

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ЛП - 006819-030321

СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
АМБРИЗЕНТАН-29Ф

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Амбризентан-29Ф

Международное непатентованное наименование (МНН): Амбризентан

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

СОСТАВ

1 таблетка содержит, мг:

Состав/Дозировка	5 мг	10 мг
<i>Действующее вещество:</i>		
Амбризентан	5,0	10,0
<i>Вспомогательные вещества:</i>		
Лактозы моногидрат	95,0	90,0
Целлюлоза микрокристаллическая (102)	35,0	35,0
Кроскармеллоза натрия	4,0	4,0
Магния стеарат	1,0	1,0
<i>Пленочная оболочка:</i>		
Опадрай II 85G240034 розовый	7,0	
Опадрай II 85G240035 розовый		7,0
Общая масса единицы дозирования	147,0	147,0

Состав пленочной оболочки:

Наименование компонентов	Опадрай® Розовый 85G240034 (дозировка 5 мг)	Опадрай® Розовый 85G240035 (дозировка 10 мг)
	Количество, мг	
Спирт поливиниловый частично гидролизованный	44,00	44,00
Тальк	20,00	20,00
Титана диоксид	18,65	13,74
Макрогол 3350	12,35	12,35
Лецитин соевый	3,50	3,50
Алюминиевый лак на основе красителя красного очаровательного	1,5	6,41

131424

Описание

Дозировка 5 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Дозировка 10 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-розового цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: эндотелиновых А рецепторов антагонист селективный.

Код АТХ: С02КХ02.

Фармакологические свойства**Фармакодинамика***Механизм действия*

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

Амбризентан блокирует ЕТ_А-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 ЕТ_А-рецепторов по сравнению с рецепторами эндотелина подтипа В (ЕТ_В), как ожидается, сохраняет опосредованную ЕТ_В-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 Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в корреляции со снижением концентрации В-натрийуретического пептида (BNP).

Отсутствие эффективности лечения и увеличение случаев госпитализаций при идиопатическом легочном фиброзе

Оценка критериев эффективности в исследовании с участием пациентов с идиопатическим легочным фиброзом 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.

У пациентов с ЛАГ, получавших амбризентан и тадалафил в составе комбинированной терапии первой линии, наблюдалось более выраженное снижение уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) по сравнению с объединенными результатами при монотерапии (снижение на 67 % по сравнению с 50 %, соответственно). Похожие результаты были получены при сравнении группы комбинированной терапии с группой монотерапии (снижение на 56 %) и с группой монотерапии тадалафилом (снижение на 44 %). Снижение уровня NT-pro-BNP наблюдалось на раннем этапе лечения (4 неделя) и сохранялось до 24 недели.

Эффективность амбризентана 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, в котором проводили сравнение комбинации амбризентана и тадалафила и монотерапии амбризентаном или тадалафилом у пациентов с ЛАГ II-III функционального класса по ВОЗ.

У пациентов, получавших амбризентан в комбинации с тадалафилом, наблюдалось достоверное снижение риска неэффективности лечения (на 50 %) по сравнению с совокупными данными у пациентов, получавших монотерапию амбризентаном или монотерапию тадалафилом.

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 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.

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 от 0,2 до 20 мкг/мл. Амбризентан связывается, главным образом, с альбумином (96,5 %) и, в меньшей степени, с α -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.

Метаболизм

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 EТА-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.

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, CYP1A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 системы цитохрома P450 или транспорт через BSEP, BCRP, P-gp, MRp2, OATP1B1/3 или NTCP.

Выведение

Амбризентан и его метаболиты выводятся преимущественно через кишечник с желчью в процессе печеночного и/или внепеченочного метаболизма. Около 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 от 13,6 до 16,5 ч у здоровых добровольцев и от 12,9 до 17,9 ч у пациентов с ЛАГ.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 006819-030321
СОГЛАСОВАНО

Фармакокинетика в особых группах

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.

Пациенты с нарушением функции печени

При тяжелой печеночной недостаточности (10 и более баллов по шкале Чайлд-Пью) или при клинически значимом повышении активности «печеночных» трансаминаз (повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) и/или аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 3 раза от верхней границы нормы) 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. При клинических исследованиях у пациентов, получавших амбризентан, наблюдали значимую связь между клиренсом амбризентана и функцией печени (с оценкой концентрации общего билирубина). Однако значение изменений концентрации общего билирубина при этом относительно небольшое.

Пациенты с нарушением функции почек

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. 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.

Показания к применению

- Лечение ЛАГ II-III функциональных классов по классификации 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 (препарат тадалафил зарегистрирован в РФ только в качестве средства для лечения эректильной дисфункции).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к амбризентану или любому из компонентов препарата,
- повышенная чувствительность к сое и арахису (препарат содержит соевый лецитин);
- идиопатический легочный фиброз с вторичной легочной гипертензией;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- 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 и/или АЛТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы.

С осторожностью

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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

Перед началом лечения амбризентаном 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 как клиническое показание.

Женщины репродуктивного возраста должны пользоваться надежными методами контрацепции во время терапии препаратом 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.

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

Влияние на фертильность

Развитие канальцевой атрофии яичек у животных мужского пола связано с длительным применением антагонистов рецепторов эндотелина, включая амбризентан. Влияние препарата на мужскую фертильность у человека не установлено.

Способ применения и дозы

Внутри вне зависимости от времени приема пищи, запивая водой. Таблетки следует применять целиком, не нарушая их целостности.

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

Взрослые

В монотерапии лечение амбризентаном 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.

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

Дети и подростки

Сведения о безопасности и эффективности применения препарата Амбризентан-29Ф у пациентов в возрасте до 18 лет отсутствуют, поэтому применение препарата у данной возрастной категории пациентов не рекомендовано.

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы препарата у пациентов в возрасте 65 лет и старше не требуется (см. раздел «Фармакологические свойства»).

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 у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не изучалось. Тем не менее, применение амбризентана у пациентов с тяжелым нарушением функции печени или клинически значимым повышением активности печеночных трансаминаз не рекомендовано (см. разделы «Противопоказания», «Фармакокинетика в особых группах» и «Особые указания»).

Применение с циклоспорином А

При одновременном применении с циклоспорином А доза препарата Амбризентан-29Ф должна быть снижена до 5 мг 1 раз в сутки, и пациент должен находиться под наблюдением врача (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Побочное действие

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости, которая определяется следующим образом:

очень часто	$\geq 1/10$;
часто	от $\geq 1/100$ до $<1/10$;
редко	от $\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$;
нечасто	от $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$;
очень редко	$<1/10\ 000$

Краткий обзор профиля безопасности

Безопасность амбризентана оценивали при применении в виде монотерапии и/или в составе комбинированной терапии. Нежелательные реакции, выявленные по данным 12-недельного плацебо-контролируемого клинического исследования, представлены ниже по классам систем органов и частоте встречаемости. 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. 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.

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.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: анемия (снижение уровня гемоглобина, снижение гематокрита).

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: реакции гиперчувствительности (ангионевротический отек, сыпь, зуд).

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль (включая головную боль в области придаточных пазух носа, мигрень).

Часто: головокружение.

Нарушения со стороны сердца

Часто: сердечная недостаточность, ощущение сердцебиения.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: выраженное снижение артериального давления, гиперемия.

Нечасто: обморок.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: носовое кровотечение, одышка, заложенность верхних дыхательных путей (носа, придаточных пазух), синусит, назофарингит, ринит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, запор.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: повышение уровня печеночных трансаминаз.

Нечасто: нарушение функции печени, аутоиммунный гепатит.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень часто: периферические отеки, задержка жидкости.

Часто: боль в груди/дискомфорт, астения, утомляемость.

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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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.

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} (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 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-inf} (экстраполируемая к бесконечности) и C_{max} выросли на 35 % и 20 %, соответственно. Маловероятно, чтобы эти изменения имели какое-либо клиническое значение,

следовательно, амбризентан можно применять с кетоконазолом. Таким образом, 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-му 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 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 1 раз 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. Таким образом, не ожидается, что амбризентан может влиять на экспозицию эстроген- или прогестеронсодержащих контрацептивов.

Варфарин: в исследовании с участием 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 и международное нормализованное отношение. Амбризентан не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику и фармакодинамику варфарина. Также при совместном применении с варфарином не меняется фармакокинетика амбризентана.

Дигоксин: в исследовании с участием здоровых добровольцев изучалось влияние повторных доз амбризентана (10 мг) на фармакокинетику однократной дозы дигоксина. Многократный прием амбризентана приводил к небольшому увеличению AUC_{0-last} (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.

Применение амбризентана у здоровых добровольцев в постоянной дозе не сопровождалось клинически значимым влиянием на фармакокинетику дигоксина (субстрата Р-gp) 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. Не было проведено специфических исследований лекарственных взаимодействий с применением этих препаратов. Поэтому рекомендовано соблюдать осторожность при совместном применении.

Особые указания

Препарат содержит лецитин соевый в составе пленочной оболочки.

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).

Нарушение функции печени

Повышение активности «печеночных» трансаминаз наблюдается при применении антагонистов рецепторов эндотелина (см. раздел «Фармакологические свойства»). Следует проводить мониторинг результатов функциональных проб печени в соответствии с клиническими показаниями. Если активность трансаминаз АЛТ или АСТ превышает верхнюю границу нормы более чем в 3 раза, то начинать терапию препаратом Амбризентан-29 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 Амбризентан-29Ф, 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 Амбризентан-29Ф необходимо прекратить. При отсутствии желтухи или клинических симптомов нарушения функции печени в случае нормализации активности «печеночных» трансаминаз можно рассмотреть вопрос о возобновлении применения препарата.

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

Таким образом, пациенты должны проходить обследование на наличие нарушения функции печени и соблюдать осторожность во время применения препарата в 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. 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. Пациентов, у которых после начала лечения амбризентаном развилось нарушение функции печени, следует тщательно обследовать. Лечение препаратом Амбризентан-29Ф необходимо прекратить, если активность «печеночных» трансаминаз составляет >5 ВГН (верхняя граница нормы), 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 амбризентан, 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 4-х лет лечения амбризентаном.

Концентрацию гемоглобина рекомендуется контролировать перед началом применения препарата Амбризентан-29Ф, через месяц, 3 месяца и в дальнейшем – периодически. Пациентам с клинически значимыми признаками анемии начинать терапию амбризентаном 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 Амбризентан-29Ф.

Задержка жидкости

При лечении антагонистами рецепторов эндотелина, включая амбризентан, было отмечено

возникновение периферических отеков. Периферические отеки также могут быть клиническим следствием ЛАГ. В большинстве случаев при применении амбризентана 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 10 мг в краткосрочных клинических исследованиях.

Зарегистрированы также сообщения о случаях задержки жидкости в организме, развившейся в течение нескольких недель после начала лечения амбризентаном, потребовавших в некоторых случаях лечения диуретиками или госпитализации для проведения дегидратационной терапии или терапии декомпенсации сердечной недостаточности. При уже имеющейся задержке жидкости следует провести терапию в соответствии с ее клиническими проявлениями перед началом курса лечения амбризентаном.

В ходе терапии амбризентаном 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, и назначить специфическую терапию или отменить препарат. 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 вено-окклюзионная болезнь

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

Препарат Амбризентан-29Ф содержит азо-краситель - алюминиевый лак на основе красителя красного очаровательного (E129), который может вызывать аллергические реакции.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Амбризентан обладает небольшим или умеренным влиянием на способность к управлению транспортными средствами и работе 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.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг.

По 30 таблеток в банке из полиэтилена высокой плотности, укупоренную винтовой крышкой из полиэтилена высокой плотности с впаянным влагопоглотителем (силикагелем) и контролем первого вскрытия. 1 банка вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпуск по рецепту.

Производитель, Фасовщик в банку (первичная упаковка)

АО «Фармпроект», Россия, 192236, г. Санкт-Петербург, ул. Софийская, д. 14, лит. А.

Упаковщик (вторичная упаковка), Выпускающий контроль качества

ООО «29 февраля», Россия, 192148, г. Санкт-Петербург, проспект Железнодорожный, д. 40, лит. Д, пом. 4-Н.

Держатель РУ и Организация, принимающая претензии от потребителя

ООО «29 февраля», 192148, г. Санкт-Петербург, проспект Железнодорожный, д. 40, лит. Д, пом. 5-Н.

Телефон: +7 (812) 703-06-84.

Генеральный директор ООО «29 февраля»

Веретенников. Е.А.

