

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Волибрис, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Волибрис, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: амбризентан.

Волибрис, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 5 мг амбризентана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, масло соевых бобов (соевый лецитин) (см. раздел 4.3, 4.4).

Волибрис, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 10 мг амбризентана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, масло соевых бобов (соевый лецитин) (см. раздел 4.3, 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Волибрис, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Квадратные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета; на одной стороне выгравировано «GS», на другой стороне — «K2C», без деформации и изменений цвета.

Волибрис, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-розового цвета; на одной стороне выгравировано «GS», на другой стороне — «KE3», без деформации и изменений цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Волибрис показан для лечения взрослых пациентов в возрасте от 18 лет с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) II–III функциональных классов по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В комбинации с тадалафилом препарат применяется для снижения риска проводимой терапии (комбинированная конечная точка, включающая летальный исход, госпитализацию при ЛАГ, прогрессирование заболевания и неудовлетворительный клинический ответ), а также для повышения клинической эффективности и способности переносить физическую нагрузку.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

На начальном этапе терапии и наблюдение должен проводить только врач, имеющий опыт лечения ЛАГ.

В монотерапии 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 препарата в комбинации с тадалафилом дозу амбризентана следует титровать до 10 мг 1 раз в сутки.

При одновременном применении с циклоспорином А доза препарата Волибрис должна быть снижена до 5 мг 1 раз в сутки, и пациент должен находиться под наблюдением (см. раздел 4.5).

Ограниченные данные свидетельствуют о том, что резкое прекращение лечения амбризентаном не сопровождается синдромом отмены в виде усиления симптомов ЛАГ.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы препарата у пациентов в возрасте 65 лет и старше не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Метаболизм и выведение амбризентана почками минимальны, поэтому необходимость в коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции почек маловероятна. Существует ограниченный опыт применения амбризентана у лиц с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин); терапию следует начинать с осторожностью в этой подгруппе и следует быть особо внимательным при повышении дозы амбризентана до 10 мг.

Пациенты с нарушением функции печени

Применение препарата Волибрис у пациентов с нарушением функции печени (с циррозом печени или без него) не изучалось. Тем не менее, можно ожидать, что нарушение функции печени приведет к увеличению экспозиции ($C_{\max}$ и AUC) амбризентана, поскольку его основными путями метаболизма являются глюкуронидация и, в меньшей степени, окисление с последующим выведением через кишечник с желчью. Поэтому применение препарата Волибрис у пациентов с тяжелым нарушением функции печени или клинически значимым повышением активности печеночных трансаминаз (более чем в 3 раза выше верхней границы нормы ($> 3 \times \text{ВГН}$)) не рекомендовано (см. разделы 4.3, 4.4, 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Волибрис у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутри вне зависимости от времени приема пищи, запивая водой.

Не рекомендовано делить, разламывать или жевать таблетку.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к амбризентану, соевым бобам, арахису или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Идиопатический легочный фиброз с вторичной легочной гипертензией или без нее.
- Беременность (см. раздел 4.6).
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).
- Возраст до 18 лет.
- Применение препарата у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции.
- Тяжелая степень печеночной недостаточности (10 и более баллов по шкале Чайлд-Пью).
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу).
- Повышение активности печеночных трансаминаз: АСТ (аспартатаминотрансфераза) и/или АЛТ (аланинаминотрансфераза) более чем в 3 раза от ВГН.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

У пациентов с нарушением функции печени, при одновременном применении с циклоспорином А.

Амбризентан не был изучен у достаточного количества пациентов для установления соотношения пользы/риска при ЛАГ I функционального класса по ВОЗ. Эффективность амбризентана в качестве монотерапии у пациентов с ЛАГ IV функционального класса по ВОЗ не была установлена. В случае ухудшения клинического состояния следует рассматривать терапию, которая рекомендована в тяжелой стадии заболевания (например, эпопростенол).

Особые указания

Нарушение функции печени

Повышение активности печеночных трансаминаз наблюдается при применении антагонистов рецепторов эндотелина (см. раздел 5.2). Следует проводить мониторинг результатов функциональных проб печени в соответствии с клиническими показаниями. Если активность трансаминаз АЛТ или АСТ превышает ВГН более чем в 3 раза, то начинать терапию препаратом Волибрис не рекомендуется.

У пациентов с клинически значимой правожелудочковой сердечной недостаточностью, уже имеющимся заболеванием печени или возникшим ранее повышением активности

трансаминаз, связанным с применением лекарственных препаратов для лечения основного заболевания либо применением сопутствующих лекарственных препаратов, которые могут повышать активность трансаминаз либо увеличивать риск их повышения при применении препарата Волибрис, следует проводить мониторинг активности трансаминаз в соответствии с клиническими показаниями.

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 развития этих случаев с препаратом Волибрис остается неясной (см. раздел 4.8).

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

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

При применении других антагонистов рецепторов эндотелина были зарегистрированы случаи повышения активности трансаминаз (АСТ, АЛТ), проявления гепатотоксичности и случаи развития печеночной недостаточности (см. раздел 4.8). Пациентов, у которых после начала лечения препаратом Волибрис развилось нарушение функции печени, следует тщательно обследовать. Лечение препаратом Волибрис необходимо прекратить, если активность печеночных трансаминаз составляет > 5 ВГН, или если повышение данного показателя сопровождается увеличением концентрации билирубина > 2 ВГН, или признаками или симптомами нарушения функции печени при условии исключения других причин указанных нарушений.

Гематологические нарушения

При применении антагонистов рецепторов эндотелина, включая препарат Волибрис, отмечено снижение показателей гематокрита и концентрации 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 терапии наблюдалось снижение показателя гематокрита и концентрации гемоглобина, которые впоследствии возвращались к норме. В плацебо-контролируемых исследованиях продолжительностью 12 недель среднее снижение концентрации гемоглобина к концу курса лечения в сравнении с исходными значениями составило 0,8 г/дл.

По результатам долгосрочных открытых расширенных пилотных клинических исследований 3 фазы среднее снижение концентрации гемоглобина по сравнению с исходным значением (в диапазоне от 0,9 до 1,2 г/дл) сохранялось до четырех лет лечения препаратом Волибрис. В пострегистрационном периоде были зарегистрированы случаи анемии, требующей переливания крови.

Концентрацию гемоглобина рекомендуется контролировать перед началом применения препарата Волибрис, через месяц, 3 месяца и в дальнейшем – периодически. Пациентам с клинически значимыми признаками анемии начинать терапию препаратом Волибрис не рекомендуется. Если в процессе лечения при исключении иных причин наблюдается клинически значимое снижение концентрации гемоглобина, то следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы или отмене препарата Волибрис. Частота встречаемости анемии увеличивалась при применении амбризентана в комбинации с тадалафилом (частота встречаемости нежелательных явлений 15 %) по сравнению с частотой встречаемости анемии при применении амбризентана и тадалафила в качестве монотерапии (7 % и 11 % соответственно).

Задержка жидкости

При лечении антагонистами рецепторов эндотелина, включая препарат Волибрис, было отмечено возникновение периферических отеков. Периферические 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, хотя они могут возникать с большей частотой и тяжестью у пациентов в возрасте ≥ 65 лет. Периферические отеки чаще регистрировали при применении амбризентана в дозировке 10 мг в краткосрочных клинических исследованиях.

В пострегистрационный период были зарегистрированы сообщения о случаях задержки жидкости в организме, развившейся в течение нескольких недель после начала лечения препаратом Волибрис, потребовавших в некоторых случаях лечения диуретиками или госпитализации для проведения дегидратационной терапии или терапии декомпенсированной сердечной недостаточности. При уже имеющейся задержке жидкости следует провести терапию в соответствии с ее клиническими проявлениями перед началом курса лечения препаратом Волибрис.

В ходе терапии препаратом Волибрис при возникновении клинически значимой задержки жидкости с приростом массы тела или без него необходимо провести дифференциальную диагностику, является ли данный симптом признаком сердечной недостаточности, либо проявлением действия препарата Волибрис, и назначить специфическую терапию или отменить препарат Волибрис. Частота встречаемости периферических отеков повышалась при применении амбризентана в комбинации с тадалафилом (частота встречаемости

нежелательных явлений 45 %) по сравнению с частотой встречаемости периферических отеков при применении амбризентана и тадалафила в качестве монотерапии (38 % и 28 % соответственно). Частота встречаемости периферических отеков была максимальной в течение первого месяца после начала лечения.

Легочная веноокклюзионная болезнь

Если во время начала терапии вазодилатирующими средствами, такими как антагонисты рецепторов эндотелина, у пациента развивается острый отек легких, следует учесть возможность наличия веноокклюзионной болезни легких.

Нарушение со стороны почек

Применение препарата Волибрис у пациентов с нарушением функции почек не изучено. Препарат Волибрис не подвергается почечному метаболизму или почечному клиренсу (выведению) в значимой степени, поэтому необходимость коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции почек является маловероятной.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Препарат Волибрис содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Масло соевых бобов (соевый лецитин)

Лекарственный препарат Волибрис содержит масло соевых бобов (соевый лецитин). Препарат Волибрис противопоказан при аллергии на арахис или сою.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

По результатам доклинических исследований 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

В исследовании с участием здоровых добровольцев изучалось влияние повторных доз циклоспорина А (100–150 мг 2 раза в сутки) на равновесную фармакокинетику амбризентана (5 мг 1 раз в сутки) и влияние повторных доз амбризентана (5 мг 1 раз в сутки) на равновесную фармакокинетику циклоспорина А (100–150 мг 2 раза в сутки).

Значения $C_{\max}$ и $AUC_{(0-t)}$ (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от времени 0 до определенного промежутка времени сбора данных) для амбризентана увеличивались (на 48 % и 121 % соответственно) на фоне многократного приема циклоспорина А. На основании этих изменений доза амбризентана должна быть снижена до 5 мг 1 раз в сутки 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

В исследовании с участием 16 здоровых добровольцев изучалось влияние повторных доз кетоконазола (400 мг 1 раз в сутки) на фармакокинетику амбризентана (10 мг 1 раз в сутки). Продолжительность экспозиции амбризентана по данным $AUC_{(0-\infty)}$ (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время», экстраполируемая к бесконечности) и $C_{\max}$ выросли на 35 % и 20 % соответственно. Маловероятно, чтобы эти изменения имели какое-либо клиническое значение, таким образом, амбризентан можно применять с кетоконазолом. На основании результатов этого исследования не требуется коррекции дозы амбризентана при совместном применении с ингибиторами изофермента CYP3A.

Рифампицин

Влияние высоких и повторных доз рифампицина (600 мг 1 раз в сутки) на равновесную фармакокинетику амбризентана (10 мг 1 раз в сутки) изучалось у здоровых добровольцев.

С приемом начальных доз рифампицина появлялось временное увеличение $AUC_{(0-t)}$ амбризентана (на 87 % и 79 % после первичного и вторичного приема рифампицина соответственно). Однако к 8 дню клинически значимого влияния на экспозицию амбризентана при совместном многократном применении с рифампицином не было. Коррекции дозы амбризентана при совместном применении с рифампицином не требуется. Пациенты, получающие терапию амбризентаном, должны находиться под наблюдением после начала лечения рифампицином.

Силденафил

В исследовании с участием 19 здоровых добровольцев было изучено влияние приема силденафила в течение 7 дней (20 мг 3 раза в сутки) на фармакокинетику амбризентана (разовой дозы), а также влияние приема амбризентана в течение 7 дней (10 мг 1 раз в сутки) на фармакокинетику силденафила (разовой дозы). За исключением повышения $C_{\max}$ силденафила на 13 % при совместном применении с амбризентаном, никаких других изменений фармакокинетических параметров силденафила, N-десметил-силденафила и амбризентана выявлено не было. Такое небольшое повышение $C_{\max}$ силденафила не считается клинически значимым.

Тадалафил

Прием тадалафила (40 мг 1 раз в сутки) в сочетании с однократным приемом амбризентана (10 мг) у здоровых добровольцев не вызывал клинически значимого изменения показателей фармакокинетики ни амбризентана, ни его метаболита 4-гидроксиметил-амбризентана. Аналогично многократное применение амбризентана (10 мг 1 раз в сутки) не влияло на

фармакокинетику тадалафила (40 мг однократно в сутки).

Пероральные контрацептивы

В исследовании с участием здоровых добровольцев-женщин изучалось влияние 12-дневного курса приема амбризентана (10 мг 1 раз в сутки) на фармакокинетику перорального контрацептива, содержащего 1 мг норэтиндрона и 35 мкг этинилэстрадиола, принятого однократно. Значения C_{max} и $AUC_{(0-\infty)}$ для этинилэстрадиола несколько снижались (на 8 % и 4 % соответственно), а для норэтиндрона – незначительно увеличивались (на 13 % и 14 % соответственно). Эти изменения продолжительности действия этинилэстрадиола и норэтиндрона были незначительными и маловероятно будут иметь существенное клиническое значение. На основании результатов фармакокинетических исследований не ожидается, что амбризентан может влиять на экспозицию эстроген- или прогестагенсодержащих контрацептивов.

Варфарин

В исследовании с участием 20 здоровых добровольцев изучалось влияние амбризентана (10 мг 1 раз в сутки) на фармакокинетику и фармакодинамику в равновесном состоянии однократной дозы варфарина (25 мг), измерялись протромбиновое время (ПТВ) и международное нормализованное отношение (МНО). Амбризентан не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику и фармакодинамику варфарина. Также при совместном применении с варфарином не меняется фармакокинетика амбризентана.

У пациентов с ЛАГ, получающих варфарин, одновременное применение препарата Волибрис не приводило к клинически значимому изменению ПТВ, МНО или дозы антикоагулянта.

Дигоксин

В исследовании с участием 15 здоровых добровольцев изучалось влияние повторных доз амбризентана (10 мг) на фармакокинетику однократной дозы дигоксина. Многократный прием амбризентана приводил к небольшому увеличению AUC_{0-last} (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от времени 0 до последнего промежутка времени сбора данных) дигоксина и его минимальных концентраций, а также к увеличению C_{max} на 29 %. Увеличение продолжительности воздействия дигоксина в условиях многократного приема амбризентана было сочтено клинически незначительным, коррекции дозы амбризентана не требуется.

Амбризентан *in vitro* не оказывает ингибирующего воздействия на Р-гр опосредованное выведение дигоксина и является субстратом для Р-гр опосредованного выведения. Кроме того, в дополнительных исследованиях *in vitro* с культурами крысиных и человеческих гепатоцитов не было продемонстрировано доказательств того, что амбризентан ингибирует NTCP, OATP, BSEP и MRP2. Согласно результатам исследования, в изолированных гепатоцитах с использованием трансфицированных клеточных линий с человеческим транспортером генов было показано, что амбризентан не ингибирует Р-гр, BCRP, MRP2 или BSEP в концентрациях до 100 мкМ. В исследованиях *in vitro* амбризентан демонстрирует слабое ингибирование OATP1B1, OATP1B3 и NTCP при IC_{50} значениях 47 мкМ, 45 мкМ и приблизительно 100 мкМ соответственно.

Исследования *in vitro* с культурами крысиных гепатоцитов также показали, что амбризентан не индуцирует экспрессию протеинов P-gr, BSEP или MRP2.

Применение амбризентана у здоровых добровольцев в постоянной дозе не сопровождалось клинически значимым влиянием на фармакокинетику дигоксина (субстрата P-gr) при его однократном применении.

Омепразол

В клинических исследованиях одновременное применение амбризентана с омепразолом (ингибитор изофермента CYP2C19) не сопровождалось существенными изменениями фармакокинетики амбризентана у пациентов с ЛАГ.

Другие препараты для направленного лечения ЛАГ

Эффективность и безопасность амбризентана при совместном применении с другими препаратами для лечения ЛАГ (например, простаноидами и стимуляторами растворимой гуанилатциклазы) не были специально изучены в контролируемых клинических исследованиях у пациентов с ЛАГ. Не предполагалось конкретных лекарственных взаимодействий со стимуляторами растворимой гуанилатциклазы или простаноидами на основе известных данных по биотрансформации. Однако не было проведено специфических исследований лекарственных взаимодействий с применением этих препаратов. Поэтому рекомендовано соблюдать осторожность при совместном применении.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

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

Беременность

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

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.

Женщины репродуктивного возраста должны быть информированы о необходимости незамедлительного обращения к своему врачу в случае наступления беременности или возникновения подозрений о ее наличии. Диагностирование беременности рекомендовано контролировать ежемесячно тестом на беременность во время всего лечения препаратом Волибрис как клиническое показание.

Лактация

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

Фертильность

Развитие тестикулярной канальцевой атрофии яичек у животных мужского пола связано с длительным применением антагонистов рецепторов эндотелина, включая амбризентан. Хотя в исследовании ARIES-E не было выявлено четких доказательств пагубного влияния длительной экспозиции амбризентана на количество спермы, длительное применение амбризентана было связано с изменениями маркеров сперматогенеза. В плазме крови наблюдалось снижение концентрации ингибина-B и увеличение концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Влияние препарата на мужскую фертильность у человека не установлено, но нельзя исключать возможность ухудшения сперматогенеза. Длительное применение амбризентана в клинических исследованиях не было связано с изменением уровня тестостерона в плазме крови.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Амбризентан обладает небольшим или умеренным влиянием на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Следует учитывать клиническое состояние пациента и профиль нежелательных реакций амбризентана (таких как выраженное снижение артериального давления, головокружение, астения, утомляемость) при оценке способности пациента к выполнению задач, требующих вынесения суждений, двигательных или когнитивных навыков. Пациенты должны понимать, как на них может повлиять амбризентан перед тем, как управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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 встречавшимися

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.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частоту 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 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 реакций, 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 (AMBITION и ARIES-E)	Комбинация с тадалафилом (AMBITION)
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>			
Анемия (снижение уровня гемоглобина, снижение гематокрита)	Часто ¹	Очень часто	Очень часто
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>			
Реакции гиперчувствительности (например, ангионевротический отек, сыпь, зуд)	Нечасто	Часто	Часто
<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
Головокружение	Часто ³	Очень часто	Очень часто

	Амбризентан (ARIES-C пострегистрационное применение)	Амбризентан (AMBITION и ARIES-E)	Комбинация с тадалафилом (AMBITION)
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>			
Нечеткость зрения, нарушение зрения	Неизвестно ⁴	Часто	Часто
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>			
Шум в ушах	Неизвестно	Неизвестно	Часто
Внезапная потеря слуха	Неизвестно	Неизвестно	Нечасто
<i>Нарушения со стороны сердца</i>			
Сердечная недостаточность	Часто ⁵	Часто	Часто
Ощущение сердцебиения	Часто	Очень часто	Очень часто
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>			
Выраженное снижение артериального давления	Часто ³	Часто	Часто
Приливы (включают приливы жара)	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>Желудочно-кишечные нарушения</i>			
Тошнота, рвота, диарея	Часто ³		

	Амбризентан (ARIES-C пострегистрационное применение)	Амбризентан (AMBITION и ARIES-E)	Комбинация с тадалафилом (AMBITION)
Тошнота		Очень часто	Очень часто
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}	Неизвестно	Неизвестно
Аутоиммунный гепатит	Неизвестно ^{3,8}	Неизвестно	Неизвестно
Повышение активности печеночных трансаминаз	Часто ³	Неизвестно	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>			
Сыпь	Неизвестно	Часто ⁹	Часто ⁹
<i>Общие нарушения и реакции 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

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 (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.

У ряда пациентов (19 %) было продемонстрировано повышение активности гамма-глутамилтрансферазы ($> 3 \times \text{ВГН}$). Клиническая значимость неизвестна.

Прочие особые популяции

Пациенты пожилого возраста

В клинических исследованиях с применением препарата Волибрис в качестве монотерапии периферические отеки были зарегистрированы как дозозависимые, также была отмечена тенденция к их более частому возникновению и более тяжелому течению у пациентов в возрасте 65 лет и старше. В последующем клиническом исследовании (AMBITION) частота возникновения отеков у пациентов, получавших монотерапию амбризентаном, составляла 19 % у пациентов в возрасте < 55 лет и 28 % у пациентов в возрасте ≥ 55 лет. В этом же исследовании частота возникновения отеков у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше) составляла 44 % (44/101), 37 % (18/49) и 29 % (16/56) в группах Волибрис + тадалафил, монотерапии препаратом Волибрис и монотерапии тадалафилом соответственно по сравнению с 45 % (91/201), 39 % (40/103) и 28 % (27/95) у пациентов более молодого возраста (< 65 лет).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых

подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

У здоровых добровольцев применение однократных доз 50 и 100 мг препарата (в 5–10 раз превышающих максимальную рекомендованную дозу) сопровождалось возникновением головной боли, приливов, головокружения, тошноты и заложенности носа. Учитывая механизм действия амбризентана, его передозировка может привести также к выраженному снижению артериального давления (АД).

Лечение

Симптоматическое. В случае выраженного снижения АД может потребоваться проведение активных мероприятий (уложить пациента, приподнять ноги, восполнить объем циркулирующей крови введением кристаллоидов), направленных на поддержку артериального давления. Специфического антидота нет.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антигипертензивные средства; другие антигипертензивные средства; антигипертензивные средства для лечения легочной артериальной гипертензии.

Код АТХ: C02KX02.

Механизм действия

Амбризентан является антагонистом рецепторов эндотелина класса пропановой кислоты, селективным в отношении рецепторов эндотелина подтипа А (ET_A), активным при приеме внутрь. Эндотелин играет значительную роль в патофизиологии ЛАГ.

- Амбризентан блокирует ET_A-рецепторы, расположенные преимущественно на поверхности гладкомышечных клеток стенок сосудов и кардиомиоцитов. Это предотвращает эндотелин-опосредованную активацию систем вторичных мессенджеров, которая приводит к вазоконстрикции и пролиферации гладкомышечных клеток.
- Селективность амбризентана в отношении ET_A-рецепторов по сравнению с рецепторами эндотелина подтипа В (ET_B), как ожидается, сохраняет опосредованную ET_B-рецепторами продукцию вазодилататоров (оксида азота и простациклина).

Применение амбризентана приводит к существенному повышению сердечного индекса у пациентов с ЛАГ.

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

Электрофизиология сердца

Влияние амбризентана на скорректированный интервал QT (QTc) оценивали в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах. Здоровые добровольцы были рандомизированы на прием амбризентана в дозе 10 мг один раз в сутки, с последующим приемом 40 мг амбризентана однократно; либо на прием плацебо, с последующим приемом 400 мг моксифлоксацина однократно; либо на прием только плацебо. Прием амбризентана в дозе 10 мг один раз в сутки не оказывал значимого влияния на интервал QTc. Прием амбризентана в дозе 40 мг приводил к удлинению среднего интервала QTc на 5 мс при $t_{\max}$; верхняя граница 90%-го доверительного интервала (90 % ДИ) составила 9 мс. Влияние одновременного применения амбризентана и ингибиторов его метаболизма (например, кетоконазола, циклоспорина А) на длину интервала QT неизвестно (см. раздел 4.5).

Клиническая эффективность и безопасность

Монотерапия амбризентаном

Эффективность амбризентана была оценена в двух рандомизированных двойных слепых многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях III фазы ARIES-1 и ARIES-2 продолжительностью 12 недель. Исследование ARIES-1 было проведено с участием 202 пациентов, которые получали амбризентан в суточных дозах 5 мг и 10 мг или плацебо. В исследовании ARIES-2 участвовало 192 пациента, которые получали амбризентан в суточных дозах 2,5 мг и 5 мг или плацебо.

В обоих исследованиях основным показателем эффективности было улучшение переносимости физической нагрузки, которое оценивали по увеличению дистанции в тесте шестиминутной ходьбы (T6MX).

Улучшение среднего показателя T6MX по сравнению с исходным показателем наблюдалось через 4 недели терапии и сохранялось на 12 неделе. В группе амбризентана 5 мг скорректированное по плацебо улучшение среднего показателя T6MX по сравнению с исходным уровнем на 12 неделе составило 30,6 м ($p = 0,008$) в исследовании ARIES-1 и 59,4 м ($p < 0,001$) в исследовании ARIES-2. В группе амбризентана 10 мг в исследовании ARIES-1 скорректированное по плацебо улучшение среднего показателя T6MX по сравнению с исходным показателем составило 51,4 м ($p < 0,001$).

Поскольку у пациентов, получавших амбризентан в каждой из групп, наблюдалось значимое улучшение показателя T6MX по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, для дальнейшей оценки вторичных конечных точек использовали результаты объединенного анализа. Ключевой вторичной точкой являлось время до клинического

ухудшения ЛАГ, другими вторичными точками были снижение функционального класса ЛАГ и уменьшение выраженности одышки по шкале Борга.

По результатам объединенного анализа наблюдалась статистически значимая отсрочка клинического ухудшения ЛАГ в группе амбризентана по сравнению с плацебо ($p < 0,001$), при этом отношение рисков составило 0,29 (95 % ДИ: 0,14; 0,59), что свидетельствовало о 71 % снижении риска клинического ухудшения через 12 недель в группе амбризентана по сравнению с плацебо.

Также в объединенной группе амбризентана через 12 недель статистически значимое снижение выраженности одышки по шкале Борга, скорректированное по плацебо, составило $-0,85$ (95 % ДИ: $-1,30$; $-0,39$; $p < 0,001$).

Амбризентан в комбинации с тадалафилом в терапии ЛАГ

Эффект амбризентана и тадалафила в составе комбинированной терапии первой линии был продемонстрирован в многоцентровом двойном слепом активно-контролируемом исследовании AMBITION, в котором проводили сравнение комбинации амбризентана и тадалафила и монотерапии амбризентаном или тадалафилом у 610 пациентов с ЛАГ II–III функционального класса по ВОЗ. Пациентов рандомизировали по группам в соотношении 2:1:1 для получения 1 раз в сутки амбризентана 10 мг и тадалафила 40 мг, амбризентана 10 мг или тадалафила 40 мг. Амбризентан начинали применять в суточной дозе 5 мг в течение 8 недель, а тадалафил в дозе 20 мг в течение 4 недель, затем дозу каждого из препаратов повышали при условии хорошей переносимости.

В исследование были включены пациенты с идиопатической ЛАГ (53 %), наследственной ЛАГ (3 %) или ЛАГ, обусловленной заболеваниями соединительной ткани, врожденным пороком сердца, ВИЧ-инфекцией, лекарственными препаратами или токсинами (АЛАГ 44 %). Медиана времени от постановки диагноза до первого введения исследуемого препарата составляла 22 дня. Состояние примерно 31 % и 69 % пациентов было оценено как II или III функциональный класс по ВОЗ соответственно. Средний возраст пациентов составлял 54,4 года (32 % пациентов были в возрасте 65 лет и старше).

У пациентов с ЛАГ, получавших амбризентан и тадалафил в составе комбинированной терапии первой линии, наблюдалось более выраженное снижение уровня N-концевого мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) по сравнению с объединенными результатами при монотерапии (геометрическое среднее значение, полученное методом наименьших квадратов и выраженное в процентах, снизилось на 67 % по сравнению с 50 % соответственно; $p < 0,0001$). Похожие результаты были получены при сравнении группы комбинированной терапии с группой монотерапии амбризентаном (снижение на 56 %; $p = 0,0111$) и с группой монотерапии тадалафилом (снижение на 44 %; $p < 0,0001$). Снижение уровня NT-pro-BNP наблюдалось на раннем этапе лечения (4 недели) и сохранялось до 24 недели.

Время до наступления неэффективности лечения

Время до наступления неэффективности лечения при ЛАГ являлось комбинированной конечной точкой, определяемой как время до наступления смерти (по любым причинам), госпитализации по поводу ухудшения ЛАГ, прогрессирования заболевания или

неудовлетворительного долгосрочного клинического ответа. У пациентов, получавших амбризентан в комбинации с тадалафилом, наблюдалось достоверное снижение риска неэффективности лечения по сравнению с совокупными данными у пациентов, получавших монотерапию амбризентаном или тадалафилом ($p = 0,0002$), монотерапию амбризентаном ($p = 0,0004$) или монотерапию тадалафилом ($p = 0,0045$). Снижение риска возникновения неэффективности лечения составило 50 % (отношение рисков 0,50; 95 % ДИ: 0,348; 0,724) в группе комбинированной терапии по сравнению с объединенными данными групп монотерапии.

Клинический ответ

Удовлетворительный клинический ответ на 24 неделе был комбинированной вторичной конечной точкой, включавшей следующие показатели: улучшение показателя Т6МХ на 10 % и более по сравнению с исходным значением; снижение функционального класса ЛАГ до I или II класса (по классификации ВОЗ) или сохранение данных классов; отсутствие клинического ухудшения до или на 24 неделе. В группе комбинированной терапии удовлетворительный клинический ответ к 24 неделе был достигнут у 39 % пациентов и был значительно выше, чем в группе объединенной монотерапии (29 %, $p = 0,0264$, отношение шансов 1,563, 95 % ДИ: 1,054, 2,319) и значительно выше, чем в группе монотерапии тадалафилом (27 %, $p = 0,0321$, отношение шансов 1,723, 95% ДИ: 1,047, 2,833). Никакой существенной разницы в удовлетворительном клиническом ответе между комбинированной терапией и монотерапией амбризентаном не наблюдалось.

Переносимость физической нагрузки

Переносимость физической нагрузки в группе комбинированной терапии улучшилась в статистически значимо ($p < 0,005$) большей степени, чем в группах монотерапии: на 24-й неделе медиана изменения в группе комбинированной терапии составила 49 м (95 % ДИ 39,0–57,5) по сравнению с 27 м (95 % ДИ: 12,5; 38,0) в группе монотерапии амбризентаном и 22,7 м (95 % ДИ: 16,5; 35,5) в группе монотерапии тадалафилом.

Отсутствие эффективности лечения и увеличение случаев госпитализаций при идиопатическом легочном фиброзе

Исследование с участием пациентов с идиопатическим легочным фиброзом, 11 % из которых имели вторичную ЛАГ (3 группа по ВОЗ), было прекращено в связи с неэффективностью терапии амбризентаном у таких пациентов.

Оценка критериев эффективности в исследовании показала, что у пациентов в группе амбризентана в сравнении с группой плацебо чаще отмечались случаи госпитализации, связанные с дыхательной недостаточностью, смертельные исходы и снижение дыхательной функции. Поэтому амбризентан противопоказан больным с идиопатическим фиброзом легких с вторичной легочной гипертензией или без нее (см. раздел 4.3).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Амбризентан быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, достигая максимальной концентрации в плазме крови ($C_{\max}$) примерно через 1,5 ч после приема внутрь независимо

от времени приема пищи. 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 независимо от времени 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 $\alpha 1$ -кислым гликопротеином.

Распределение амбризентана в эритроцитах снижено при среднем соотношении форменных элементов крови к плазме 0,57 у мужчин и 0,61 у женщин.

Биотрансформация

Амбризентан подвергается глюкуронидации 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 глюкуронидации 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 EТ_A-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 Р-гликопротеина (P-gp), но не для печеночного influx или efflux Na⁺-зависимого транспортера конъюгированных с глицином или таурином желчных кислот (NTCP) или экспортирующей помпы желчных кислот (BSEP) соответственно.

Данные *in vitro* свидетельствуют о том, что амбризентан в концентрации до 300 мкМ не вызывает выраженного ингибирования ферментов UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 или изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 системы цитохрома P450. Кроме того, в исследованиях *in vitro* с использованием трансфицированных клеточных линий с человеческими транспортерами

генов было показано, что амбризентан в концентрациях до 100 мкМ не ингибирует P-gp, белок резистентности рака молочной железы (BCRP), изоформу-2 белка множественной лекарственной резистентности (MRP2) и BSEP. Амбризентан *in vitro* демонстрирует слабое ингибирование OATP1B1, OATP1B3 и NTCP с концентрацией полумаксимального ингибирования (IC₅₀) при значениях 47 мкМ, 45 мкМ и приблизительно 100 мкМ соответственно. В исследованиях *in vitro* с культурами крысиных и человеческих гепатоцитов не было продемонстрировано доказательств того, что амбризентан ингибирует NTCP, OATP, BSEP и MRP2. Кроме этого, амбризентан не стимулирует экспрессию белков MRP2, P-gp или BSEP в культурах крысиных гепатоцитов. На основании данных, полученных *in vitro* на обеих культурах, не ожидается, что амбризентан в клинически значимых концентрациях может влиять на UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 или изоферменты CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 системы цитохрома P450 или транспорт через BSEP, BCRP, P-gp, MRP2, OATP1B1/3 или NTCP.

Элиминация

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 обнаруживается в моче: 3,3 % в виде неизмененного амбризентана, а остальное – в виде глюкуронидных метаболитов. Период полувыведения из плазмы крови в равновесном состоянии составляет 13,6–16,5 ч у здоровых добровольцев и 12,9–17,9 ч у пациентов с 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.

Почечная недостаточность

При почечной недостаточности фармакокинетика амбризентана не изучалась. Однако, на основании того, что почечный метаболизм и выведение амбризентана почками незначительны, считается, что почечная недостаточность вряд ли приведет к значимому увеличению экспозиции амбризентана.

По данным конечной популяционной фармакокинетической модели, разработанной на основе фармакокинетических данных клинических исследований у пациентов, получавших амбризентан, наблюдалась значимая взаимосвязь между клиренсом амбризентана и функцией почек (с оценкой клиренса креатинина). Однако изменения клиренса амбризентана были относительно небольшими и вряд ли имели клиническое значение.

Печеночная недостаточность

При тяжелой печеночной недостаточности (10 и более баллов по шкале Чайлд-Пью) или при клинически значимом повышении активности печеночных трансаминаз (повышение

активности АСТ и/или АЛТ более чем в 3 раза от ВГН) фармакокинетика амбризентана не изучалась. Тем не менее, считается, что при нарушении функции печени может иметь место увеличение экспозиции амбризентана (C_{max} и AUC), поскольку его основными путями метаболизма являются глюкуронидация и, в меньшей степени, окисление с последующим выведением через кишечник с желчью. Выраженность этого эффекта, а также его связь с эффективностью и безопасностью не изучалась. Таким образом, амбризентан противопоказан для данной группы пациентов.

По данным конечной популяционной фармакокинетической модели, разработанной на основе фармакокинетических данных клинических исследований у пациентов, получавших амбризентан, наблюдалась значимая связь между клиренсом амбризентана и функцией печени (с оценкой концентрации общего билирубина).

Однако значение изменений концентрации общего билирубина при этом относительно небольшое.

5.3. Данные доклинической безопасности

При длительном применении амбризентана у грызунов наблюдались воспаление и изменения эпителия полости носа и/или носовых раковин. У собак такие изменения наблюдались в меньшей степени.

Канцерогенез

В исследованиях на крысах и мышах, получавших амбризентан перорально в течение 2 лет, признаков канцерогенного потенциала не обнаружено. У крыс-самцов наблюдалось небольшое увеличение количества случаев фиброаденомы грудной железы, доброкачественного образования, только при самой высокой дозе амбризентана.

Генотоксичность

Генотоксичность амбризентана была оценена в комплексных исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Амбризентан оказывал кластогенное действие в лимфоцитах человека *in vitro*. Препарат не оказывал мутагенного действия на *Salmonella typhimurium*, не вызывал незапланированного синтеза ДНК в клетках печени крыс и не оказывал кластогенного действия в микроядерном тесте на самцах крыс *in vivo*.

Репродуктивная токсичность

Все представители класса антагонистов рецепторов эндотелина оказывают тератогенное действие. Эффекты амбризентана на эмбриофетальное развитие оценивали у крыс и кроликов при пероральном введении в дни гестации 6–17 и 6–18 соответственно. При всех испытанных дозах наблюдались аномалии нижней челюсти, языка и/или неба.

Кроме того, в исследовании на крысах выявлено повышение частоты дефектов межжелудочковой перегородки, дефектов магистральных сосудов, аномалий щитовидной железы и тимуса, оксификации клиновидной кости и повышение случаев расположения пупочной артерии на левой стороне мочевого пузыря, а не на правой стороне.

У самцов крыс длительное применение антагонистов рецепторов эндотелина, в том числе амбризентана, сопровождалось развитием канальцевой атрофии яичек и стерильностью, в

том числе при применении низких доз (10–300 мг/кг/сут). Через 13 недель или 20 недель после прекращения введения препарата восстановление было не полным. Влияния на количество сперматозоидов или их подвижность отмечено не было. Развитие канальцевой атрофии яичек также наблюдали в исследованиях многократного введения амбризентана у крыс и мышей. У собак снижение фертильности и морфологическое воздействие на сперму наблюдались только при введении препарата в течение 39 недель в дозе в 35 раз превосходящей максимальную дозу для человека, и были обратимыми. При применении амбризентана у самок крыс до момента имплантации эмбриона, не выявлено значимого влияния на фертильность или эмбриофетальное развитие.

Введение амбризентана самкам крыс с позднего срока беременности до лактации вызывало неблагоприятные явления в поведении матери, снижало выживаемость детенышей и ухудшало репродуктивную способность потомства (гипоплазия яичек), при применении доз, превосходящих максимальную рекомендуемую дозу для человека.

У неполовозрелых крыс, получавших амбризентан перорально в высоких дозах (20 мг/кг/сут) один раз в сутки в 7–62 день постнатального развития, наблюдалось уменьшение массы мозга (на 3–8 %) без каких-либо морфологических или нейроповеденческих изменений. Также отмечались эпизоды шумного дыхания, апноэ и гипоксии.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Волибрис, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Пленочная оболочка Опадрай II розовый: спирт поливиниловый частично гидролизированный, тальк, титана диоксид (E171), макрогол 3350, лецитин соевый (E322), лак алюминиевый на основе красителя красного очаровательного (E129).

Волибрис, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Пленочная оболочка Опадрай II красный: спирт поливиниловый частично гидролизированный, тальк, титана диоксид (E171), макрогол 3350, лецитин соевый (E322), лак алюминиевый на основе красителя красного очаровательного (E129).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре 15–30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистере из комбинированной пленки ПВХ/ПВДХ/Al фольги.

По 3 блистера с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

Российская Федерация, 125167, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 37А, корпус 4, этаж 3, помещение XV, комната 1

Тел.: +7 495 777-89-00

Факс: +7 495 777-89-01

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

Адрес: 125167, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 37А, корпус 4, этаж 3, помещение XV, комната 1

Тел.: +7 495 777-89-00

Факс: +7 495 777-89-01

Жалобы на качество лекарственного препарата необходимо направлять на адрес электронной почты: oax81701@gsk.com

Сообщения о нежелательных реакциях необходимо направлять на адрес электронной почты: ru.safety@gsk.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Волибрис доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>