

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя Комитета
контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от «03» марта 2016 г.
№ N000875

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Волибрис®**

Торговое название

Волибрис®

Международное непатентованное название

Амбризентан

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг; 10 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество – амбризентана 5 мг или 10 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, магния стеарат

состав оболочки таблеток 5 мг: Опадрай® розовый (спирт поливиниловый, частично гидролизованный, титана диоксид (E171), макрогол 3350, тальк, лецитин (soя) (E322), FD&C красный #40/алюминиевый лак Allura Red AC (E129)).

состав оболочки таблеток 10 мг: Опадрай® красный (спирт поливиниловый, частично гидролизованный, титана диоксид (E171), макрогол 3350, тальк, лецитин (soя) (E322), FD&C красный #40/алюминиевый лак Allura Red AC (E129)).

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, квадратной формы, двояковыпуклые, с гравировкой «GSI» на одной стороне и «K2C» на другой стороне таблетки (дозировка 5 мг).

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-розового цвета, овальной формы, двояковыпуклые, с гравировкой «GSI» на одной стороне и «KE3» на другой стороне таблетки (дозировка 10 мг).

Фармакотерапевтическая группа

Эндотелиновых А рецепторов антагонист селективный. Амбризентан.

Код АТХ C02KX02.

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

Амбризентан быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, достигая максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) примерно через 1,5 ч после приема внутрь как натощак, так и во время еды. Величина C_{max} и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) увеличиваются пропорционально дозе во всем диапазоне терапевтических доз. Равновесное состояние обычно достигается через 4 дня после начала регулярного приема препарата.

В исследовании по изучению влияния приема пищи при применении амбризентана натощак и во время приема пищи с высоким содержанием жира было показано, что C_{max} снижалась на 12 %, в то время как показатель AUC не изменялся. Это снижение C_{max} клинически не значимо, таким образом, амбризентан можно принимать как натощак, так и во время приема пищи.

Распределение

Амбризентан в высокой степени связывается с белками плазмы крови. Связь с белками плазмы крови *in vitro* достигает в среднем 98,8 % и не зависит от концентрации в плазме крови в диапазоне 0,2-20 мкг/мл. Амбризентан связывается, главным образом, с альбумином (96,5 %) и, в меньшей степени, с α 1-кислым гликопротеином.

Распределение амбризентана в эритроцитах невелико. Среднее соотношение форменных элементов крови к плазме крови составляет 0,57 у мужчин и 0,61 — у женщин.

Метаболизм

Амбризентан подвергается глюкуронизации под влиянием нескольких UGT-ферментов (уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераза) (UGT1A9S, UGT2B7S и UGT1A3S) с образованием глюкуронида амбризентана. Амбризентан подвергается также метаболическому окислению под влиянием, главным образом, изофермента CYP3A4 и, в меньшей степени, изоферментов CYP3A5 и CYP2C19 с образованием 4-гидроксиметил-амбризентана, который, в процессе последующей глюкуронизации, превращается в 4-гидроксиметил-амбризентан глюкуронид. В плазме крови AUC 4-гидроксиметил-амбризентана составляет примерно 4 % от исходной AUC амбризентана. Более того, связывающая способность 4-гидроксиметил-амбризентана в отношении ETA-рецепторов более чем в 100 раз ниже, чем у амбризентана. В связи с этим можно считать, что 4-гидроксиметил-амбризентан не играет значимой роли в фармакологической активности амбризентана.

В исследованиях *in vitro* с культурами крысиных и человеческих гепатоцитов было показано, что амбризентан является возможным субстратом для печеночного захватывающего (influx) транспортера органических анионно-транспортных полипептидов (OATP) и выводящего (efflux) транспортера P-гликопротеина (P-gp), но не для печеночного influx или efflux натрий-таурохолатного ко-транспортера протеина (NTCP) или насоса экспорта солей желчных кислот (BSEP), соответственно.

Данные *in vitro* свидетельствуют о том, что амбризентан в терапевтических концентрациях не угнетает изоферменты UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 или 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 цитохрома P450. В дополнительных исследованиях *in vitro* было показано, что амбризентан не угнетает NTCP, OATP или

BSEP. Кроме того, он не индуцирует активность изоформы-2 протеина мультирезистентности к препаратам (MRP2), P-gp или BSEP.

Выведение

Амбризентан и его метаболиты выводятся преимущественно через кишечник с желчью в процессе печеночного и/или внепеченочного метаболизма. 40 % принятой дозы обнаруживаются в каловых массах в виде исходного амбризентана, а 21 % — в виде метаболита 4-гидроксиметил-амбризентана. После приема внутрь приблизительно 22 % принятой дозы определяется в моче: 3,3 % в виде неизмененного амбризентана, а остальное — в виде глюкуронидных метаболитов. Период полувыведения в равновесном состоянии составляет 13,6-16,5 ч у здоровых добровольцев и 12,9-17,9 ч у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ).

Возраст и пол

По результатам популяционного фармакокинетического анализа данных, полученных у здоровых добровольцев и у пациентов с ЛАГ, такие факторы, как пол и возраст, не оказывали значительного влияния на фармакокинетику амбризентана.

Нарушение функции печени

При тяжелой печеночной недостаточности или при клинически значимом повышении активности «печеночных» трансаминаз фармакокинетика амбризентана не изучалась. Тем не менее, считается, что при нарушении функции печени будет иметь место увеличение экспозиции амбризентана (C_{max} и AUC), поскольку его метаболизм связан с глюкуронизацией и, в меньшей степени, окислением с последующим выведением через кишечник с желчью. Значение этого действия, а также его связь с эффективностью и безопасностью не изучалась. Таким образом, не рекомендуется назначать амбризентан пациентам со средней и тяжелой степенью печеночной недостаточности.

По данным конечной популяционной фармакокинетической модели, созданной на основе результатов клинических исследований, выявлена значимая связь между клиренсом амбризентана и функцией печени (с оценкой концентрации общего билирубина).

Однако значение изменений концентрации общего билирубина при этом относительно небольшое.

Нарушение функции почек

При тяжелой почечной недостаточности фармакокинетика амбризентана не изучалась. Однако, на основании того, что почечный метаболизм и выведение амбризентана почками незначительно, считается, что почечная недостаточность не влияет на экспозицию амбризентана.

По данным конечной популяционной фармакокинетической модели, созданной на основе результатов клинических исследований у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) и с клиренсом креатинина между 20 мл/мин и 150 мл/мин, выявлена значимая связь между клиренсом амбризентана и функцией почек (с оценкой клиренса креатинина). Однако маловероятно, что изменение клиренса амбризентана будет иметь клиническое значение. Влияние почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести на экспозицию амбризентана было незначительным. Поэтому не требуется коррекции дозы амбризентана при почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести.

Влияние гемодиализа на диспозицию амбризентана не изучалось.

Фармакодинамика

Механизм действия

Амбризентан является пероральным активным антагонистом рецепторов эндотелина класса пропановой кислоты, селективным в отношении рецепторов эндотелина подтипа А (ЕТА). Эндотелин играет значительную роль в патофизиологии легочной артериальной гипертензии (ЛАГ).

Эндотелин-1 (ЕТ-1) является мощным аутокринным и паракринным пептидом. Два подтипа рецептора ЕТ-1, подтип А (ЕТА) и подтип В (ЕТВ), воздействуют на гладкую мускулатуру сосудов и эндотелий. Действие ЕТА направлено на сужение сосудов и пролиферацию клеток, в то время как действие ЕТВ направлено на расширение сосудов, подавление роста клеток и клиренс ЕТ-1. У пациентов с ЛАГ концентрация ЕТ-1 в плазме повышена в 10 раз, что коррелирует с повышением давления в легочной артерии и ухудшает течение заболевания. Эти данные свидетельствуют о критической роли ЕТ-1 в патогенезе и прогрессировании ЛАГ.

Амбризентан обладает высокой аффинностью к ЕТА-рецепторам и блокирует ЕТА-рецепторы, расположенные преимущественно на поверхности гладкомышечных клеток стенки сосудов и кардиомиоцитов. Это предотвращает эндотелин-опосредованную активацию систем вторичных мессенджеров, что приводит к вазоконстрикции и пролиферации гладкомышечных клеток.

Селективность амбризентана в отношении ЕТА-рецепторов сохраняет опосредованную рецепторами эндотелина подтипа В (ЕТВ) продукцию вазодилататоров (оксида азота и простациклина).

Фармакодинамические эффекты

Применение амбризентана приводит к существенному повышению сердечного индекса у пациентов с ЛАГ, уменьшению среднего давления крови в легочной артерии и среднего индекса легочного сосудистого сопротивления.

Применение амбризентана достоверно снижает содержание В-натрийуретического пептида (BNP) в плазме. Эффект проявляется уже через 4 недели после начала терапии амбризентаном. У пациентов с ЛАГ снижение концентрации BNP сопровождалось улучшением гемодинамических параметров и результатов теста 6-минутной ходьбы (6MWD).

Анализ результатов плацебо-контролируемых исследований показал, что при применении амбризентана внутрь в течение 12 недель отмечается улучшение функционального класса по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в корреляции со снижением концентрации В-натрийуретического пептида (BNP).

Оценка по лонгранжевому критерию показала, что применение амбризентана позволяет значительно увеличить время до клинического ухудшения ЛАГ (отсрочить наступление), указывая на 71 % снижение риска наступления клинического ухудшения в течение 12-недельной терапии амбризентаном.

Помимо этого, у пациентов, получавших амбризентан, более заметные улучшения наблюдались по показателю суммарный индекс физического здоровья и по отдельным шкалам оценки SF-36 (ролевое функционирование, жизненная активность, общее состояние здоровья).

Скорректированное изменение исходного индекса одышки (BDI) относительно первоначального значения составило для группы амбризентана -0.85 (95 % ДИ: от -1.30 до -0.39, $p < 0.001$).

В каждой группе амбризентана на 12-й неделе наблюдались клинически значимые улучшения показателя BDI, причем у пациентов, получавших препарат в дозе 10 мг, эти улучшения были более выраженными, чем у пациентов, которым амбризентан был назначен в дозах 2,5 и 5 мг.

Отсутствие эффективности лечения и увеличение случаев госпитализаций при идиопатическом легочном фиброзе

Было проведено исследование с участием пациентов с идиопатическим легочным фиброзом, 11 % из которых имели вторичную легочную гипертензию (ВОЗ, 3-я группа), но исследование было прекращено в связи с отсутствием эффективности амбризентана у таких пациентов.

Оценка компонентов первичного исхода эффективности в исследовании показала, что в группе амбризентана в сравнении с группой плацебо у пациентов чаще отмечались случаи госпитализации, связанные с дыхательной недостаточностью, смертельные исходы и снижением дыхательной функции. Поэтому амбризентан противопоказан больным с идиопатическим фиброзом легких с или без вторичной легочной гипертензии.

Показания к применению

- легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) для повышения устойчивости к физическим нагрузкам, уменьшения симптомов легочной гипертензии и отсрочки клинического ухудшения, в т.ч. у пациентов с функциональным классом II-III по классификации ВОЗ, с идиопатической ЛАГ, наследственной ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани

- в сочетании с тадалафилом для снижения риска клинической неудачи (комбинированный критерий эффективности, включающий летальный исход, госпитализацию по поводу ЛАГ, прогрессирование заболевания и неудовлетворительный клинический ответ), для улучшения удовлетворительного клинического ответа и для повышения устойчивости к физическим нагрузкам.

Способ применения и дозы

Препарат Волибрис® следует принимать внутрь, вне зависимости от приема пищи, таблетки глотать целиком, запивая водой.

На начальном этапе лечение препаратом Волибрис® должен проводить врач, имеющий опыт лечения ЛАГ.

Лечение препаратом Волибрис® следует начинать с дозы 5 мг 1 раз в сутки.

При хорошей переносимости дозы 5 мг допускается ее увеличение до максимальной суточной дозы 10 мг 1 раз в сутки.

При применении в комбинации с тадалафилом дозу амбризентана следует титровать до 10 мг один раз в сутки.

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы у пациентов 65 лет и старше не требуется (см. «Фармакокинетика»).

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Применение препарата у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени не рекомендовано (см. «Противопоказания»).

Побочные действия

Безопасность амбризентана оценивали во время клинических исследований с участием более 480 пациентов с ЛАГ.

Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости, скорректированная по плацебо, определяется следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$), *очень редко* ($< 1/10\ 000$, включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата, и могут не отражать частоту встречаемости нежелательных явлений, развивающихся в обычной клинической практике.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто:

- анемия (снижение гемоглобина и/или гематокрита)

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто:

- гиперчувствительность (в т.ч. ангионевротический отек, кожная сыпь)

Нарушения со стороны нервной системы

Часто:

- головная боль

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Часто:

- ощущение сердцебиения

- «приливы» крови к голове и верхней части тела

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто:

- заложенность носа (дозозависимая нежелательная реакция), синусит, ринофарингит

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто:

- боль в животе, запор

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто:

- задержка жидкости, периферические отеки.

Опыт применения в продолжительных клинических исследованиях

Долгосрочную безопасность применения (более 3 месяцев) амбризентана оценивали в исследованиях с участием более 500 пациентов. Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях без применения плацебо, описаны ниже. Частота встречаемости определяется как *очень часто* ($\geq 1/10$) и *часто* ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто:

- анемия (снижение гемоглобина и/или гематокрита)

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто:

- гиперчувствительность (включая лекарственную гиперчувствительность)

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто:

- головокружение, головная боль

Нарушения со стороны сердца

Очень часто:

- ощущение сердцебиения

Нарушения со стороны сосудов

Очень часто:

- гиперемия (включая «приливы»)

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень часто:

- заложенность носа, синусит, ринофарингит

- одышка (включая одышку при физической нагрузке)

Сообщения о нарастающей одышке неясной этиологии были зарегистрированы через короткий период времени после начала лечения амбризентаном.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто:

- боль в животе (включая боль в верхней и нижней части живота)

- тошнота

Часто:

- рвота

- запор

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто:

- сыпь (эритематозная сыпь, генерализованная сыпь, макулезная сыпь, папулезная сыпь, зудящая сыпь)

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень часто:

- слабость

- задержка жидкости (включая гиперволемию), периферические отеки

Часто:

- астения

Нарушения со стороны органов зрения

Часто:

- нарушения зрения (в т.ч. размытие изображения, ухудшение зрения)

Опыт применения амбризентана в сочетании с тадалафилом в клинических исследованиях

Безопасность применения амбризентана в комбинации с тадалафилом оценивали в двойном слепом, активно-контролируемом клиническом исследовании с участием 302 пациентов с ЛАГ (более 3 месяцев; медиана экспозиции – 534 дня). Наблюдавшиеся нежелательные реакции, в целом, соответствовали профилю безопасности амбризентана при применении в виде монотерапии. Следующие нежелательные реакции наблюдались чаще при введении амбризентана в сочетании с тадалафилом, чем во время монотерапии любым из препаратов:

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто:

- рвота

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто:

- сыпь (эритематозная сыпь, генерализованная сыпь, макулезная сыпь, папулезная сыпь, зудящая сыпь)

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Часто:

- шум в ушах

Пострегистрационные данные

Помимо нежелательных явлений, определенных в клинических исследованиях, были получены следующие сведения о нежелательных явлениях в период пострегистрационного наблюдения. Так как эти сообщения были получены от неизвестного количества пациентов, частоту их встречаемости оценить невозможно.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

- анемия, требующая переливания крови.

Нарушения со стороны сердца

- сердечная недостаточность (связанная с задержкой жидкости)

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто:

- повышение активности «печеночных» трансаминаз

Частота неизвестна

- нарушение функции печени, аутоиммунный гепатит.

Сообщалось о случаях возникновения или обострения аутоиммунного гепатита и нарушениях функции печени неясной этиологии во время терапии амбризентаном.

Противопоказания

-повышенная чувствительность к амбризентану, соевому белку или любому из компонентов препарата;

- идиопатический легочный фиброз с или без вторичной легочной гипертензии;

- беременность;

- лактация;

- возраст до 18 лет;

- тяжелая степень печеночной недостаточности (10 и более баллов по шкале Чайлд-Пью), в т.ч. цирроз печени;

- повышение активности «печеночных» трансаминаз: АСТ (аспартатаминотрансфераза) и/или АЛТ (аланинаминотрансфераза) более чем в 3 раза от верхней границы нормы (ВГН)

- непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу).

Лекарственные взаимодействия

Амбризентан подвергается метаболизму преимущественно в процессе глюкуронизации и, в меньшей степени, за счет окислительного метаболизма, в основном посредством изофермента CYP3A и, в еще в более меньшей степени, изофермента CYP2C19.

Амбризентан в терапевтических концентрациях не угнетает и не индуцирует ферменты I или II фазы метаболизма лекарственных средств, что свидетельствует в пользу его низкого потенциала воздействия на профиль препаратов, метаболизм которых осуществляется данным путем.

Способность амбризентана повышать активность изофермента CYP3A4 изучалась в исследовании с участием здоровых добровольцев, результаты исследования позволяют предположить отсутствие индуцирующего влияния амбризентана на изофермент CYP3A4.

Циклоспорин А: Совместное применение Волибриса® с циклоспорином А вызывало двукратное повышение экспозиции амбризентана у здоровых добровольцев. В связи с чем, доза препарата Волибрис® должна быть снижена до 5 мг один раз в день при совместном применении с циклоспорином А. Однако многократный прием амбризентана не имеет клинически значимого влияния на экспозицию циклоспорина А и не требует коррекции дозы циклоспорина А.

Кетоконазол: Не требуется коррекция дозы амбризентана при совместном применении с кетоконазолом (ингибиторами изофермента CYP3A).

Рифампицин: коррекции дозы амбризентана при совместном применении с рифампицином не требуется.

Ритонавир и такролимус: Совместное применение амбризентана с ритонавиром 100 мг один раз в день (ингибитор CYP3A, P-GP, и OATP), и амбризентана с такролимусом (субстрат CYP3A и P-гликопротеида; ингибитор UGT) у здоровых добровольцев не оказывает существенного влияния на фармакокинетику обоих препаратов.

Одновременный прием амбризентана с *микофенолата мофетилем* (ММФ), первично метаболизирующимся глюкуронидацией теми же UGT ферментами, как и амбризентан, у здоровых добровольцев не имел клинически значимого влияния на фармакокинетику обоих препаратов.

В клинических исследованиях у больных с ЛАГ, совместное применение амбризентана и *омепразола* (ингибитор CYP2C19) существенно не влияло на фармакокинетику амбризентана.

Одновременный прием амбризентана с *ингибиторами фосфодиэстеразы*, такими как силденафил или тадалафил (оба — субстраты CYP3A), у здоровых добровольцев не выявил влияния на фармакокинетику амбризентана и ингибиторов фосфодиэстеразы.

В клиническом исследовании у здоровых добровольцев-женщин показано, что совместное применение *пероральных контрацептивов*, содержащих норэтиндрон и этинилэстрадиол, и амбризентана (10 мг однократно в сутки) не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику амбризентана. Амбризентан также не влияет на экспозицию эстроген- или прогестеронсодержащих контрацептивов.

При одновременном приеме с *варфарином* амбризентан не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику и фармакодинамику варфарина. Кроме того, при совместном применении с варфарином не меняется фармакокинетика амбризентана.

Амбризентан *in vitro* не оказывает ингибирующего воздействия на P-gp-опосредованное высвобождение *дигоксина* и является слабым субстратом для P-gp опосредованного высвобождения. Кроме того, в исследованиях *in vitro* с культурами крысиных и человеческих гепатоцитов было показано, что амбризентан не ингибирует NTCP, OATP, BSEP и MRP2. Исследования *in vitro* с культурами крысиных гепатоцитов также показали, что амбризентан не индуцирует влияние на P-gp, BSEP или MRP2.

Применение амбризентана у здоровых добровольцев в постоянной дозе не сопровождалось клинически значимыми эффектами в отношении фармакокинетики дигоксина (субстрата P-gp) при его однократном применении.

Особые указания

Нарушения функции печени

Повышение активности «печеночных» трансаминаз наблюдается при применении антагонистов эндотелиновых рецепторов. В связи с этим перед применением препарата Волибрис® необходимо оценить функцию печени.

Если активность АЛТ или АСТ превышает верхнюю границу нормы более чем в 3 раза, то применять препарат Волибрис® не рекомендуется.

У пациентов с клинически выраженной недостаточностью правых отделов сердца, с наличием в анамнезе заболевания печени или повышения уровня аминотрансфераз в ответ на прием препаратов или приеме препаратов, увеличивающих уровень аминотрансфераз, повышается риск увеличения уровня аминотрансфераз в плазме при приеме амбризентана. Таким пациентам показан клинический мониторинг уровня аминотрансфераз.

В случае, если у пациентов в процессе проводимой терапии выявляется клинически значимое повышение активности «печеночных» трансаминаз или если повышение активности «печеночных» трансаминаз сопровождается симптомами нарушения функции печени (например, желтухой), то лечение препаратом Волибрис® необходимо прекратить.

При отсутствии желтухи или клинических симптомов нарушения функции печени в случае нормализации активности «печеночных» трансаминаз можно рассмотреть вопрос о возобновлении применения препарата Волибрис®.

Известно, что у пациентов с ЛАГ встречаются нарушения функции печени и развитие аутоиммунного гепатита, у пациентов с идиопатической ЛАГ часто обнаруживают аутоантитела. При терапии препаратом Волибрис® были зарегистрированы случаи аутоиммунного гепатита, в том числе возможные обострения существующего аутоиммунного гепатита и нарушения функции печени, хотя связь амбризентана с развитием этих случаев остается неясной.

Таким образом, пациенты должны проходить обследование на наличие нарушения функции печени и соблюдать осторожность во время применения амбризентана в качестве монотерапии или в сочетании с другими лекарственными препаратами, применение которых вызывает нарушение функции печени, так как неизвестны дополнительные эффекты при совместном применении амбризентана с этими препаратами.

Лечение аутоиммунного гепатита у пациентов с ЛАГ должно быть оптимизировано до начала применения и во время лечения препаратом Волибрис®. Если у пациента развиваются признаки или симптомы гепатита, или обострение имеющегося аутоиммунного гепатита, применение препарата необходимо прекратить.

Гематологические нарушения

При применении антагонистов эндотелиновых рецепторов, включая амбризентан, отмечено снижение гематокрита и гемоглобина, причем имеются также сообщения о том, что в ряде случаев это приводило к развитию анемии, иногда требовавшей переливания крови. В клинических исследованиях в течение первых нескольких недель лечения наблюдалось снижение гематокрита и гемоглобина, которое

впоследствии возвращалось к норме. В плацебо-контролируемых исследованиях продолжительностью 12 недель среднее снижение гемоглобина к концу курса лечения в сравнении с исходными значениями составило 0,8 г/дл. В долгосрочном, открытом продолжении клинического изучения препарата, среднее снижение гемоглобина по сравнению с исходным значением (в диапазоне от 0,9 г/дл до 1,2 г/дл) сохраняется до 4-х лет лечения препаратом Волибрис®.

Гемоглобин рекомендуется контролировать перед началом применения препарата Волибрис®, через месяц и в дальнейшем — периодически. Пациентам с клинически выраженной анемией применять препарат Волибрис® не рекомендуется. Если в процессе лечения при исключении иных причин наблюдается клинически значимое снижение гемоглобина, то следует рассмотреть вопрос об отмене препарата Волибрис®.

Задержка жидкости

При лечении антагонистами эндотелиновых рецепторов, включая амбризентан, было отмечено возникновение периферических отеков. Отеки также могут быть клиническим следствием ЛАГ. В большинстве случаев при применении препарата Волибрис® в клинических исследованиях периферические отеки носили легкий или умеренно выраженный характер, при этом у пациентов пожилого возраста отеки наблюдались чаще и были более выражены.

В пострегистрационный период были зарегистрированы сообщения о случаях задержки жидкости в организме, развивающейся в течение нескольких недель после начала лечения препаратом Волибрис®, которые в ряде ситуаций стали причиной проведения медицинских мероприятий: терапии диуретиками, госпитализации в связи с нарушением водно-электролитного баланса и/или декомпенсацией сердечной недостаточности.

При уже имеющейся задержке жидкости следует провести терапию в соответствии с ее клиническими проявлениями перед началом курса лечения препаратом Волибрис®.

При возникновении клинически значимой задержки жидкости в ходе терапии препаратом Волибрис® с приростом массы тела или без него необходимо провести дифференциальную диагностику, является ли данный симптом признаком сердечной недостаточности либо проявлением действия амбризентана, и назначить специфическую терапию или отменить препарат Волибрис®.

Легочные венно-окклюзионные заболевания

У пациентов с легочной венно-окклюзионной болезнью отмечались случаи острого отека легких при терапии сосудорасширяющими препаратами, такими как антагонисты эндотелиновых рецепторов. В случае развития острого отека легких во время начала терапии амбризентаном следует учесть возможность наличия легочного венно-окклюзионного заболевания.

Идиопатический легочный фиброз

Амбризентан не показан для лечения пациентов с идиопатическим легочным фиброзом с или без вторичной легочной гипертензии.

Фертильность

В исследованиях антагонистов рецепторов эндотелина у людей и животных было выявлено снижение количества сперматозоидов.

Развитие канальцевой атрофии яичек у животных мужского пола связано с длительным применением антагонистов рецепторов эндотелина, включая амбризентан. Поэтому возможно отрицательное влияние амбризентана на

сперматогенез. Влияние на мужскую фертильность у человека не установлено. Пациенты должны быть предупреждены о возможном негативном влиянии амбризентана на рождаемость.

Беременность

Препарат Волибрис® противопоказан во время беременности.

В доклинических исследованиях выявлено, что амбризентан обладает тератогенным действием. Клинических исследований по применению препарата во время беременности не проводили.

Перед началом лечения препаратом Волибрис® врач должен провести обследование, подтверждающее отсутствие беременности. Женщины репродуктивного возраста должны быть информированы о риске неблагоприятного воздействия амбризентана на плод во время беременности. Диагностирование беременности рекомендовано контролировать ежемесячно тестом на беременность во время всего лечения препаратом Волибрис® как клиническое показание.

Женщины репродуктивного возраста должны пользоваться надежными методами контрацепции во время терапии препаратом Волибрис® и в течение не менее 3 месяцев после ее завершения.

Женщины репродуктивного возраста должны быть информированы о необходимости незамедлительного обращения к своему врачу в случае наступления беременности или возникновения подозрений о ее наличии.

Период лактации

Неизвестно, выделяется ли амбризентан с грудным молоком. Если в период грудного вскармливания необходимо проведение терапии препаратом Волибрис®, то грудное вскармливание рекомендуется прекратить.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Не проводились исследования влияния препарата Волибрис® на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами. Необходимо учитывать клиническое состояние пациента и профиль нежелательных явлений препарата при рассмотрении способности пациента к вождению либо управлению механизмами.

Передозировка

Симптомы: сведения о передозировке препарата Волибрис® ограничены. При назначении более высоких разовых доз 50-100 мг у здоровых добровольцев (5-10 кратной максимальной суточной дозы) развивались – головная боль, гиперемия, головокружение, тошнота, и заложенность носа. Принимая во внимание механизм действия, передозировка амбризентаном потенциально может привести к гипотензии.

Лечение: в случае развития гипотензии – может потребоваться активная кардиоваскулярная терапия. Специфического антидота нет.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой.

По 3 контурных упаковки вместе инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

4 года

Не принимать препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель/Упаковщик

Патеон, Инк., Канада

(2100 Syntex Court, Mississauga, ON L5N7K9 Canada)

Владелец регистрационного удостоверения

ГлаксоСмитКляйн Инк., Канада

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

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

Представительство ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд в Казахстане

050059, г. Алматы, ул. Фурманова, 273

Номер телефона: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Номер факса: + 7 727 258 28 90

Адрес электронной почты: kaz.med@gsk.com

Утвержденную инструкцию по медицинскому применению смотрите также на сайте www.dari.kz