

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ВОЛИБРИС / VOLIBRIS

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг

«Патеон Инк.», Канада

Изменение № 4

Дата внесения Изменения « 30 » 04 2021 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

лечении 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 учитывают другие факторы, включая	лечении 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: <i>очень часто</i> ($\geq 1/10$); <i>часто</i> ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); <i>нечасто</i> ($\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$); <i>редко</i> ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$); <i>очень редко</i> ($< 1/10\,000$) и <i>неизвестно</i> (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Для дозозависимых нежелательных реакций категория частоты встречаемости отражена для более высокой дозы амбризентана. Категории частоты не 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 пострегист- рационное применение)	Амбри- зентан (AMBI- TION и ARIES- E)	Комби- нация с тадала- филом (AMBI- TION)
--	--	--	--

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Анемия (снижение уровня гемоглоби- на, снижение гематокри- та)	Часто ¹	Очень часто	Очень часто
---	--------------------	----------------	----------------

Нарушения со стороны иммунной системы

Реакции гиперчув- ствительно- сти (напр., ангионевро- тический отек, сыпь, зуд)	Нечасто	Часто	Часто
--	---------	-------	-------

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 пострегист- рационное применение)	Амбри- зентан (AMBI- TION и ARIES- E)	Комби- нация с тадала- филом (AMBI- TION)
--	--	--	--

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Анемия (снижение уровня гемоглоби- на, снижение гематокри- та)	Часто ¹	Очень часто	Очень часто
---	--------------------	----------------	----------------

Нарушения со стороны иммунной системы

Реакции гиперчув- ствитель- ности (напр., ангионев- ротический отек, сыпь, зуд)	Нечасто	Часто	Часто
--	---------	-------	-------

Нарушения со стороны нервной системы				Нарушения со стороны нервной системы			
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
Нарушения со стороны органа зрения				Нарушения со стороны органа зрения			
Нечеткость зрения, нарушение зрения	Неизвестно ⁴	Часто	Часто	Нечеткость зрения, нарушение зрения	Неизвестно ⁴	Часто	Часто
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения				Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения			
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
Нарушения со стороны сердца				Нарушения со стороны сердца			
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
Нарушения со стороны сосудов				Нарушения со стороны сосудов			
Выраженное снижение артериального давления	Часто ³	Часто	Часто	Выраженное снижение артериального давления	Часто ³	Часто	Часто

Гиперемия	Часто	Часто	Очень часто
Обморок	Нечасто ³	Часто	Часто
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>			
Носовое кровотечение	Часто ³	Часто	Часто
Одышка	Часто ^{3,6}	Очень часто	Очень часто
Заложенность верхних дыхательных путей (например, носа, придаточных пазух), синусит, назофарингит, ринит	Часто ⁷		
Назофарингит		Очень часто	Очень часто
Синусит, ринит		Часто	Часто
Заложенность носа		Очень часто	Очень часто
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>			
Тошнота, рвота, диарея	Часто ³		
Тошнота		Очень часто	Очень часто
Рвота		Часто	Очень часто
давления			
Гиперемия	Часто	Часто	Очень часто
Обморок	Нечасто ³	Часто	Часто
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>			
Носовое кровотечение	Часто ³	Часто	Часто
Одышка	Часто ^{3,6}	Очень часто	Очень часто
Заложенность верхних дыхательных путей (например, носа, придаточных пазух), синусит, назофарингит, ринит	Часто ⁷		
Назофарингит		Очень часто	Очень часто
Синусит, ринит		Часто	Часто
Заложенность носа		Очень часто	Очень часто
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>			
Тошнота, рвота, диарея	Часто ³		
Тошнота		Очень часто	Очень часто

Диарея		Очень часто	Очень часто
Боль в животе	Часто	Часто	Часто
Запор	Часто	Часто	Часто
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>			
Нарушение функции печени	Нечасто ^{3,8}	н/с	н/с
Аутоиммунный гепатит	Нечасто ^{3,8}	н/с	н/с
Повышение активности печеночных трансаминаз	Часто ³	н/с	н/с
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>			
Сыпь	н/с	Часто ⁹	Часто ⁹
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>			
Периферические отеки, задержка жидкости	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Боль в груди/дискомфорт	Часто	Часто	Очень часто
Астения	Часто ³	Часто	Часто
Утомляемость	Часто ³	Очень часто	Очень часто
н/с – не сообщалось			

Рвота		Часто	Очень часто
Диарея		Очень часто	Очень часто
Боль в животе	Часто	Часто	Часто
Запор	Часто	Часто	Часто
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>			
Нарушение функции печени	Неизвестно ^{3,8}	н/с	н/с
Аутоиммунный гепатит	Неизвестно ^{3,8}	н/с	н/с
Повышение активности печеночных трансаминаз	Часто ³	н/с	н/с
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>			
Сыпь	н/с	Часто ⁹	Часто ⁹
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>			
Периферические отеки, задержка жидкости	Очень часто	Очень часто	Очень часто
Боль в груди/дискомфорт	Часто	Часто	Очень часто
Астения	Часто ³	Часто	Часто
Утомляемость	Часто ³	Очень	Очень

¹ см. раздел «*Описание отдельных нежелательных реакций*».

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 плацебо-контролируемых клинических исследованиях.

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.

⁶ Случаи нарастания одышки неясной этиологии были зарегистрированы вскоре после начала терапии 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.

⁹ Сыпь включает сыпь эритематозную, сыпь генерализованную, сыпь папулезную и сыпь зудящую.

Описание отдельных нежелательных реакций

В пострегистрационном периоде были зарегистрированы случаи анемии, требующей переливания крови. Частота встречаемости снижения уровня гемоглобина (анемии) была выше в группе пациентов, получающих 10 мг амбризентана. Во всех 12-

мось		часто	часто
------	--	-------	-------

* н/с – не сообщалось

¹ см. подраздел «*Описание отдельных нежелательных реакций*».

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 плацебо-контролируемых клинических исследованиях.

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.

⁶ Случаи нарастания одышки неясной этиологии были зарегистрированы вскоре после начала терапии 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 неясной этиологии.

⁹ Сыпь включает сыпь эритематозную, сыпь генерализованную, сыпь папулезную и сыпь зудящую.

Описание отдельных нежелательных реакций

В пострегистрационном периоде были зарегистрированы случаи анемии, требующей переливания крови. Частота встречаемости снижения уровня гемоглобина

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.

(анемии) была выше в группе 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.

Специалист отдела
регуляторных отношений
АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»



Карманова П.И.