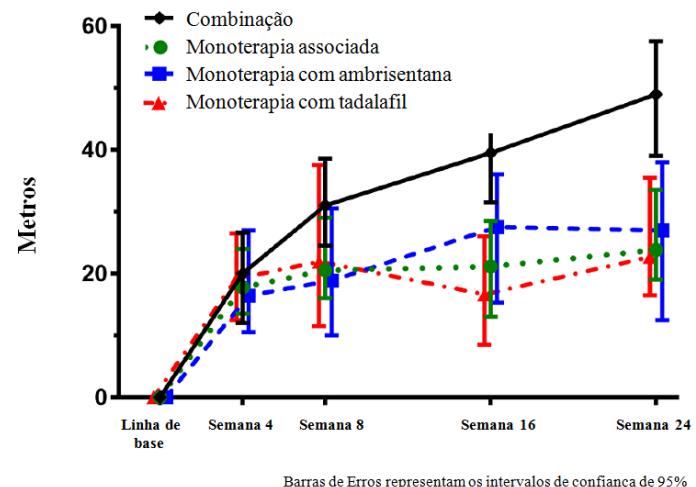
Tabela 2. Alterações desde o Período Basal na Distância Percorrida em Caminhada de 6 Minutos na Semana 24 (metros)^a no AMBITION

| | <u>Ambrisentana + Tadalafil (N=253)</u> | <u>Monoterapia Agrupada (N=247)</u> | <u>Monoterapia de Ambrisentana (N=126)</u> | <u>Monoterapia de Tadalafil (N=121)</u> |
|--|---|---|--|---|
| <u>Período Basal (mediana)</u> | 357,0 | 365,5 | 368,5 | 363,3 |
| <u>Alteração desde o Período Basal (mediana)</u> | 48,98 | 23,80 | 27,00 | 22,70 |

| | | | | |
|---|--|-------------------------|-------------------------|------------------------|
| Diferença Mediana de Ambrisentana + Tadalafil (IC de 95%) | | 22.75 (12.00, 33.50) | 24.75 (11.00, 38.50) | 20.85 (8.00, 33.70) |
| Valor p | | <0.0001 | 0.0005 | 0.0030 |

Valores ausentes na Semana 24 foram imputados usando as pontuações de Pior Classificação em pacientes com um evento de falha clínica ligado a óbito ou hospitalização, caso contrário foi usada a Última Observação Levada a Termo.

Figura 4. Alteração Mediana na Distância Percorrida em Caminhada de 6 Minutos (metros) no Estudo AMBITION



Falta de benefícios e aumento de hospitalizações na fibrose pulmonar idiopática

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

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

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

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

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

Em pacientes com HAP, foi demonstrado que reduções do peptídeo natriurético do tipo B (BNP) correspondiam a melhorias na hemodinâmica e na distância percorrida no TC6M. A análise combinada dos resultados de dois estudos controlados com placebo de fase III demonstrou que as concentrações plasmáticas de BNP diminuíram em pacientes que receberam ambrisentana por 12 semanas. A concentração plasmática média geométrica de BNP aumentou 11% no grupo de placebo e diminuiu 29% nos grupos de 2,5 mg, 30% no grupo de 5 mg e 45% no de 10 mg (p < 0,001 para cada grupo de dosagem). Foi observada associação positiva entre a alteração de BNP e a melhora na classe OMS na Semana 12.

Mecanismo de ação

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

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

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

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

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

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

Distribuição

A ambrisentana apresenta ligação elevada a proteínas plasmáticas. A ligação da ambrisentana com essas proteínas *in vitro* correspondeu, em média, a 98,8% e foi independente da concentração na faixa de 0,2-20 microgramas/mL. A ambrisentana liga-se primariamente à albumina (96,5%) e, em menor extensão, à α1-glicoproteína ácida.

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

Metabolismo

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

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

Dados *in vitro* indicaram que, a ambrisentana não mostrou inibição marcada de UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ou as enzimas do citocromo P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 em concentrações de até 300 μM. Além disso, estudos com linhagens de células transfectadas com genes de transportadores humanos mostraram que a ambrisentana não inibe a P-glicoproteína (P-gp), a proteína receptora de câncer de mama (BCRP), a proteína de resistência a múltiplas drogas de isoforma-2 (MRP2) ou a bomba exportadora de sais biliares (BESB) em concentrações de até 100 μM. A ambrisentana mostrou uma fraca inibição *in vitro* do OATP1B1, OATP1B3 e do cotransportador de sódio-taurocolato (NTCP) com valores de IC50 de 47 μM, 45 μM, e aproximadamente 100 μM, respectivamente. Estudos *in vitro* em ratos e hepatócitos humanos não demonstraram evidências de inibição do NTCP, OATP, BSEP e MRP2. Além disso, a ambrisentana não induziu a expressão das proteínas MRP2, P-gp ou BESB em hepatócitos de ratos. Tomados em conjunto, os dados *in vitro* sugerem que a ambrisentana em concentrações clinicamente relevantes não teria efeito sobre UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ou enzimas 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 do citocromo P450 ou transporte via BESB, BCRP, P-gp, MRP2, OATP1B1/3 ou NTCP.

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

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

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

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

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

Os efeitos da administração da ambrisentana por 12 dias (10 mg uma vez ao dia) sobre a farmacocinética da dose única de contraceptivo oral com 1 mg de noretindrona e 35 microgramas de etinilestradiol foram estudados em voluntárias sadias. A C_{máx} e a ASC (0-∞) diminuíram discretamente para

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

etinilestradiol (8% e 4%, respectivamente) e aumentaram discretamente para noretindrona (13% e 14%, respectivamente). As alterações na exposição à etinilestradiol e noretindrona foram pequenas e provavelmente não têm significado clínico.

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

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

Eliminação

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

Farmacocinética em populações especiais

Idade e gênero

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

Insuficiência hepática

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

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

Insuficiência renal

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Gravidez

Volibris® está contraindicado na gravidez.

Estudos animais em ratos e coelhos mostraram que a ambrisentana é teratogênica. A teratogenicidade é um efeito da classe dos AREs.

Mulheres com potencial para engravidar devem ser orientadas sobre o risco de lesão fetal se **Volibris®** for administrado durante a gravidez. A possibilidade de gravidez deve ser excluída antes da introdução do tratamento com **Volibris®** e prevenida, a partir de então, por contracepção confiável. Testes de gravidez durante o tratamento com **Volibris®** são recomendados quando clinicamente indicado. Mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a entrar em contato com seu médico imediatamente se engravidarem ou suspeitarem da possibilidade de gravidez.

Falta de benefícios na fibrose pulmonar idiopática

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

Lactação

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

Categoria X de risco na gravidez.

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

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

Este medicamento é contraindicado em pacientes com fibrose pulmonar idiopática com ou sem hipertensão pulmonar secundária.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Insuficiência hepática

Pacientes com insuficiência cardíaca direta clinicamente significante, doença hepática pré-existente, elevações prévias de aminotransferases devido a medicamentos ou administração de medicamentos concomitantes conhecidos por elevar as aminotransferases, podem ter o risco aumentado de desenvolver elevação das aminotransferases quando tratados com ambrisentana. O monitoramento das aminotransferases deve ocorrer como clinicamente indicado.

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

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

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

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

Outros AREs têm sido associados com elevações das aminotransferases (AST, ALT), hepatotoxicidade e casos de insuficiência hepática (ver Reações Adversas). Em pacientes que desenvolvem insuficiência hepática após iniciar a administração de ambrisentana, a causa da lesão hepática deve ser totalmente investigada. Deve-se descontinuar o uso da ambrisentana se a elevação das aminotransferases hepáticas for > 5x ULN ou se a elevação for acompanhada de bilirrubina > 2x ULN, ou por sinais ou sintomas de disfunção hepática.

Alterações hematológicas

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

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

Insuficiência Cardíaca

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

Retenção de fluidos

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

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

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

Doença veno-oclusiva pulmonar

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

Excipientes

Volibris® comprimidos revestidos 5mg e 10mg contém o corante azo vermelho FD&C nº40/vermelho Allura (Allura red AC Alluminium lake (E129), podendo causar reações alérgicas.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

Fertilidade

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

Teratogenicidade

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

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

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

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

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

Em ratos jovens foi administrado ambrisentana por via oral uma vez ao dia durante os dias 7 a 26, 36 e 62 após o nascimento, uma diminuição no peso cerebral (-3% a -8%) sem alterações morfológicas ou neurocomportamentais ocorreu após ausculta pulmonar, apneia e hipóxia foram observados, em exposições de 1,8 a 7,0 vezes de exposições de 10mg em população pediátrica (9 a 15 anos), baseado na ASC. A relevância clínica deste achado para a população pediátrica não está completamente compreendida; no entanto, a hipóxia foi associada a uma apneia induzida mecanicamente que pode ser considerada um risco potencial somente em crianças pequenas (0 a 3 anos), uma vez que a orofaringe humana se reposiciona com a idade (Ver Posologia).

Categoria X de risco na gravidez.

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

Este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

A coadministração de rifampicina (um inibidor do polipeptídeo transportador de ânions orgânicos, potente indutor de CYP3A e 2C19 e indutor da glicoproteína-P e da uridina-difosfo-glucuronosiltransferase [UGTs]) foi associada a aumento transitório (aproximadamente duas vezes) na exposição à ambrisentana após doses iniciais em voluntários saudáveis. Entretanto, até o sétimo dia, a administração em *steady state* de rifampicina não apresentou efeitos clínicos relevantes na exposição à ambrisentana. Não é necessário ajuste da dose de ambrisentana quando coadministrada com rifampicina (ver Propriedades Farmacocinéticas, Metabolismo).

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

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

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

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

In vitro, a ambrisentana não possui efeito inibidor do efluxo de digoxina mediado por P-gp e é um substrato para o efluxo mediado por P-gp. Estudos *in vitro* adicionais em hepatócitos de ratos e humanos não demonstraram evidências de que a ambrisentana iniba o cotransportador de sódio-taurocolato (NTCP), a bomba exportadora de ânions orgânicos (OATP), a bomba exportadora de sais biliares (BESB) e a proteína relacionada à resistência a múltiplos medicamentos 2 (MRP2). Assim como os resultados em hepatócitos isolados, estudos usando linhagem de células transfetadas com genes de transportadores humanos mostraram que a ambrisentana não inibe P-gp, proteínas receptoras de câncer de mama (BCRP), MRP2 ou BESB em concentrações de até 100 µM. A ambrisentana demonstrou fraca inibição *in vitro* nestes experimentos de OATP1B1, OATP1B3 e co-transportador de sódio-taurocolato (NTCP) com valores de IC50 de 47 µM, 45 µM e aproximadamente 100 µM, respectivamente. Estudos *in vitro* em hepatócitos de ratos também mostraram que a ambrisentana não induz a expressão de proteínas P-gp, BESB ou MRP2.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

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

O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto.

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

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

Aspectos físicos / Características organolépticas

Volibris® 5 mg: comprimido rosa claro, quadrado, convexo.

Volibris® 10 mg: comprimido rosa escuro, oval, convexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de uso

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

Posologia

Adultos

Volibris® como agente único

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

Volibris® em associação com tadalafil

Quando usado em associação com tadalafil, a dose de Volibris® deve ser ajustada para 10 mg uma vez ao dia.

Uso concomitante com ciclosporina A

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

Crianças e adolescentes

Segurança e eficácia de ambrisentana não foram estabelecidas em pacientes com menos de 18 anos de idade e, portanto, seu uso nestes pacientes não é recomendado (ver Contraindicações).

Populações especiais

Idosos

Nenhum ajuste da dose é necessário em pacientes com 65 anos de idade ou mais (ver Características Farmacológicas).

Insuficiência renal

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

Insuficiência hepática

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência dos estudos clínicos centrais

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

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

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

Experiência de estudos clínicos a longo prazo

A segurança em longo prazo (>3 meses) de ambrisentana foi avaliada em mais de 500 pacientes com HAP. As reações adversas ao medicamento provenientes dos dados do estudo clínico não controlado por placebo são listados abaixo. As frequências são definidas como muito comuns ($\geq 1/10$) e comum ($\geq 1/100, < 1/10$).

Muito Comum ($\geq 1/10$): Anemia (reduções na hemoglobina e/ou nos hematócitos), tontura, cefaleia, palpitações, rubor (incluindo ondas de calor), congestão nasal, sinusite, nasofaringite, dispneia (incluindo dispneia por esforço), dor abdominal (incluindo superior e inferior), náusea, fadiga, retenção de líquido (incluindo sobrecarga de líquido), edema periférico.

Comum ($\geq 1/100, < 1/10$): Hipersensibilidade (incluindo hipersensibilidade ao medicamento), vômito, constipação, erupção cutânea (erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção cutânea papular e erupção cutânea prurítica), astenia, comprometimento visual (incluindo visão embacada).

Experiência de um estudo clínico com ambrisentana usada em associação com tadalafil

A segurança de ambrisentana usada em associação com tadalafil foi avaliada em 302 pacientes com HAP em um estudo clínico duplo-cego, controlado por ativo (> 3 meses; exposição mediana de 534 dias). As reações adversas observadas foram geralmente consistentes com o perfil de segurança de ambrisentana usada isoladamente. As reações adversas seguintes foram mais frequentes na associação de ambrisentana com tadalafil do que com qualquer um dos medicamentos isolados:

Muito Comum (≥1/10): Vômito

Comum (≥1/100, <1/10): Zumbido

Experiência pós-comercialização

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

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

Frequência desconhecida: anemia que pode precisar de transfusão, insuficiência cardíaca (associada à retenção hídrica), hipotensão; lesões hepáticas e hepatite autoimune (Ver Advertências e Precauções).

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

Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

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

Tratamento

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

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

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0281

Farm. Resp.: Lydia Christina Calcanho Leite

CRF-RJ Nº 16435

Fabricado por: Patheon Inc.

2100 Syntex Court Mississauga, Ontario L5N 7K9 - Canadá

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

L1527_Volibris_com_rev_GDS17

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 05/11/2020.



LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.**I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****Volibris®**

ambrisentana

APRESENTAÇÕES

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

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de Volibris® 5 mg contém:

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

Cada comprimido de Volibris® 10 mg contém:

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

*excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio e opadry (álcool polivinílico, talco, dióxido de titânio, macrogol, lecitina, vermelho FD&C nº40/ vermelho Allura)

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE**1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

Volibris® é usado para tratar a pressão alta nos vasos sanguíneos que transportam o sangue do coração para os pulmões (hipertensão arterial pulmonar – HAP).

Volibris® em combinação com tadalafila, para reduzir o risco de falha clínica (como morte, hospitalização por HAP, progressão da doença e resposta clínica insatisfatória) e para aumentar a resposta clínica satisfatória e habilidade dos pacientes aos exercícios físicos.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é a pressão alta nas artérias pulmonares, vasos sanguíneos que transportam o sangue do coração para os pulmões. Nas pessoas portadoras de HAP, essas artérias se tornam mais estreitas, e assim, o coração tem que fazer mais força para bombear o sangue através delas. Isso faz as pessoas se sentirem cansadas, ofegantes, com falta de ar e com tonturas.

Volibris® faz com que as artérias pulmonares se dilatem (alarguem), facilitando a tarefa do coração em bombear o sangue através delas. Isso resulta em redução da pressão sanguínea nas artérias pulmonares e alívio dos sintomas.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não use Volibris® se você estiver grávida, planejando engravidar ou caso possa engravidar porque não está usando meios de controle da natalidade (método anticoncepcional) confiáveis. Se esse for o seu caso, informe ao seu médico imediatamente.

Volibris® pode causar danos em fetos concebidos antes, durante ou logo depois do tratamento. Se existe a possibilidade de você engravidar, use um método de controle de natalidade (anticoncepcional) confiável durante o tratamento com Volibris®. converse com seu médico a respeito.

Não use Volibris® se você tiver cicatrizes nos pulmões, de causa desconhecida (fibrose pulmonar idiopática). Se isso se aplica a você, converse com o seu médico.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

Este medicamento é contraindicado em pacientes com fibrose pulmonar idiopática com ou sem hipertensão pulmonar secundária.

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

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você apresenta alguma das condições abaixo relacionadas, avise ao seu médico antes de usar Volibris®. Ele lhe dirá se este medicamento é adequado ou não para você.

- anemia
- doença hepática (do fígado)
- edema (inchaço)
- insuficiência cardíaca
- doença veno-oclusiva pulmonar

Volibris® pode reduzir a contagem de espermatozoides. Se você é homem e estiver tomando Volibris®, é possível que este medicamento reduza a sua contagem de espermatozoides. converse com seu médico se você tiver alguma dúvida ou preocupação a respeito.

Antes de começar a tomar Volibris® e em intervalos regulares durante o tratamento, seu médico pedirá exames de sangue para conferir:

- se você apresenta anemia (número reduzido de células vermelhas no sangue);
- se o seu fígado está funcionando adequadamente.

É importante que você faça exames de sangue regularmente durante o tratamento com Volibris®.

Se você é mulher em idade fértil, seu médico pedirá um teste de gravidez antes de você começar a tomar Volibris® e em intervalos regulares durante o tratamento com este medicamento.

Volibris® não deve ser utilizado durante a amamentação.

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

Interações medicamentosas

Informe ao seu médico se você está tomando ou tomou recentemente qualquer outro medicamento – incluindo fitoterápicos (medicamentos à base de plantas) e medicamentos vendidos sem receita médica. Seu médico pode precisar ajustar a dose de Volibris® caso você comece a usar ciclosporina A (um medicamento usado após transplantes ou para tratar psoríase). Informe ao seu médico caso você esteja tomando este medicamento.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não se sabe se Volibris® afeta a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Não dirija nem opere máquinas caso você não se sinta bem.

Excipientes

Volibris® comprimidos revestidos 5mg e 10mg contém o corante azo vermelho FD&C nº40/vermelho Allura (Allura red AC Alluminium lake (E129), podendo causar reações alérgicas.

Este medicamento contém LACTOSE.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de armazenamento

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

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

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

Aspectos físicos / Características organolépticas

Volibris® 5 mg: comprimido rosa claro, quadrado, convexo.

Volibris® 10 mg: comprimido rosa escuro, oval, convexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de uso

Sempre tome Volibris® exatamente como recomendado pelo seu médico.

Volibris® deve ser engolido inteiro, preferencialmente com água e todos os dias no mesmo horário. Volibris® pode ser ingerido com ou sem alimentos. Em caso de dúvida, consulte seu médico.

Posologia

Volibris® como agente único

A dose usual de Volibris® é 5 mg uma vez ao dia. Seu médico poderá aumentar a dose para 10 mg uma vez ao dia.

Volibris® em associação com tadalafila

Quando usado em associação com tadalafil, a dose de Volibris® deve ser ajustada para 10 mg uma vez ao dia.

Uso de Volibris® junto com ciclosporina A

Quando administrado junto com ciclosporina A, a dose de Volibris® deve ser limitada a 5 mg uma vez ao dia.

Crianças e adolescentes

O uso do produto não é recomendado em pacientes com menos de 18 anos de idade.

Idosos

Não é necessário alterar a dose de Volibris® em pacientes com 65 anos de idade ou mais.

Insuficiência renal (mau funcionamento dos rins)

É pouco provável que seja necessário um ajuste da dose em pacientes com mau funcionamento dos rins (insuficiência renal).

Insuficiência hepática (mau funcionamento do fígado)

A ambrisentana não foi estudada em indivíduos com insuficiência hepática (mau funcionamento do fígado) grave ou com elevação clinicamente significativa das enzimas do fígado (aminotransferases hepáticas). Portanto, Volibris® não é recomendado para estes pacientes.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso você esqueça uma dose de Volibris®, tome o comprimido assim que se lembrar e continue o tratamento como antes. Não tome duas doses ao mesmo tempo para compensar a dose esquecida.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Como todos os medicamentos, Volibris® pode causar efeitos colaterais, embora nem todas as pessoas apresentem esses efeitos.

Experiência dos estudos clínicos centrais

Reações comuns (ocorrem em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): inchaço (edema), especialmente nos tornozelos e pés; dores de cabeça (cefaleia); número reduzido de células vermelhas no sangue (anemia), que pode causar fadiga, fraqueza, falta de ar e sensação de mal-estar geral; nariz escorrendo (coriza) ou entupido, garganta avermelhada e inflamada, congestão ou dores nos seios nasais; intestino preso (constipação); dor de estômago; vermelhidão da pele (rubor); batimentos cardíacos acelerados ou irregulares (palpitações), aumento das enzimas do fígado (transaminases hepática).

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): erupção na pele; coceira; inchaço (geralmente no rosto, lábios, língua ou garganta), o que pode causar dificuldade para respirar ou engolir.

Experiência de estudos clínicos a longo prazo

Reações muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): número reduzido de células vermelhas no sangue (anemia), tontura, dores de cabeça (cefaleia), batimentos cardíacos acelerados ou irregulares (palpitações), rubor (incluindo ondas de calor), nariz entupido, sinusite, nasofaringite, dificuldade de respirar (dispneia), dor abdominal (incluindo superior e inferior), náusea, cansaço (fadiga), retenção de líquido, inchaço.

Reações comuns (ocorrem em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): reações alérgicas (incluindo reação ao medicamento), vômito, intestino preso (constipação), erupção na pele (erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção cutânea papular e erupção cutânea prurítica), perda ou diminuição da força física (astenia), visão turva.

Experiência de um estudo clínico com ambrisentana usada em associação com tadalafila

Reações muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): Vômito

Reações comuns (ocorrem em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): Zumbido nos ouvidos

Outros efeitos colaterais

A frequência dos seguintes efeitos colaterais não é conhecida:

- número reduzido de células vermelhas no sangue (anemia) que pode precisar de transfusão, fraqueza do coração (insuficiência cardíaca associada com inchaço/edema), hipotensão (pressão baixa); agravamento da falta de ar pouco após a primeira dose de Volibris®, náuseas, vômitos, tontura, lesões no fígado (hepática), inflamação no fígado desencadeada por anticorpos gerados pelo próprio organismo (hepatite autoimune), fraqueza, cansaço, visão turva ou outros distúrbios visuais.

Casos de inflamação no fígado desencadeada por anticorpos gerados pelo próprio organismo (hepatite autoimune), incluindo casos de exarcação deste tipo de hepatite, e lesões no fígado (hepática) de causa incerta, foram relatados durante o período de tratamento com Volibris®.

Se um ou mais dos efeitos colaterais listados nesta bula se agravarem ou se você observar algum efeito colateral que não tenha sido relacionado aqui, informe ao seu médico ou farmacêutico.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA VEZ SÓ?

Caso você accidentalmente tome uma superdose de Volibris®, peça orientação ao seu médico. Não há antídoto específico.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0281

Farm. Resp.: Lydia Christina Calcanho Leite

CRF-RJ N° 16435

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

L1527_Volibris_com_rev_GDS17

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 05/11/2020.

