

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау және
әлеуметтік даму министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық қызметті
бақылау комитеті Төрағасының
2016 жылғы «03» наурыз
№ N000875 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық
Волибрис®**

Саудалық атауы
Волибрис®

Халықаралық патенттелмеген атауы
Амбризентан

Дәрілік түрі
Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, 5 мг; 10 мг

Құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді зат – 5 мг немесе 10 мг амбризентан

қосымша заттар: лактоза моногидраты, микрокристалды целлюлоза, натрий кроскармелозасы, магний стеараты бар

5 мг таблеткалардың қабығының құрамы: Опадрай® қызғылт (жартылай гидролизденген поливинил спирті, титанның қостотығы (E171), макрогол 3350, тальк, лецитин (соя) (E322), FD&C қызыл #40/ алюминий лагы Allura Red AC (E129)).

10 мг таблеткалардың қабығының құрамы: Опадрай® қызыл (жартылай гидролизденген поливинил спирті, титанның қостотығы (E171), макрогол 3350, тальк, лецитин (соя) (E322), FD&C қызыл #40/ алюминий лагы Allura Red AC (E129)).

Сипаттамасы

Шаршы пішінді, екі беті дөңес, ашық-қызғылт түсті үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, таблетканың бір жағында «GSI» өрнегі және екінші жағында «K2C» өрнегі бар (5 мг доза).

Сопақша пішінді, екі беті дөңес, күңгірт-қызғылт түсті үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, таблетканың бір жағында «GSI» өрнегі және екінші жағында «KE3» өрнегі бар (10 мг доза).

Фармакотерапиялық тобы

Эндотелиндік А рецепторлардың селективті антагонисі. Амбризентан.

АТХ коды C02KX02.

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Сіңуі

Амбризентан асқазан-ішек жолында жылдам сіңеді, қан плазмасындағы ең жоғарғы концентрациясына (C_{max}) ішке аш қарынға, және тамақтану кезінде қабылдағаннан кейін шамамен 1,5 сағаттан соң жетеді. C_{max} шамасы мен «концентрация-уақыт» фармакокинетикалық қисығы астындағы ауданы (AUC) емдік дозаларының барлық диапазоны бойынша дозасына пропорционал артады. Тепе-теңдік жағдайына әдетте препаратты жүйелі түрде қабылдауды бастағаннан кейін 4 күннен соң жетеді.

Амбризентанды аш қарынға және майлар құрамы жоғары ас ішу кезінде қолданғанда ас ішудің әсерін зерттеуде, C_{max} 12 %-ға төмендегені көрінді, ал бұл кезде AUC көрсеткіші өзгерген жоқ. C_{max} бұл төмендеуінің клиникалық маңызы жоқ, осылайша, амбризентанды аш қарынға да, тамақтану кезінде де қабылдауға болады.

Таралуы

Амбризентан қан плазмасы ауыздарымен жоғары дәрежеде байланысады. Қан плазмасы ақуыздарымен *in vitro* байланысуы орташа алғанда 98,8 %-ға жетеді және 0,2-20 мкг/мл диапазонында қан плазмасындағы концентрациясына тәуелді емес. Амбризентан негізінен альбуминмен (96,5 %), азғантай дәрежеде, α 1-қышқыл гликопротеинмен байланысады.

Амбризентанның эритроциттерде таралу көлемі көп емес. Қан плазмасындағы қанның формалық элементтерінің арақатынасы ерлерде 0,57 және әйелдерде — 0,61 құрайды.

Метаболизмі

Амбризентан бірнеше UGT-ферменттің (уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераза) (UGT1A9S, UGT2B7S және UGT1A3S) әсерінен амбризентан глюкуронидін түзе отырып глюкуронизацияға ұшырайды. Амбризентан негізінен CYP3A4 изоферментінің және азғантай дәрежеде, CYP3A5 және CYP2C19 изоферменттерінің әсерінен, кейінгі глюкуронизация үдерісінде, 4-гидроксиметил-амбризентан глюкуронидіне айналатын 4-гидроксиметил-амбризентан түзе отырып метаболизмдік тотығуға да ұшырайды. Қан плазмасында 4-гидроксиметил-амбризентанның AUC амбризентанның бастапқы AUC шамамен 4 %-ын құрайды. Бұдан өзге, 4-гидроксиметил-амбризентанның ETA-рецепторларға қатысты байланыстырғыш қабілеті амбризентанға қарағанда 100 еседен артық төмен. Осыған байланысты, 4-гидроксиметил-амбризентан амбризентанның фармакологиялық белсенділігінде елеулі рөл атқармайды деп есептеуге болады.

Егеуқұйрық және адам гепатоциттерінің өсірінділерімен жүргізілген *in vitro* зерттеулерде, амбризентанның органикалық аниондық-тасымалдағыш полипептидтердің (OATP) бауырлық қармағыш (influx) тасымалдағышы үшін субстрат және (efflux) P-гликопротеиннің (P-gp) шығарып тасымалдағышы, бірақ бауырлық influx немесе efflux үшін емес, сәйкесінше протеиннің натрий-таурохолаттық ко-тасымалдағышы (NTCP) немесе өт қышқылдары тұздары экспортының сорғысы (BSEP) болып табылуы мүмкін екендігі көрсетілді.

In vitro мәліметтер, амбризентан емдік концентрацияларында P450 цитохромының UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 немесе 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 изоферменттерін бәсеңдетпейтінін көрсетеді. Қосымша *in vitro* зерттеулерде, амбризентанның NTCP, OATP немесе BSEP бәсеңдетпейтіні көрсетілді. Бұдан өзге, ол препараттарға (MRP2) мультирезистенттілік протеинінің P-gp немесе BSEP изоформа-2 белсенділігін индукцияламайды.

Шығарылуы

Амбризентан мен оның метаболиттері көбінесе бауырлық және/немесе бауырдан тыс метаболизмі үдерісінде ішек арқылы өтпен шығарылады. Қабылданған дозасының 40 %-ы нәжіс массаларында бастапқы амбризентан түрінде, ал 21 %-ы — 4-гидроксиметил-амбризентан метаболиті түрінде анықталады. Ішке қабылдағаннан кейін қабылданған дозасының шамамен 22 %-ы несепте: 3,3 %-ы өзгермеген амбризентан түрінде, ал қалғаны — глюкуронидтік метаболиттері түрінде анықталады. Тепе-теңдік жағдайында жартылай шығарылу кезеңі дені сау еріктілерде 13,6-16,5 сағатты және өкпенің артериялық гипертензиясы (ӨАГ) бар пациенттерде 12,9-17,9 сағатты құрайды.

Жас шамасы мен жынысы

Дені сау еріктілерден және ӨАГ бар пациенттерден алынған мәліметтерді популяциялық фармакокинетикалық талдау нәтижелері бойынша, жыныс пен жас шамасы сияқты факторлар амбризентанның фармакокинетикасына елеулі әсер етпеген.

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауырдың ауыр жеткіліксіздігі немесе «бауыр» трансаминазалары белсенділігінің клиникалық тұрғыдан елеулі артуы кезінде амбризентанның фармакокинетикасы зерттелген жоқ. Дегенмен, бауыр функциясының бұзылуы кезінде амбризентан экспозициясының (C_{max} пен AUC) артуы орын алады деп есептеледі, өйткені оның метаболизмі глюкуронизациямен және азғантай дәрежеде, артынан ішек арқылы өтпен шығарылатын тотығумен байланысты. Бұл әсерінің мәні, сондай-ақ оның тиімділігімен және қауіпсіздігімен байланысы зерттелген жоқ. Осылайша, амбризентанды бауыр жеткіліксіздігінің орташа және ауыр дәрежесі бар пациенттерге тағайындау ұсынылмайды.

Клиникалық зерттеулер нәтижелерінің негізінде құрастырылған ақырғы популяциялық фармакокинетикалық модельдің деректері бойынша, амбризентан клиренсі мен бауыр функциясы арасында елеулі байланыстың бары (жалпы билирубин концентрациясын бағалаумен) анықталды.

Алайда бұл кезде жалпы билирубин концентрациясы өзгерістерінің мәні салыстырмалы түрде көп емес.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Ауыр бүйрек жеткіліксіздігі кезіндегі амбризентанның фармакокинетикасы зерттелген жоқ. Алайда, амбризентанның бүйректік метаболизмі мен бүйрекпен шығарылуы елеусіз болуының негізінде, бүйрек жеткіліксіздігі амбризентан экспозициясына әсер етпейді деп есептеледі.

Клиникалық зерттеулер нәтижелерінің негізінде құрастырылған ақырғы популяциялық фармакокинетикалық модельдің деректері бойынша, өкпенің артериялық гипертензиясы (ӨАГ) бар және креатинин клиренсі 20 мл/минут пен 150 мл/минут аралығындағы пациенттерде, амбризентан клиренсі мен бүйрек функциясы арасында байланыс бары (креатинин клиренсін бағалаумен) анықталды. Алайда амбризентан клиренсінің өзгеруінің клиникалық тұрғыдан маңызды болуы ықтималдығы аз. Ауырлығы жеңіл және орташа дәрежелі бүйрек жеткіліксіздігінің амбризентан экспозициясына әсері елеусіз болды. Сондықтан ауырлығы жеңіл және орташа дәрежелі бүйрек жеткіліксіздігі кезінде амбризентанның дозасын түзету қажет емес.

Гемодиализдің амбризентанның диспозициясына әсері зерттелген жоқ.

Фармакодинамикасы

Әсер ету механизмі

Амбризентан пропан қышқылы класының эндотелин рецепторларының пероральді белсенді, эндотелиннің А қосалқы түрінің (ЕТА) рецепторларына қатысты селективті антагонисі болып табылады. Эндотелин өкпенің артериялық гипертензиясының (ӨАГ) патофизиологиясында елеулі рөл атқарады.

Эндотелин-1 (ЕТ-1) күшті аутокриндік және паракриндік пептид болып табылады. ЕТ-1 рецепторының екі қосалқы түрі, А қосалқы түрі (ЕТА) мен В қосалқы түрі (ЕТВ), қантамырлардың тегіс бұлшықеттері мен эндотелийге әсер етеді. ЕТА әсері тамырларды тарылтуға және жасушалардың пролиферациясына бағытталған, ал бұл кезде ЕТВ әсері тамырларды кеңейтуге, жасушалар өсуінің бәсеңдеуіне және ЕТ-1 клиренсіне бағытталады. ӨАГ бар пациенттерде плазмадағы ЕТ-1 концентрациясы 10 есе жоғары, бұл өкпе артериясы қысымының жоғарылауымен өзара байланысты және аурудың ағымын нашарлатады. Бұл мәліметтер ӨАГ патогенезі мен үдеуінде ЕТ-1 шешуші рөлі барын көрсетеді.

Амбризентанның ЕТА-рецепторларға аффинділігі жоғары және көбінесе қантамырлар қабырғасы мен кардиомиоциттердің тегісбұлшықетті жасушаларының беткейінде орналасқан ЕТА-рецепторларды бөгейді. Бұл салдарлы мессенджерлер жүйелерінің эндотелин түрткі болатын белсенділенуін болдырмайды, бұл тегісбұлшықетті жасушалардың вазоконстрикциясына және пролиферациясына алып келеді.

Амбризентанның ЕТА-рецепторларға қатысты селективтілігі эндотелин рецепторларының В қосалқы түрі (ЕТВ) түрткі болатын вазодилататорлар (азот тотығы мен простаглицлин) өндірілуін сақтайды.

Фармакодинамикалық әсерлері

Амбризентанды қолдану ӨАГ бар пациенттерде жүрек индексінің елеулі артуына, өкпе артериясындағы орташа қан қысымының және өкпенің қантамырлық кедергісінің орташа индексінің азаюына алып келеді.

Амбризентанды қолдану плазмадағы В-натрийуретиктік пептид (BNP) мөлшерін айқын төмендетеді. Әсері амбризентанмен емдеуді бастағаннан кейін 4 аптадан соң-ақ білінеді. ӨАГ бар пациенттерде BNP концентрациясының төмендеуі гемодинамикалық параметрлер мен 6-минуттық жүрісті (6MWD) тестілеу нәтижелерінің жақсаруымен қатар жүрді.

Плацебо бақыланатын зерттеулердің нәтижелерін талдау, амбризентанды 12 апта бойы ішке қолданғанда Дүниежүзілік Десаулық сақтау ұйымының (ДДҰ) жіктемесі бойынша функционалдық класының В-натрийуретиктік пептид (BNP) концентрациясының төмендеуімен өзара байланысты жақсаруы байқалады.

Лонгранг критерийі бойынша бағалау амбризентанды қолдану, амбризентанмен 12 апталық емдеу кезеңі бойына клиникалық нашарлаудың басталу қаупінің 71 %-ға төмендегенін көрсете отырып, ӨАГ клиникалық нашарлауына дейінгі уақытты айтарлықтай ұзартуға (басталуын кейінге шегеру) мүмкіндік беретінін көрсетті.

Бұдан өзге, амбризентанды қабылдаған пациенттерде айтарлықтай байқалатын жақсарулар физикалық саулықтың жиынтық индексінің көрсеткіші бойынша және SF-36 бағалауының жекелеген шкалалары (атқаратын рөлі, тіршілік белсенділігі, жалпы денсаулық жағдайы) бойынша байқалды.

Енгізудің бастапқы индексінің (BDI) бастапқы мәніне қатысты түзетілген өзгерісі амбризентан тобы үшін -0.85 құрады (95 % СА: -1.30-дан -0.39 дейін, $p < 0.001$).

Әр амбризентан тобында 12-ші аптада, және препаратты 10 мг дозада қабылдаған пациенттерде BDI көрсеткішінің клиникалық елеулі жақсарулары байқалды, бұл жақсарулар, амбризентан 2,5 және 5 мг дозаларда тағайындалған пациенттердегіге қарағанда айқынырақ болды.

Емдеу тиімділігінің болмауы және өкпенің идиопатиялық фиброзы кезінде ауруханаға түсу жағдайларының көбеюі

Өкпенің идиопатиялық фиброзы бар пациенттердің қатысуымен зерттеу жүргізілді, олардың 11 %-ында өкпенің салдарлы гипертензиясы болған (ДДҰ, 3-ші топ), бірақ зерттеу амбризентанның мұндай пациенттерде тиімділігінің болмауына байланысты тоқтатылды.

Зерттеудегі тиімділігінің бастапқы нәтижесі компоненттерін бағалау, амбризентан тобында плацебо тобымен салыстырғанда, пациенттерде тыныс алу жеткіліксіздігімен байланысты ауруханаға түсу жағдайлары, өліммен аяқталған жағдайлар мен тыныс алу функциясының төмендеуі жиі байқалғанын көрсетті. Сондықтан амбризентан өкпенің салдарлы гипертензиясымен немесе онсыз өкпенің идиопатиялық фиброзы бар науқастарға қарсы көрсетілімді.

Қолданылуы

- өкпенің артериялық гипертензиясында (ӨАГ) дене жүктемелеріне төзімділікті арттыру үшін, өкпе гипертензиясы симптомдарын азайту және клиникалық нашарлауын кейінге шегеру үшін, соның ішінде ДДҰ жіктелімі бойынша II-III функционалдық класты, идиопатиялық ӨАГ, тұқым қуалайтын ӨАГ және дәнекер тіннің ауруларымен астасқан ӨАГ бар пациенттерде

- тадалафилмен бірге клиникалық сәтсіздік қаупін (біріктірілген тиімділік критерийі, өліммен аяқталған жағдайларды қоса, ӨАГ қатысты ауруханаға жату, аурудың үдеуі және қанағаттанарлықсыз клиникалық жауап) төмендету үшін, қанағаттанарлық клиникалық жауапты жақсарту үшін және дене жүктемелеріне төзімділікті арттыру үшін.

Қолдану тәсілі және дозалары

Волибрис[®] препаратын ішке, ас ішуге байланыссыз қабылдау керек, таблеткаларды тұтастай, сумен ішіп жұту керек.

Бастапқы сатыда Волибрис[®] препаратымен емдеуді ӨАГ емдеуде тәжірибесі бар дәрігер жүргізуі тиіс.

Волибрис[®] препаратымен емдеуді тәулігіне 1 рет 5 мг дозасынан бастау керек.

5 мг дозасының көтерімділігі жақсы болған жағдайда, оны тәулігіне 1 рет 10 мг ең жоғарғы тәуліктік дозасына дейін арттыруға жол беріледі.

Тадалафилмен біріктіріп қолданғанда амбризентанның дозасын тәулігіне бір рет 10 мг дейін титрлеу керек.

Егде жастағы пациенттер

65 жастан асқан және одан үлкен пациенттерде дозасын түзету қажет емес («Фармакокинетикасын» қараңыз).

Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттер

Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерде дозасын түзету қажет емес.

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттер

Препаратты бауыр функциясының ауыр дәрежелі бұзылуы бар пациенттерде қолдану ұсынылмайды («Қолдануға болмайтын жағдайларды» қараңыз).

Жағымсыз әсерлері

Амбризентанның қауіпсіздігі ӨАГ бар 480-нен астам пациенттің қатысуымен жүргізілген клиникалық зерттеулер кезінде бағаланды.

Төменде келтірілген жағымсыз құбылыстар ағзалар мен ағзалар жүйесінің зақымдануына және кездесу жиілігіне байланысты атап келтірілген. Плацебо бойынша түзетілген кездесу жиілігі былайша анықталады: *өте жиі* ($\geq 1/10$), *жиі* ($\geq 1/100$ және $< 1/10$), *жиі емес* ($\geq 1/1000$ және $< 1/100$), *сирек* ($\geq 1/10\ 000$ және $< 1/1000$), *өте сирек* ($< 1/10\ 000$, жекелеген жағдайларды қоса). Жиілік санаттары препаратты клиникалық зерттеулердің негізінде қалыптастырылды және әдеттегі клиникалық практика кезінде орын алатын жағымсыз құбылыстардың кездесу жиілігін көрсете алмауы мүмкін.

Қан және лимфа жүйесі тарапынан болатын бұзылулар

Жиі:

- анемия (гемоглобин және/немесе гематокрит төмендеуі)

Иммундық жүйе тарапынан болатын бұзылулар

Жиі емес:

- аса жоғары сезімталдық (соның ішінде ангионевроздық ісіну, тері бөртпесі)

Жүйке жүйесі тарапынан болатын бұзылулар

Жиі:

- бас ауыруы

Жүрек-қан тамыр жүйесі тарапынан болатын бұзылулар

Жиі:

- жүрек қағуын сезіну

- бас пен дененің жоғарғы бөлігіне «қан» тебулер

Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы мен көкірекорта ағзалары тарапынан болатын бұзылулар

Жиі:

- мұрынның бітелуі (дозаға тәуелді жағымсыз реакция), синусит, ринофарингит

Асқазан-ішек жолы тарапынан болатын бұзылулар

Жиі:

- іштің ауыруы, іштің қатуы

Жалпы бұзылыстар және енгізген жердегі бұзылулар

Жиі:

- сұйықтық іркілуі, шеткергі ісінулер.

Ұзаққа созылатын клиникалық зерттеулер кезінде қолдану тәжірибесі

Амбризентанды қолданудың ұзақмерзімді қауіпсіздігі (3 айдан астам) 500-ден астам пациенттің қатысуымен жүргізілген зерттеулерде бағаланды. Плацебо қолданылмаған клиникалық зерттеулерде тіркелген жағымсыз реакциялар төменде сипатталған. Кездесу жиілігі *өте жиі* ($\geq 1/10$) және *жиі* ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ретінде анықталды.

Қан және лимфа жүйесі тарапынан болатын бұзылулар

Өте жиі:

- анемия (гемоглобин және/немесе гематокрит төмендеуі)

Иммундық жүйе тарапынан болатын бұзылулар

Жиі:

- аса жоғары сезімталдық (дәрілік аса жоғары сезімталдықты қоса)

Жүйке жүйесі тарапынан болатын бұзылулар

Өте жиі:

- бас айналуы, бас ауыруы

Жүрек тарапынан болатын бұзылулар

Өте жиі:

- жүрек қағуын сезіну

Қантамырлар тарапынан болатын бұзылулар

Өте жиі:

- гиперемия («қан кернеулерін» қоса)

Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы мен көкірекорта ағзалары тарапынан болатын бұзылулар

Өте жиі:

- мұрынның бітелуі, синусит, ринофарингит

- еңтігу (дене жүктемесі кезіндегі еңтігуді қоса)

Шығу тегі белгісіз, үдемелі еңтігу туралы хабарламалар амбризентанмен емдеу басталғаннан кейінгі қысқа уақыт аралығында тіркелді.

Асқазан-ішек жолы тарапынан болатын бұзылулар

Өте жиі:

- іштің ауыруы (іштің жоғарғы және төменгі бөлігінің ауыруын қоса),

- жүрек айнуы

Жиі:

- құсу

- іштің қатуы

Тері мен теріасты тіндері тарапынан болатын бұзылулар

Жиі:

- бөртпе (эритематоздық бөртпе, жайылған бөртпе, макулездік бөртпе, папулездік бөртпе, қышынумен жүретін бөртпе)

Жалпы бұзылыстар және енгізген жердегі бұзылулар

Өте жиі:

- әлсіздік

- сұйықтықтың іркілуі (гиперволемияны қоса), шеткергі ісінулер

Жиі:

- астения

Көру мүшелері тарапынан болатын бұзылулар

Жиі:

- көру бұзылулары (соның ішінде кескіндердің бұлыңғырлануы, көрудің нашарлауы)

Амбризентанды клиникалық зерттеулерде тадалафилмен бірге қолдану тәжірибесі

Амбризентанды тадалафилмен біріктіріп қолданудың қауіпсіздігі ӨАГ бар 302 пациенттің қатысуымен жүргізілген салыстырмалы жасырын, белсенді бақыланатын клиникалық зерттеуде (3 айдан астам; экспозициясының медианасы – 534 күн) бағаланды. Байқалған жағымсыз реакциялар, тұтас алғанда, монотерапия түрінде қолданған кезде амбризентанның қауіпсіздік бейініне сәйкес келіп отырды. Келесі жағымсыз реакциялар препараттардың кез келгенімен монотерапия кезіндегіге қарағанда, амбризентанды тадалафилмен бірге енгізген кезде жиі байқалған.

Асқазан-ішек жолы тарапынан болатын бұзылулар

Өте жиі:

- құсу

Тері мен теріасты тіндері тарапынан болатын бұзылулар

Өте жиі:

- бөртпе (эритематоздық бөртпе, жайылған бөртпе, макулездік бөртпе, папулездік бөртпе, қышынумен жүретін бөртпе)

Есту мүшелері тарапынан болатын бұзылулар және лабиринттік бұзылулар
Жиі:

- құлақтағы шуыл

Тіркеуден кейінгі деректер

Клиникалық зерттеулерден анықталған жағымсыз құбылыстардан өзге, тіркеуден кейінгі қадағалау кезеңіндегі жағымсыз құбылыстар туралы төмендегідей мәліметтер алынды. Ол хабарламалар пациенттердің саны белгісіз санынан алынғандықтан, олардың кездесу жиілігіне баға беру мүмкін емес.

Қан және лимфа жүйесі тарапынан болатын бұзылулар

- қан құюды қажет ететін анемия.

Жүрек тарапынан болатын бұзылулар

- жүрек жеткіліксіздігі (сұйықтықтың іркілуімен байланысты)

Бауыр мен өт шығару жолдары тарапынан болатын бұзылулар

Жиі:

- «бауыр» трансаминазалары белсенділігінің жоғарылауы

Жиілігі белгісіз

- бауыр функциясының бұзылуы, аутоиммундық гепатит.

Амбризентанмен емдеу кезінде аутоиммундық гепатит туындаған немесе өршіген жағдайлар және шығу тегі белгісіз бауыр функциясының бұзылулары туралы хабарланды.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- амбризентанға, соя ақуызына немесе препарат компоненттерінің кез келгеніне жоғары сезімталдық;

- салдарлы өкпе гипертензиясымен немесе онсыз идиопатиялық өкпе фиброзы;

- жүктілік;

- лактация;

- 18 жасқа дейінгілерге;

- бауыр жеткіліксіздігінің ауыр дәрежесі (Чайлд-Пью шкаласы бойынша 10 және одан да көп балл), соның ішінде бауыр циррозы;

- «бауыр» трансаминазалары: АСТ (аспартатаминотрансфераза) және/немесе АЛТ (аланинаминотрансфераза) белсенділігінің жоғарғы қалып шегінен (ЖҚШ) 3 еседен артық жоғарылауы

- лактозаны көтере алмаушылық, лактаза тапшылығы және глюкоза-галактоза мальабсорбциясы синдромы (препараттың құрамында лактоза бар).

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Амбризентан көбінесе глюкурондану үдерісінде және азғантай дәрежеде, негізінен СҮРЗА изоферменті арқылы, және одан да азғантай дәрежеде, СҮР2С19 изоферменті арқылы тотығу метаболизмінің есебінен метаболизмге ұшырайды.

Амбризентан емдік концентрацияларында дәрілік заттардың метаболизмінің I немесе II фазалы ферменттерін бәсеңдетпейді және индукцияламайды, бұл метаболизмі осы жолмен жүзеге асырылған препараттардың бейініне әсер ету әлеуетінің төмен екендігін көрсетеді.

Амбризентанның СҮРЗА4 изоферментінің белсенділігін арттыру қабілеті дені сау еріктілердің қатысуымен жүргізілген зерттеуде зерттелді, зерттеу нәтижелері амбризентанның СҮРЗА4 изоферментіне индукциялағыш әсері жоқ деген болжам жасауға мүмкіндік береді.

Циклоспорин А: Волибрис® препаратымен циклоспорин А бірге қолдану дені сау еріктілерде амбризентан экспозициясының екі есе жоғарылауын туғызды. Соған байланысты, циклоспорин А-мен бірге қолданған кезде Волибрис® препаратының дозасы күніне бір рет 5 мг дейін төмендетілуі тиіс. Алайда амбризентанды бірнеше рет қабылдаудың циклоспорин А экспозициясына клиникалық маңызды әсері жоқ және циклоспорин А дозасын түзету қажет емес.

Кетоконазол: Кетоконазолмен (СҮРЗА изоферментінің тежегіштерімен) бірге қолданған кезде амбризентанның дозасын түзету қажет емес.

Рифампицин: рифампицинмен бірге қолданған кезде амбризентанның дозасын түзету қажет емес.

Ритонавир және такролимус: Амбризентанды күніне бір рет 100 мг ритонавирмен (СҮРЗА, Р-GR, және ОАТР тежегіші), және амбризентанды такролимуспен (СҮРЗА субстраты мен Р-гликопротеидті; UGT тежегішін) бірге қолдану дені сау еріктілерде екі препараттың да фармакокинетикасына клиникалық маңызды әсер етпейді.

Амбризентанды амбризентан сияқты бастапқыда UGT ферменттерімен глюкурондану арқылы метаболизденетін *микофенолат мофетилмен* (ММФ) бір мезгілде қабылдаудың, дені сау еріктілерде екі препараттың да фармакокинетикасына клиникалық маңызды әсері болған жоқ.

Клиникалық зерттеулерде ӨАГ бар науқастарда, амбризентан мен *омепразолды* (СҮР2С19 тежегіші) бірге қолдану амбризентан фармакокинетикасына айтарлықтай әсер еткен жоқ.

Амбризентанды силденафил немесе тадалафил сияқты (екеуі де — СҮРЗА субстраттары) *фосфодиэстераза тежегіштерімен* бір мезгілде қабылдау дені сау еріктілерде фосфодиэстераза тежегіштерінің амбризентан фармакокинетикасына әсері барын анықтаған жоқ.

Клиникалық зерттеуде дені сау ерікті әйелдерде, құрамында норэтиндрон мен этинилэстрадиол бар *пероральді контрацептивтер* мен амбризентанды (тәулігіне бір рет 10 мг) бірге қабылдау, амбризентан фармакокинетикасына клиникалық елеулі әсер етпейді. Сонымен қатар амбризентан құрамында эстроген- немесе прогестерон бар контрацептивтердің экспозициясына да әсер етпейді.

Варфаринмен бір мезгілде қабылдаған кезде амбризентан варфариннің фармакокинетикасы мен фармакодинамикасына клиникалық елеулі әсер етпейді. Бұдан өзге, варфаринмен бір мезгілде қолданған кезде амбризентанның фармакокинетикасы өзгермейді.

Амбризентан *in vitro* *дигоксиннің* Р-гр түрткі болатын босап шығуына тежегіштік әсер бермейді және Р-гр түрткі болатын босап шығуы үшін әлсіз субстрат болып табылады. Бұдан өзге, егеуқұйрықтың және адамның гепатоциттері өсірінділерімен жүргізілген *in vitro* зерттеулерде, амбризентан NTCP, ОАТР, BSEP мен MRP2 тежемейтінін көрсетті. Егеуқұйрық гепатоциттерінің өсірінділерімен жүргізілген *in vitro* зерттеулер де, амбризентан Р-гр, BSEP немесе MRP2-ге әсерін индукцияламайтынын да көрсетті.

Амбризентанды дені сау еріктілерде тұрақты дозада қолдану бір рет қолданғандағы дигоксин (Р-гр субстраты) фармакокинетикасына қатысты клиникалық маңызды әсерлермен қатар жүрген жоқ.

Айрықша нұсқаулар

Бауыр функциясының бұзылуы

«Бауыр» трансаминазалары белсенділігінің жоғарылауы эндотелин рецепторларының антагонистерін қолданған кезде байқалады. Осыған байланысты, Волибрис® препаратын қолданар алдында бауыр функциясына баға беру қажет.

Егер АЛТ немесе АСТ белсенділігі жоғарғы қалып шегінен 3 еседен артық жоғарыласа, онда Волибрис® препаратын қолдану ұсынылмайды.

Жүректің оң жақ бөлігінің клиникалық тұрғыдан айқын жеткіліксіздігі бар, сыртартқысында бауыр ауруы немесе аминотрансферазалар деңгейінің жоғарылауы бар пациенттерде амбризентанды қабылдағанда препараттарды қабылдауға немесе аминотрасферазалар деңгейін арттыратын препараттарды қабылдауға жауап ретінде плазмадағы аминотрасферазалар деңгейінің жоғарылау қаупі артады. Ондай пациенттерге аминотрансферазалар деңгейінің клиникалық мониторингі көрсетілген.

Егер пациенттерде жүргізіліп отырған ем үдерісінде «бауыр» трансаминазалары белсенділігінің клиникалық маңызды жоғарылауы анықталса немесе егер «бауыр» трансаминазалары белсенділігінің жоғарылауы бауыр функциясы бұзылуының симптомдарымен (мысалы, сарғаюмен) қатар жүрсе, онда Волибрис® препаратымен емдеуді тоқтату қажет.

Сарғаю немесе бауыр функциясы бұзылуларының клиникалық симптомдар жоқ болса, «бауыр» трансаминазалары белсенділігі қалпына түскен жағдайда Волибрис® препаратын қолдануды қайта бастау туралы мәселені қарастыруға болады.

ӨАГ бар пациенттерде бауыр функциясының бұзылулары мен аутоиммундық гепатит дамуы кездесетіні, идиопатиялық ӨАГ бар пациенттерде аутоантиденелер жиі анықталатыны белгілі. Волибрис® препаратымен емдеу кезінде аутоиммундық гепатит жағдайлары, соның ішінде бұрыннан бар аутоиммундық гепатиттің өршу мүмкіндіктері және бауыр функциясының бұзылулары тіркелді, әйтсе де амбризентанның бұл жағдайлардың дамуымен байланысы анықталмаған күйінде қалып отыр.

Осылайша, пациенттер бауыр функциясы бұзылуының бар-жоқтығына тексеруден өтуі және амбризентанды монотерапия ретінде немесе қолданылуы бауыр функциясының бұзылуын тудыратын басқа дәрілік препараттармен бірге қолдану кезінде сақтық танытуы тиіс, өйткені амбризентанды бұл препараттармен бірге қолданғандағы қосымша әсерлер белгісіз.

ӨАГ бар пациенттерде аутоиммундық гепатитті емдеу Волибрис® препаратын қолдануды бастағанға дейін және онымен емдеу кезінде оңтайландырылуы тиіс. Егер пациентте гепатиттің белгілері немесе симптомдары, немесе бұрыннан бар аутоиммундық гепатиттің өршуі дамыса, препаратты қолдануды тоқтату қажет.

Гематологиялық бұзылулар

Амбризентанды қоса, эндотелин рецепторлары антагонистерін қолданған кезде, гематокрит пен гемоглобин төмендеуі білінді, сонымен қатар, бірқатар жағдайларда мұның кейде қан құюды қажет ететін анемияның дамуына алып келгені туралы хабарламалар да бар. Клиникалық зерттеулерде емдеудің алғашқы бірнеше аптасы бойына гематокрит пен гемоглобин төмендеуі байқалды, олар ақырында қайтып қалпына келген. 12 аптаға созылған плацебо бақыланатын зерттеулерде емдеу курсының аяғында гемоглобиннің орташа төмендеуі бастапқы мәндерімен салыстырғанда 0,8 г/дл құрады. Препаратты клиникалық зерттеудің ұзақмерзімді,

ашық жалғасуында гемоглобиннің бастапқы мәнімен салыстырғанда орташа төмендеуі (0,9 г/дл-ден 1,2 г/дл дейінгі диапазонда) Волибрис® препаратымен емделген 4 жылға дейін сақталады.

Гемоглобинді Волибрис® препаратын қолдануды бастар алдында бір айдан соң және ары қарай — жүйелі түрде бақылау ұсынылады. Клиникалық тұрғыдай айқын анемиясы бар пациенттерге Волибрис® препаратын қолдану ұсынылмайды. Егер емдеу үдерісінде басқа себептер жоққа шығарылған жағдайда, гемоглобиннің клиникалық тұрғыдан елеулі төмендеуі байқаласа, онда Волибрис® препаратын тоқтату мәселесін қарастыру керек.

Сұйықтықтың іркілуі

Амбризентанды қоса, эндотелин рецепторларының антагонистерімен емдеу кезінде, шеткергі ісінулердің туындағаны байқалды. Ісінулер ӨАГ клиникалық салдары да болуы мүмкін. Клиникалық зерттеулерде Волибрис® препаратын қолданғанда көпшілік жағдайларда шеткергі ісінулер айқындығы жеңіл немесе орташа сипатта болады, сонымен қатар егде жастағы пациенттерде ісінулер жиі байқалды және айқынырақ болды.

Тіркеуден кейінгі кезеңде Волибрис® препаратымен емдеуді бастағаннан кейін бірнеше апта ішінде дамыған организмдегі сұйықтық іркілуі жағдайлары туралы хабарламалар тіркелді, олар бірқатар жағдайларда медициналық шараларды жүргізуге: диуретиктермен емдеу, су-электролит теңгерімінің бұзылуына және/немесе жүрек жеткіліксіздігінің декомпенсациясына байланысты ауруханаға жатқызу себеп болды.

Сұйықтық іркілісі бұрыннан болған жағдайда, Волибрис® препаратымен емдеу курсы бастар алдында оның клиникалық көріністеріне сәйкес ем жүргізу керек.

Волибрис® препаратымен емдеу барысында дене салмағының артуымен немесе онсыз клиникалық тұрғыдан елеулі сұйықтық іркілуі туындаған жағдайда, бұл симптомның жүрек жеткіліксіздігінің белгісі немесе амбризентанның әсерінің көрінісі болып табылатындығына салыстырмалы диагностика жүргізу, және спецификалық ем тағайындау немесе Волибрис® препаратын тоқтату қажет.

Өкпенің көктамырлық-окклюзиялық ауруы

Өкпенің көктамырлық-окклюзиялық ауруы бар пациенттерде эндотелин рецепторларының антагонистері сияқты тамырды кеңейтетін препараттармен емдеу кезінде өкпенің жедел ісіну жағдайлары байқалған. Амбризентанмен емдеуді бастаған кезде өкпенің жедел ісінуі дамыған жағдайда, өкпенің көктамырлық-окклюзиялық ауруының болу мүмкіндігін ескеру керек.

Идиопатиялық өкпе фиброзы

Амбризентан өкпенің салдарлы гипертензиясымен немесе онсыз идиопатиялық өкпе фиброзы бар пациенттерді емдеуге арналмаған.

Фертильділік

Адамдар мен жануарларда эндотелин рецепторлары антагонистерін зерттеулерде сперматозоидтар мөлшерінің төмендігі анықталды.

Еркек жынысты жануарлардағы аталық бездердің өзекшелік атрофиясының дамуы, амбризентанды қоса, эндотелин рецепторларының антагонистерін ұзақ уақыт қолданумен байланысты. Сондықтан амбризентан сперматогенезге теріс әсер етуі мүмкін. Адамда еркек жыныстылардағы фертильділігі анықталған жоқ. Пациенттерге амбризентанның туу көрсеткіштеріне теріс әсер етуі мүмкіндігі ескертілуі тиіс.

Жүктілік

Волибрис® препаратын жүктілік кезінде қолдануға болмайды.

Клиникаға дейінгі зерттеулерден, амбризентанның тератогенді әсері бары анықталды. Препараттың жүктілік кезінде қолданылуына қатысты клиникалық зерттеулер жүргізілген жоқ.

Волибрис® препаратымен емдеуді бастар алдында дәрігер жүктіліктің жоқтығын растайтын тексеру жүргізуі тиіс. Ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдер жүктілік кезінде амбризентанның ұрыққа жағымсыз әсер ету қаупінен хабардар болуы тиіс. Жүктілікті диагностикалауды ай сайын, Волибрис® препаратымен емдеу кезеңі бойына клиникалық көрсетілім ретінде жүктілікті анықтауға арналған тест арқылы бақылау ұсынылады.

Ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдер Волибрис® препаратымен емдеу кезінде және емдеу аяқталғаннан кейін кемінде 3 ай бойы контрацепцияның сенімді әдістерін пайдалануы тиіс.

Ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдер жүктілік басталып кеткен жағдайда немесе жүктіліктің болуына күдік туындаған жағдайда, кідірмей өзінің емдеуші дәрігеріне қаралу қажеттілігінен хабардар болуы тиіс.

Лактация кезеңі

Амбризентанның емшек сүтімен шығарылатын-шығарылмайтындығы белгісіз. Егер бала емізу кезеңінде Волибрис® препаратымен ем жүргізу қажет болса, онда бала емізуді тоқтату ұсынылады.

Дәрілік заттың көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Волибрис® препаратының көлік құралдарын басқару мен механизмдермен жұмыс жасау қабілетіне әсерін зерттеу жүргізілген жоқ. Пациенттің көлік жүргізуге немесе механизмдерді басқаруға қабілеттілігін қарастырған кезде, пациенттің клиникалық жағдайы мен препараттың жағымсыз құбылыстарының бейінін ескеру қажет.

Артық дозалануы

Симптомдары: Волибрис® препаратының артық дозалануы жөніндегі мәліметтер шектеулі. Дені сау еріктілерде бір реттік 50-100 мг жоғарырақ дозаларын (5-10 еселік ең жоғарғы тәуліктік дозасын) тағайындаған кезде мыналар – бас ауыруы, гиперемия, бас айналуы, жүрек айнуы, және мұрынның бітелуі дамыған. Әсер ету механизмін ескерсек, амбризентанмен артық дозалану гипотензияға алып келуі мүмкін.

Емі: гипотензия дамыған жағдайда – белсенді кардиоваскулярлық ем қажет болуы мүмкін. Арнайы у қайтарғысы жоқ.

Шығарылу түрі және қаптамасы

10 таблеткадан поливинилхлоридті/поливинилиденхлоридті үлбір мен алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салады.

3 пішінді қаптамадан қолданылуы жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картоннан жасалған қорапшаға салынады.

Сақтау шарттары

30 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

4 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін препаратты қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші/Қаптаушы

Патеон, Инк., Канада

(2100 Syntex Court, Mississauga, ON L5N7K9 Canada)

Тіркеу куәлігінің иесі

ГлаксоСмитКляйн Инк., Канада

(7333 Mississauga road north, Mississauga, Ontario, L5N 6L4 Canada)

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнім (тауар) сапасына қатысты шағымдарды қабылдайтын ұйымның мекенжайы

Қазақстандағы ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд өкілдігі

050059, Алматы қ., Фурманов к-сі, 273

Телефон нөмірі: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Факс нөмірі: + 7 727 258 28 90

Электронды поштасы: kaz.med@gsk.com

*Медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтың бекітілген нұсқасын
www.dari.kz сайтынан да қараңыз*