



ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ВОЛИБРИС / VOLIBRIS

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг

«Патеон Инк.», Канада

Изменение № 1

Дата внесения Изменения « 14 11 18 » 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ <u>Краткий обзор профиля безопасности</u> Безопасность амбризентана оценивали при применении в виде монотерапии и/или в составе комбинированной терапии в клинических исследованиях с участием более чем 1200 пациентов с ЛАГ. Нежелательные реакции, выявленные по данным 12-недельного плацебо-контролируемого клинического исследования, представлены ниже по классам систем органов и частоте встречаемости. Информация из долгосрочных, не плацебо-контролируемых исследований (ARIES-E и AMBITION (в сочетании с тадалафилом)) также представлена ниже. Не было выявлено ранее неизвестных нежелательных реакций при длительном	ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ <u>Краткий обзор профиля безопасности</u> Безопасность амбризентана оценивали при применении в виде монотерапии и/или в составе комбинированной терапии в клинических исследованиях с участием более чем 1200 пациентов с ЛАГ. Нежелательные реакции, выявленные по данным 12-недельного плацебо-контролируемого клинического исследования, представлены ниже по классам систем органов и частоте встречаемости. Информация из долгосрочных, не плацебо-контролируемых исследований (ARIES-E и AMBITION (в сочетании с тадалафилом)) также представлена ниже. Не было выявлено ранее неизвестных нежелательных реакций при длительном

Старая редакция	Новая редакция
лечения или при применении амбризентана в сочетании с тадалафилом. При длительном наблюдении в неконтролируемых исследованиях (средний период наблюдения 79 недель) профиль безопасности был аналогичен тому, который наблюдался в краткосрочных исследованиях. Также представлены данные рутинного фармаконадзора. Периферические отеки, задержка жидкости и головная боль (включая головную боль в области придаточных пазух, мигрень) были наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями при применении амбризентана. Более высокие дозы (10 мг) были связаны с более высокой частотой встречаемости этих нежелательных реакций, и периферические отеки, как правило, были более тяжелыми у пациентов в возрасте ≥ 65 лет в краткосрочных клинических исследованиях. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$) и неизвестно (нельзя оценить на основании имеющихся данных). Для дозозависимых нежелательных реакций категория частоты встречаемости отражена для более высокой дозы амбризентана. Категории частоты не	лечения или при применении амбризентана в сочетании с тадалафилом. При длительном наблюдении в неконтролируемых исследованиях (средний период наблюдения 79 недель) профиль безопасности был аналогичен тому, который наблюдался в краткосрочных исследованиях. Также представлены данные рутинного фармаконадзора. Периферические отеки, задержка жидкости и головная боль (включая головную боль в области придаточных пазух, мигрень) являлись наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями при применении амбризентана. Более высокие дозы (10 мг) были связаны с более высокой частотой встречаемости этих нежелательных реакций, и периферические отеки, как правило, были более тяжелыми у пациентов в возрасте ≥ 65 лет в краткосрочных клинических исследованиях. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$) и неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Для дозозависимых нежелательных реакций категория частоты встречаемости отражена для более высокой дозы амбризентана. Категории частоты не

Старая редакция				Новая редакция			
учитывают другие факторы, включая различную продолжительность исследования, фоновые условия и исходные характеристики пациента. Категории частоты встречаемости нежелательных реакций, присвоенные на основании опыта применения в клинических исследованиях, могут не отражать частоту нежелательных явлений, возникающих в обычной клинической практике. В пределах каждой группы частоты встречаемости нежелательные реакции перечислены в порядке уменьшения серьезности.				учитывают другие факторы, включая различную продолжительность исследования, фоновые условия и исходные характеристики пациента. Категории частоты встречаемости нежелательных реакций, присвоенные на основании опыта применения в клинических исследованиях, могут не отражать частоту нежелательных явлений, возникающих в обычной клинической практике. В пределах каждой группы частоты встречаемости нежелательные реакции перечислены в порядке уменьшения серьезности.			
	Амбризентан (ARIES-C и пострегистрационное применение)	Амбризентан (AMBI TION и ARIES-E)	Комбинация с тадалафилом (AMBI TION)		Амбризентан (ARIES-C и пострегистрационное применение)	Амбризентан (AMBI TION и ARIES-E)	Комбинация с тадалафилом (AMBI TION)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			
Анемия (снижение уровня гемоглобина, снижение гематокрита)	Часто ¹	Очень часто	Очень часто	Анемия (снижение уровня гемоглобина, снижение гематокрита)	Часто ¹	Очень часто	Очень часто
Нарушения со стороны иммунной системы				Нарушения со стороны иммунной системы			

Старая редакция				Новая редакция			
Реакции гиперчувствительности (напр., ангионевротический отек, сыпь, зуд)	Нечасто	Часто	Часто	Реакции гиперчувствительности (напр., ангионевротический отек, сыпь, зуд)	Нечасто	Часто	Часто
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>				<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>			
Головная боль (включая головную боль в области придаточных пазух носа, мигрень)	Очень часто ²	Очень часто	Очень часто	Головная боль (включая головную боль в области придаточных пазух носа, мигрень)	Очень часто ²	Очень часто	Очень часто
Головокружение	Часто ³	Очень часто	Очень часто	Головокружение	Часто ³	Очень часто	Очень часто
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>				<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>			
Нечеткость зрения, нарушение зрения	Неизвестно ⁴	Часто	Часто	Нечеткость зрения, нарушение зрения	Неизвестно ⁴	Часто	Часто
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</i>				<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</i>			
Шум в ушах	н/с	н/с	Часто	Шум в ушах	н/с	н/с	Часто
Внезапная потеря слуха	н/с	н/с	Нечасто	Внезапная потеря слуха	н/с	н/с	Нечасто

Старая редакция				Новая редакция			
<i>Нарушения со стороны сердца</i>				<i>Нарушения со стороны сердца</i>			
Сердечная недостаточность	Часто ⁵	Часто	Часто	Сердечная недостаточность	Часто ⁵	Часто	Часто
Ощущение сердцебиения	Часто	Очень часто	Очень часто	Ощущение сердцебиения	Часто	Очень часто	Очень часто
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>				<i>Нарушения со стороны сосудов</i>			
Выраженное снижение артериального давления	Часто ³	Часто	Часто	Выраженное снижение артериального давления	Часто ³	Часто	Часто
Гиперемия	Часто	Часто	Очень часто	Гиперемия	Часто	Часто	Очень часто
Обморок	Нечасто ³	Часто	Часто	Обморок	Нечасто ³	Часто	Часто
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>				<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>			
Носовое кровотечение	Часто ³	Часто	Часто	Носовое кровотечение	Часто ³	Часто	Часто
Одышка	Часто ^{3,6}	Очень часто	Очень часто	Одышка	Часто ^{3,6}	Очень часто	Очень часто
Заложенность верхних дыхательных путей (например, носа, придаточн	Часто ⁷			Заложенность верхних дыхательных путей (например, носа,	Часто ⁷		

Старая редакция				Новая редакция			
ых пазух), синусит, назофарин гит, ринит				придаточ- ных пазух), синусит, назофарин- гит, ринит			
Назофарин гит		Очень часто	Очень часто	Назофа- рингит		Очень часто	Очень часто
Синусит, ринит		Часто	Часто	Синусит, ринит		Часто	Часто
Заложенно сть носа		Очень часто	Очень часто	Заложен- ность носа		Очень часто	Очень часто
<i>Нарушения со стороны желудочно- кишечного тракта</i>				<i>Нарушения со стороны желудочно- кишечного тракта</i>			
Тошнота, рвота, диарея	Часто ³			Тошнота, рвота, диарея	Часто ³		
Тошнота		Очень часто	Очень часто	Тошнота		Очень часто	Очень часто
Рвота		Часто	Очень часто	Рвота		Часто	Очень часто
Диарея		Очень часто	Очень часто	Диарея		Очень часто	Очень часто
Боль в животе	Часто	Часто	Часто	Боль в животе	Часто	Часто	Часто
Запор	Часто	Часто	Часто	Запор	Часто	Часто	Часто
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>				<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>			
Нарушени е функции печени	Нечасто ^{3,8}	н/с	н/с	Нарушение функции печени	Нечасто ^{3,8}	н/с	н/с
Аутоиму нный гепатит	Нечасто ^{3,8}	н/с	н/с	Аутоим- мунный гепатит	Нечасто ^{3,8}	н/с	н/с

Старая редакция				Новая редакция			
Повышени е уровня печеночны х трансамин аз	Часто ³	н/с	н/с	Повыше- ние активности печеноч- ных трансами- наз	Часто ³	н/с	н/с
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>				<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>			
Сыпь	н/с	Часто ⁹	Очень часто ⁹	Сыпь	н/с	Часто ⁹	Часто ⁹
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>				<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>			
Периферич еские отеки, задержка жидкости	Очень часто	Очень часто	Очень часто	Перифери- ческие отеки, задержка жидкости	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Боль в груди/дис- комфорт	Часто	Часто	Очень часто	Боль в груди/дис- комфорт	Часто	Часто	Очень часто
Астения	Часто ³	Часто	Часто	Астения	Часто ³	Часто	Часто
Утомляемо сть	Часто ³	Очень часто	Очень часто	Утомляе- мость	Часто ³	Очень часто	Очень часто
н/с – не сообщалось				н/с – не сообщалось			
¹ см. раздел «Описание отдельных нежелательных реакций».				¹ см. раздел «Описание отдельных нежелательных реакций».			
² Частота встречаемости головной боли была более высокой при применении 10 мг амбризентана.				² Частота встречаемости головной боли была более высокой при применении 10 мг амбризентана.			
³ Данные, полученные по результатам планового фармаконадзора, и показатели частоты на основании опыта применения в				³ Данные, полученные по результатам планового фармаконадзора, и показатели частоты на основании опыта применения в			

Старая редакция	Новая редакция
плацебо-контролируемых клинических исследованиях.	плацебо-контролируемых клинических исследованиях.
⁴ Данные, полученные по результатам планового фармаконадзора	⁴ Данные, полученные по результатам планового фармаконадзора.
⁵ Большинство зарегистрированных случаев сердечной недостаточности было связано с задержкой жидкости. Данные, полученные по результатам планового фармаконадзора, показатели частоты на основании статистического моделирования данных плацебо-контролируемых клинических исследований.	⁵ Большинство зарегистрированных случаев сердечной недостаточности было связано с задержкой жидкости. Данные, полученные по результатам планового фармаконадзора, показатели частоты на основании статистического моделирования данных плацебо-контролируемых клинических исследований.
⁶ Случаи нарастания одышки неясной этиологии были зарегистрированы вскоре после начала терапии амбризентаном.	⁶ Случаи нарастания одышки неясной этиологии были зарегистрированы вскоре после начала терапии амбризентаном.
⁷ Частота встречаемости заложенности носа была дозозависимой при лечении амбризентаном.	⁷ Частота встречаемости заложенности носа являлась дозозависимой при лечении амбризентаном.
⁸ Во время терапии амбризентаном были зарегистрированы случаи аутоиммунного гепатита, включая случаи обострения аутоиммунного гепатита и поражения печени.	⁸ Во время терапии амбризентаном были зарегистрированы случаи аутоиммунного гепатита, включая случаи обострения аутоиммунного гепатита и поражения печени.
⁹ Сыпь включает сыпь эритематозную, сыпь генерализованную, сыпь папулезную и сыпь зудящую.	⁹ Сыпь включает сыпь эритематозную, сыпь генерализованную, сыпь папулезную и сыпь зудящую.
<u>Описание отдельных нежелательных реакций</u>	<u>Описание отдельных нежелательных реакций</u>
В пострегистрационном периоде были зарегистрированы случаи анемии, требующей переливания крови. Частота снижения уровня гемоглобина (анемии) была выше в группе 10 мг амбризентана. Во	В пострегистрационном периоде были зарегистрированы случаи анемии, требующей переливания крови. Частота встречаемости снижения уровня гемоглобина (анемии) была выше в группе

Старая редакция	Новая редакция
всех 12-недельных плацебо-контролируемых клинических исследованиях III фазы снижение средних концентраций гемоглобина у пациентов в группах амбризентана было выявлено уже на 4 неделе (снижение на 0,83 г/дл); средние изменения относительно исходного уровня, как представлялось, стабилизировалось в течение последующих 8 недель. В общей сложности, у 17 человек (6,5 %) в группах лечения амбризентаном отмечалось снижение уровня гемоглобина на ≥ 15 % относительно исходного уровня, который упал ниже нижней границы нормы.	пациентов, получающих 10 мг амбризентана. Во всех 12-недельных плацебо-контролируемых клинических исследованиях III фазы снижение средней концентрации гемоглобина у пациентов в группах амбризентана было выявлено уже на 4 неделе (снижение на 0,83 г/дл); среднее изменение относительно исходного уровня, как представлялось, стабилизировалось в течение последующих 8 недель. В общей сложности, у 17 человек (6,5 %) в группах лечения амбризентаном отмечалось снижение уровня гемоглобина на ≥ 15 % относительно исходного уровня, со значением меньше нижней границы нормы.

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»



Орлова О.А.