Волибрис



Код АТХ:

- C02KX02

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Амбризентан

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой бледно-розового цвета, квадратные, двояковыпуклые; на одной стороне выгравировано "GS", на другой стороне - "K2C".

	1 таб.
амбризентан	5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 95 мг, целлюлоза микрокристаллическая 35 мг, кроскармеллоза натрия 4 мг, магния стеарат 1 мг.

Состав пленочной оболочки: Опадрай II 7 мг (спирт поливиниловый частично гидролизованный 44 мг, тальк 20 мг, титана диоксид 18.65 мг, макрогол 3350 12.35 мг, лецитин соевый 3.5 мг, лак алюминиевый на основе красителя черного очаровательного 1.5 мг).

10 шт. - блистеры из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги (3) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-розового цвета, овальные, двояковыпуклые; на одной стороне выгравировано "GS", на другой стороне - "KE3".

	1 таб.
амбризентан	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 90 мг, целлюлоза микрокристаллическая 35 мг, кроскармеллоза натрия 4 мг, магния стеарат 1 мг.

Состав пленочной оболочки: Опадрай II 7 мг (спирт поливиниловый частично гидролизованный 44 мг, тальк 20 мг, титана диоксид 13.74 мг, макрогол 3350 12.35 мг, лецитин соевый 3.5 мг, лак алюминиевый на основе красителя черного очаровательного 6.41 мг).

10 шт. - блистеры из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги (3) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Органотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

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

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

Селективность амбризентана в отношении ЕТд-рецепторов сохраняет опосредованную рецепторами эндотелина подтипа В 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).

Фармакокинетика

Всасывание

Амбризентан быстро всасывается в ЖКТ, достигая C_{max} в плазме крови примерно через 1.5 ч после приема внутрь как натощак, так и во время еды. Величина C_{max} и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) увеличиваются пропорционально дозе во всем диапазоне терапевтических доз. Равновесное состояние обычно достигается через 4 дня после начала регулярного приема препарата.

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

Распределение

Амбризентан в высокой степени связывается с белками плазмы крови. Связь с белками плазмы крови invitrodостигает в среднем 98,8 % и не зависит от концентрации в плазме крови в диапазоне 0.2-20 мкг/мл. Амбризентан связывается, главным образом, с альбумином (96.5 %) и, в меньшей степени, с α-кислым гликопротеином. Распределение препарата в эритроцитах невелико. Среднее соотношение форменных элементов крови к плазме крови составляет 0.57 у мужчин и 0.61 — у женщин. *Метаболизм*

Амбризентан подвергается глюкуронизации под влиянием нескольких UGT-ферментов (уридиндифосфат-глкжуронилтрансфераза) (UGT1A9S, UGT2B7S и UGT1A3S) с образованием глюкуронида амбризентана. Подвергается также метаболическому окислению под влиянием, главным образом, изофермента CYP3A4 и, в меньшей степени, изоферментов CYP3A5 и CYP2C19 с образованием 4-гидроксиметил-амбризентана, который в процессе последующей глюкуронизации превращаете 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 $ЕТ_А$-рецепторов более чем в 100 раз ниже по сравнению с амбризентаном. 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 натрий-таурохолатного ко-транспортера протеина (NTCP) или насоса экспорта солей желчных кислот (BSEP).

Данные in vitro свидетельствуют о том, что амбризентан в терапевтических концентрациях не угнетает изоферменты UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 или 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 цитохрома P450. В дополнительных исследованиях in vitro было показано, что амбризентан не угнетает NTCP, OATP или BSEP. Кроме того, он не индуцирует активность изоформы-2 протеина мультирезистентности к препаратам (MRP2), P-gp или BSEP.

Выведение

Амбризентан и его метаболиты выводятся преимущественно через кишечник с желчью в процессе печеночного и/или внепеченочного метаболизма. 40% принятой дозы обнаруживаются в каловых массах в виде неизмененного амбризентана, а 21% — в виде метаболита 4-гидроксиметил-амбризентана. После приема внутрь приблизительно 22% принятой дозы определяется в моче: 3.3 % в виде неизмененного амбризентана, а остальное — в виде глюкуронидных метаболитов. $T_{1/2}$ в равновесном состоянии составляет 13.6-16.5 ч у здоровых добровольцев и 12.9-17.9 ч у пациентов с ЛАГ.

Особые группы пациентов

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 влияли на фармакокинетику амбризентана.

Пациенты с нарушением функции печени

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

По данным конечной популяциоиной фармакокинетической модели, созданной на базе результатов клинических исследований, выявлена значимая связь между клиренсом амбризентана и функцией печени (с оценкой концентрации общего билирубина). Однако значение изменений концентрации общего билирубина при этом относительно небольшое.

Пациенты с нарушением функции почек

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

По данным конечной популяционной фармакокинетической модели, созданной на базе результатов клинических исследований, выявлена значимая связь между клиренсом амбризентана и функцией почек (с оценкой КК). Однако маловероятно, что изменение клиренса амбризентана будет иметь клиническое значение.

Показания к применению:

— легочная артериальная гипертензия II-III функционального класса.

Относится к болезням:

- Артериальная гипертензия
- Гипертензия

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к амбризентану или любому из компонентов препарата (препарат содержит лактозу);

— беременность;

— период лактации;

— 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 верхней границы нормы (ВГН).

С *осторожностью:* у пациентов с нарушением функции печени, при одновременном применении с циклоспорином А.

Способ применения и дозы:

Внутрь, вне зависимости от приема пищи, запивая водой.

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

Взрослым лечение препаратом Волибрис следует начинать с дозы 5 мг 1 раз/сут. При хорошей переносимости дозы 5 мг допускается ее увеличение до максимальной суточной дозы 10 мг 1 раз/сут.

Сведения о применении препарата Волибрис у **пациентов в возрасте до 18 лет** отсутствуют, поэтому применение препарата у данной возрастной категории пациентов не рекомендовано.

Коррекции дозы препарата у **пациентов в возрасте 65 лет и старше** не требуется.

Коррекции дозы препарата у **пациентов с нарушением функции почек** не требуется.

Применение препарата у **пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени** не рекомендовано.

При одновременном применении с циклоспорином А доза препарата Волибрис должна быть снижена до 5 мг 1 раз/сут.

Побочное действие:

Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в зависимости от анатомо-физиологической классификации и частоты встречаемости. Частота встречаемости, определяется следующим образом: очень часто (> 1/10), часто (> 1/100 и < 1/10), нечасто (> 1/1 000 и < 1/100), редко (> 1/10 000 и < 1/1 000), очень редко (< 1/10 000, включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения.

Со стороны кроветворной и лимфатической системы: часто - анемия (снижение гематокрита и/или гемоглобина).

Со стороны иммунной системы: редко - реакции повышенной чувствительности (например, ангионевротический отек, кожная сыпь).

Со стороны нервной системы: часто - головная боль.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - ощущение сердцебиения, приливы крови к голове и верхней части тела; частота неизвестна - сердечная недостаточность (связанная с задержкой жидкости).

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто - заложенность носа (дозозависимая нежелательная реакция), синусит, ринофарингит; частота неизвестна - одышка. Сообщения о нарастании одышки неясной этиологии были зарегистрированы через короткий период времени после начала лечения амбризентаном.

Со стороны ЖКТ: часто - боли в животе, запор; частота неизвестна - тошнота, рвота.

Общие реакции: часто - задержка жидкости, периферические отеки.

Передозировка:

Симптомы: головная боль, приливы крови к голове и верхней части тела, головокружение, тошнота, заложенность носа. Учитывая механизм действия амбризентана, его передозировка может привести также к выраженному снижению АД.

Лечение: симптоматическое. В случае выраженного снижения АД может потребоваться проведение активных мероприятий (уложить пациента, приподнять ноги, восполнить ОЦК введением кристаллогидратов), направленных на поддержку АД. Специфического антидота нет.

Применение при беременности и кормлении грудью:

В доклинических исследованиях выявлено, что амбризентан обладает тератогенным действием. Клинических исследований по применению препарата во время беременности не проводили. Препарат Волибрис не рекомендуется применять во время беременности. Перед началом лечения препаратом Волибрис следует 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 пользоваться надежными методами контрацепции во время терапии препаратом Волибрис и в течение не менее 3 месяцев после ее завершения.

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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

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

Способность амбризентана повышать активность изофермента CYP3A4 изучалась в исследовании с участием здоровых добровольцев, в результате чего его индуцирующего влияния на изофермент CYP3A4 выявлено не было.

Силденафил: в исследовании было изучено влияние приема силденафила в течение 7 дней в дозе 20 мг 3 раза/сут на фармакокинетику амбризентана (разовой дозы), а также влияние приема амбризентана в течение 7 дней по 10 мг 1 раз/сут 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/сут) 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. Фармакокинетика тадалафила (40 мг однократно в сутки) не изменялась при приеме повторных доз амбризентана (10 мг 1 раз/сут).

Циклоспорин А: в исследовании с участием здоровых добровольцев изучалось применение повторных доз циклоспорина А (100-150 мг 2 раза/сут) на фармакокинетику амбризентана (5 мг однократно в сутки) и влияние повторных доз амбризентана (5 мг однократно в сутки) на фармакокинетику циклоспорина А (100-150 мг 2 раза/сут). 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 (48% и 121% соответственно) на фоне многократного приема циклоспорина А. На основании этих изменений доза препарата Волибрис должна быть снижена до 5 мг 1 раз/сут при совместном применении с циклоспорином А. Многократный прием амбризентана не имеет клинически значимого влияния на экспозицию циклоспорина А и не требует корректировки дозы циклоспорина А.

Кетоконазол: в исследовании с участием 16 здоровых добровольцев изучалось применение повторных доз кетоконазола (400 мг 1 раз/сут) на фармакокинетику амбризентана (10 мг однократно в сутки). Продолжительность экспозиции амбризентана по данным AUC (площадь под фармакокинетической кривой "концентрация-время", экстраполируемая к бесконечности) и C_{max} выросла на 35% и 20% соответственно. Маловероятно, чтобы эти изменения имели какое-либо клиническое значение. На основании результатов этого исследования не требуется коррекции дозы амбризентана при соответствующем применении с ингибиторами изофермента CYP3A.

Рифампицин: применение высоких повторных доз рифампицина (600 мг однократно в сутки) на фармакокинетику амбризентана (10 мг однократно в сутки) изучалось у здоровых добровольцев. С приемом начальных доз рифампицина появлялось временное увеличение AUC_{0-t} амбризентана (87% и 79% после первичного и вторичного приема соответственно). Однако к 7-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.

Дигоксин: повторный прием амбризентана (10 мг) у здоровых добровольцев 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 равновесных концентраций, а также к увеличению C_{max} на 29%. Увеличение продолжительности воздействия дигоксина в условиях повторного приема амбризентана было сочтено клинически незначительным. Амбризентан in vitro не оказывал ингибирующего воздействия на P-gp (P-гликопротеин)-опосредованное высвобождение дигоксина. Применение амбризентана у здоровых добровольцев в постоянной дозе не сопровождалось клинически значимыми эффектами в отношении фармакокинетики дигоксина (субстрата P-gp) при его однократном применении.

Пероральные контрацептивы: в исследовании с участием здоровых добровольцев-женщин изучалось влияние 12-дневного курса приема амбризентана (10 мг 1 раз/сут) на фармакокинетику перорального контрацептива, содержащего 1 мг норэтиндрона и 35 мкг этинилэстрадиола, принятого однократно. Значения C_{max} и AUC (площадь под фармакокинетической кривой "концентрация-время", экстраполируемая к бесконечности) для этинилэстрадиола несколько снижались (8% и 4% соответственно), а для норэтиндрона - увеличивались (13% и 14% соответственно). Эти изменения продолжительности воздействия этинилэстрадиола и норэтиндрона были незначительными и, по-видимому, не имели существенного клинического значения. Маловероятно влияние амбризентана на экспозицию эстроген- или прогестеронсодержащих контрацептивов.

Варфарин: амбризентан не влияет на фармакокинетику в равновесном состоянии и антикоагулянтную активность варфарина у здоровых добровольцев. Варфарин также не оказывает значимого воздействия на фармакокинетику амбризентана. Кроме того, в клинических исследованиях с участием пациентов с ЛАГ амбризентан в целом не влиял

на недельную дозу антикоагулянтов типа варфарина, протромбиновое время и международное нормализованное отношение (МНО).

Омепразол: одновременное применение амбризентана с омепразолом (ингибитор изофермента CYP2C19) не сопровождалось существенными изменениями фармакокинетики амбризентана у пациентов с ЛАГ.

Особые указания и меры предосторожности:

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

Если активность АЛТ или АСТ превышает ВГН более чем в 3 раза, то применять препарат Волибрис не рекомендуется. Помимо этого рекомендуется ежемесячно контролировать активность печеночных трансаминаз.

В случае, если у пациента в процессе проводимой терапии выявляется клинически значимое повышение активности печеночных трансаминаз или это 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.

При применении антагонистов эндотелиновых рецепторов, включая амбризентан, отмечено снижение гематокрита и гемоглобина, причем имеются также сообщения о том, что в ряде случаев это приводило к развитию анемии. В клинических исследованиях в течение первых нескольких недель лечения наблюдалось снижение гематокрита и гемоглобина, которое впоследствии возвращалось к норме. В плацебо-контролируемых исследованиях продолжительностью 12 недель среднее снижение гемоглобина к концу курса лечения в сравнении с исходными значениями составило 0.8 г/дл. Гемоглобин рекомендуется контролировать перед началом применения препарата Волибрис, через месяц и в дальнейшем — периодически. Пациентам с клиническими признаками анемии применять препарат Волибрис не рекомендуется. Если в процессе лечения при исключении иных причин наблюдается клинически значимое снижение гемоглобина, то следует рассмотреть вопрос об отмене препарата Волибрис.

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

В пострегистрационный период были зарегистрированы сообщения о случаях задержки жидкости в организме, развивающейся в течение нескольких недель после начала лечения препаратом Волибрис, которые в ряде ситуаций стали причиной проведения медицинских мероприятий: терапии диуретиками, госпитализации в связи с нарушением водно-электролитного баланса и/или декомпенсацией сердечной недостаточности. При уже имеющейся задержке жидкости следует провести терапию в соответствии с ее клиническими проявлениями перед началом курса лечения препаратом Волибрис. При возникновении клинически значимой задержки жидкости в ходе терапии препаратом Волибрис с приростом массы тела или без него необходимо провести дифференциальную диагностику, является ли данный симптом признаком сердечной недостаточности либо проявлением действия амбризентана, и назначить специфическую терапию или отменить препарат Волибрис.

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

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследований, направленных на изучение влияния препарата Волибрис на способность управлять автотранспортом и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не проводилось. Учитывая профиль безопасности препарата, его неблагоприятное влияние на данные виды деятельности считается маловероятным.

При нарушениях функции почек

Коррекции дозы препарата у **пациентов с нарушением функции почек** не требуется.

При нарушениях функции печени

Применение препарата у **пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени** не рекомендовано.

Применение в пожилом возрасте

Коррекции дозы препарата у **пациентов в возрасте 65 лет и старше** не требуется. .

Применение в детском возрасте

Противопоказание: возраст до 18 лет

Условия хранения:

Препарат следует хранить в защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре 15-30°C. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Volibris