Инструкция по применению
Опсамит Таблетки 10 мг 28 шт



Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Италия
Производитель: Патеон
Порядок отпуска: по рецепту
Количество в упаковке: 1

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от белого до почти белого цвета, с тиснением 10 на обеих сторонах.

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: Ядро: Действующее вещество: мацитентан - 10,00 мг Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 38,86 мг, целлюлоза микрокристаллическая PH 101 - 15,75 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) - 2,80 мг, повидон К-30 - 2,10 мг, магния стеарат - 0,35 мг, полисорбат 80 - 0,14 мг Пленочная оболочка: Опадрай белый (Opadry AMB white): поливиниловый спирт, частично гидролизованный - 1,27 мг, титана диоксид - 0,90 мг, тальк - 0,56 мг, лецитин (соевый) - 0,06 мг, ксантановая камедь - 0,01 мг.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры мацитентана и его активного метаболита изучали, в основном, у здоровых добровольцев. Концентрация мацитентана в плазме крови у пациентов с ЛАГ была в 1,2 раза выше, чем у здоровых добровольцев. Концентрация в плазме крови активного метаболита, который приблизительно в 5 раз менее активен, чем мацитентан, была приблизительно в 1,3 раза выше у пациентов с ЛАГ, чем у здоровых добровольцев. На фармакокинетику мацитентана у пациентов с ЛАГ не влияла тяжесть заболевания. После повторного применения фармакокинетические параметры мацитентана изменялись пропорционально в дозах до 30 мг включительно. Всасывание После приема внутрь препарат всасывается в желудочно-кишечном тракте, а максимальная концентрация мацитентана в плазме крови достигается приблизительно через 8 ч. Снижение концентрации мацитентана и его активного метаболита в плазме крови происходит медленно - период полувыведения мацитентана и его активного метаболита составляет 16 ч и 48 ч, соответственно. Прием пищи не влияет на всасывание мацитентана, поэтому препарат можно принимать вне зависимости от времени ее приема. Распределение Мацитентан и его активный метаболит в высокой степени (более 99%) связываются с белками плазмы крови, главным образом, с альбумином и, в меньшей степени, с #1-кислым гликопротеином. мацитентан и его активный метаболит свободно распределяются в тканях, их кажущийся объем распределения составляет 50 л и 40 л, соответственно. Биотрансформация Мацитентан имеет 4 пути метаболизма. Окислительное депропилирование сульфамидной группы приводит к образованию активного метаболита. Данная реакция осуществляется системой цитохрома P450, в основном изоферментом CYP3A4 (около 99%) с небольшим участием изоферментов CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19. Активный метаболит мацитентана циркулирует в плазме крови и может оказывать фармакологическое действие, сходное с действием мацитентана. Другие пути метаболизма не вносят вклад в фармакологическое действие. Для этих путей метаболизма изофермент CYP2C9 играет основную роль с небольшим участием изоферментов CYP2C8, CYP2C19 и CYP3A4. Выведение Мацитентан выводится в процессе активного метаболизма, который происходит преимущественно в печени. Около 50% принятой дозы выводится почками. Особые группы пациентов На фармакокинетику мацитентана и его активного метаболита не оказывают клинически значимого влияния такие показатели, как возраст, пол и этническая принадлежность. Нарушение функции почек Отмечено, что концентрация мацитентана и его активного метаболита в плазме крови пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина Нарушение функции печени Концентрация мацитентана в плазме крови пациентов с печеночной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени тяжести снижалась на 21%, 34% и 6%, соответственно, а его активного метаболита - на 20%, 25% и 25%, соответственно. Данное изменение расценивается как не имеющее клинической значимости.

Показания

Опсамит, в виде монотерапии или в виде комбинированной терапии, показан для долгосрочного лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) у взрослых пациентов с функциональным классом (ФК) II и III по классификации ВОЗ, включая идиопатическую и наследственную ЛАГ, ЛАГ, ассоциированную с системными заболеваниями соединительной ткани, и ЛАГ, ассоциированную с компенсированным простым врожденным пороком сердца.

Способ применения и дозы

Лечение препаратом должно проводиться врачом, имеющим опыт лечения ЛАГ. Препарат Опсамит применяют внутрь в дозе 10 мг (1 таблетка) 1 раз в день, независимо от времени приема пищи. Таблетка, покрытая пленочной оболочкой, не предназначена для разламывания и, в связи с этим, ее следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством воды. Опсамит необходимо принимать каждый день в одно и то же время. Если пациент пропустил дозу препарата Опсамит, ее нужно принять как можно быстрее, и затем продолжить регулярный прием препарата в обычное время. Не следует принимать одновременно две таблетки препарата, чтобы восполнить пропущенную дозу. Особые группы пациентов Пожилые пациенты: коррекция дозы не требуется у пациентов в возрасте 65 лет и старше. Пациенты с нарушением функции почек: на основании данных фармакокинетических исследований коррекция дозы не требуется у пациентов с нарушением функции почек. Клинические данные о применении препарата Опсамит у пациентов с ЛАГ и сопутствующей почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина Пациенты с нарушением функции печени: на основании данных фармакокинетических исследований коррекция дозы не требуется у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени. Клинические данные о применении препарата Опсамит у пациентов с ЛАГ и сопутствующей печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени отсутствуют. Применение препарата Опсамит при печеночной недостаточности тяжелой степени или при клинически значимом повышении активности печеночных трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН) противопоказано (см. раздел Противопоказания). Дети Безопасность и эффективность препарата Опсамит у детей и подростков в возрасте до 18 лет не были установлены. Данные отсутствуют (см. раздел Противопоказания).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к мацитентану и/или любому из компонентов препарата Редко встречающаяся врожденная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, или повышенная чувствительность к белку сои (препарат содержит лактозу и лецитин, полученный из сои) Беременность Период грудного вскармливания Применение препарата у женщин с сохраненным детородным потенциалом, не пользующихся надежными методами контрацепции Тяжелая степень печеночной недостаточности (10 баллов и выше по шкале Чайлда-Пью), как в случае диагностированного цирроза печени, так и без него Исходное повышение активности печеночных трансаминаз - аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН) Почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина Возраст до 18 лет (ограниченный опыт клинического применения).

Применение при беременности и кормлении грудью

Беременность Данные по применению препарата Опсамит во время беременности отсутствуют. В доклинических исследованиях установлена репродуктивная токсичность мацитентана. Применение препарата Опсамит при беременности и у женщин с сохраненным детородным потенциалом, не пользующихся надежными методами контрацепции, противопоказано (см. раздел Противопоказания). Грудное вскармливание Не установлено, проникает ли мацитентан в грудное молоко. При необходимости применения препарата Опсамит грудное вскармливание следует прекратить.

Побочные действия

Безопасность применения препарата Опсамит оценивали в рамках клинического исследования с участием 742 пациентов с симптомной ЛАГ (исследование SERAPHIN). Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями (НР) у пациентов с ЛАГ были назофарингит (14%), головная боль (13,6%) и анемия (13,2%). Большинство НР были от легкой до средней степени тяжести. Кроме того, представлены сведения о нежелательных реакциях, выявленных в ходе пострегистрационного применения. НР, связанные с применением мацитентана, представлены ниже и классифицированы согласно системе MedDRA. Для обозначения частоты НР используется следующая классификация: очень часто (≥ 1/10 случаев) часто (≥ 1/100, Инфекционные и паразитарные заболевания Очень часто: назофарингит, бронхит. Часто: фарингит, гриппоподобный синдром, инфекция мочевыводящих путей. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы Очень часто: анемия, снижение гемоглобина5. Часто:

лейкопения6, тромбоцитопения7. Нарушения со стороны иммунной системы Нечасто: реакции гиперчувствительности (например ангионевротический отек, кожный зуд, кожная сыпь)1. Нарушения со стороны нервной системы Очень часто: головная боль. Нарушения со стороны сосудов Часто: артериальная гипотензия2, приливы Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения Часто: заложенность носа1. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей Часто: повышение активности печеночных трансаминаз4. Общие расстройства и нарушения в месте введения Очень часто: периферические отеки, задержка жидкости3. 1 Данные получены в рамках рутинного фармаконадзора с частотой, основанной на результатах плацебо-контролируемых клинических исследований. 2 Следует отметить, что появление артериальной гипотензии было связано с применением любых антагонистов рецепторов эндотелина-1, включая мацитентан. В долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с ЛАГ случаи артериальной гипотензии наблюдались у 7,0 % пациентов, получавших Опсамит, и у 4,4% - в группе плацебо. 3 Из других НР, связанных с приемом антагонистов рецепторов эндотелина-1, включая мацитентан, отмечают периферические отеки /задержку жидкости. В долгосрочном двойном слепом исследовании у пациентов с ЛАГ частота периферических отеков как НР в группе мацитентана 10 мг и группе плацебо составила 21,9% и 20,5% соответственно. В двойном слепом исследовании у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом периферические отеки как НР зарегистрированы в группе мацитентана и плацебо у 11,8% и 6,8% пациентов, соответственно. В двух двойных слепых исследованиях у пациентов с дигитальными язвами кончиков пальцев на фоне системной склеродермии частота НР в виде периферических отеков составила 13,4 - 16,1% в группе мацитентана 10 мг и в 6,2-4,5% в группе плацебо. Отклонения лабораторных показателей: 4 Печеночные трансаминазы: частота повышения активности печеночных трансаминаз (АЛТ/АСТ) > 3 раз по сравнению с ВГН составила 3,4 % у пациентов с ЛАГ, принимавших Опсамит, и у 4,5% - в группе плацебо. Повышение активности > 5 раз по сравнению с ВГН наблюдалось у 2,5% пациентов, принимавших Опсамит, и у 2% - в группе плацебо. 5 Гемоглобин: применение мацитентана в дозе 10 мг сопровождалось снижением гемоглобина по сравнению с плацебо, в среднем, на 10 г/л. Снижение гемоглобина ниже 100 г/л наблюдалось у 8,7% пациентов, принимавших мацитентан в дозе 10 мг, и у 3,4% пациентов - в группе плацебо. 6 Лейкоциты: у пациентов с ЛАГ, получавших Опсамит, наблюдалось снижение содержания лейкоцитов от исходных значений, в среднем, на 0,7 х 109/л. В группе плацебо снижения содержания лейкоцитов не наблюдалось. 7 Тромбоциты: лечение препаратом Опсамит сопровождалось снижением содержания тромбоцитов, в среднем, на 17 х 109/л, а в группе плацебо - на 11 х 109/л. Безопасность длительной терапии Из 742 пациентов, участвовавших в регистрационном двойном слепом исследовании SERAPHIN, 550 перешли в

долгосрочное исследование открытого продолжения терапии (когорта открытого продолжения терапии включала 182 пациента, продолживших прием мацитентана в дозе 10 мг, и 368 пациентов, получавших плацебо или мацитентан в дозе 3 мг и перешедших на мацитентан в дозе 10 мг). По данным долгосрочного наблюдения за этими 550 пациентами с медианой длительности лечения 3,3 года и максимальной длительностью 10,9 года профиль безопасности соответствовал описанному выше для фазы двойной слепой терапии исследования SERAPHIN.

Передозировка

Наиболее часто встречающимися симптомами передозировки при применении мацитентана в однократной дозе до 600 мг у здоровых добровольцев были головная боль, тошнота и рвота. В случае передозировки может потребоваться применение симптоматической терапии. Принимая во внимание высокую степень связывания мацитентана с белками плазмы крови, применение гемодиализа малоэффективно.

Взаимодействие с другими препаратами

Исследования in vitro Изофермент цитохрома P450 - CYP3A4 - основной изофермент, участвующий в метаболизме мацитентана и образовании его активного метаболита, с небольшим участием изоферментов CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19 (см. раздел Фармакокинетика). мацитентан и его активный метаболит не характеризуются клинически значимым ингибирующим или индуцирующим действием на изоферменты цитохрома P450. Мацитентан и его активный метаболит в клинически значимых концентрациях не являются ингибиторами транспортных систем печени и почек, в том числе полипептидов, транспортирующих органические анионы (OATP1B1 и OATP1B3). мацитентан и его активный метаболит не являются значимыми субстратами OATP1B1 и OATP1B3, а поступают в клетки печени путем пассивной диффузии. Мацитентан и его активный метаболит в клинически значимых концентрациях не являются ингибиторами выводящих печеночных или почечных транспортеров, в том числе белка, ассоциированного с лекарственной мультирезистентностью (P-gp, MDR-1), а также белка экструзии лекарственных препаратов и токсинов (MATE1 и MATE2-K). мацитентан не является субстратом Pgp/MDR-1. В клинически значимых концентрациях мацитентан и его активный метаболит не взаимодействуют с белками, участвующими в транспорте солей желчных кислот в печени, то есть с экспортирующей помпой желчных кислот (BSEP) и натрий-таурохолатным полипептидным ко-транспортером (NTCP). Исследования in vivo Мощные индукторы изофермента CYP3A4: совместное применение с рифампицином, мощным индуктором изофермента CYP3A4, в дозе 600 мг в день, приводило к снижению равновесной экспозиции мацитентана на 79%, однако не изменяло экспозицию активного

метаболита. Необходимо учитывать снижение эффективности препарата Опсамит при совместном применении с мощными индукторами изофермента CYP3A4, такими как рифампицин. Следует избегать совместного применения мацитентана с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицином, Зверобоем продырявленным, карбамазепином, фенитоином) (см. раздел Особые указания). Кетоконазол: совместное применение кетоконазола, мощного ингибитора изофермента CYP3A4, в дозе 400 мг 1 раз в день сопровождалось двукратным повышением экспозиции мацитентана в плазме крови. При совместном применении с кетоконазолом в дозе 200 мг 2 раза в день, исходя из фармакокинетического моделирования, основанного на физиологических принципах, предполагается приблизительно трехкратное увеличение экспозиции мацитентана. При интерпретации этих данных необходимо учитывать неточности, присущие моделированию. Экспозиция активного метаболита мацитентана при этом уменьшалась на 26%. Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении мацитентана с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (см. раздел Особые указания). Флуконазол: при совместном применении с флуконазолом в дозе 400 мг в день, умеренным двойным ингибитором изоферментов CYP3A4 и CYP2C9, по данным фармакокинетического моделирования, основанного на физиологических принципах, экспозиция мацитентана может увеличиться примерно в 3,8 раза. Тем не менее, клинически значимое изменение экспозиции активного метаболита мацитентана не было установлено. При интерпретации этих данных необходимо учитывать неточности, присущие моделированию. Следует соблюдать осторожность при совместном применении мацитентана с умеренными двойными ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 (например, флуконазол и амиодарон) (см. раздел Особые указания). Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении мацитентана с умеренным ингибитором изофермента CYP3A4 (например, ципрофлоксацин, циклоспорин, дилтиазем, эритромицин, верапамил) и умеренным ингибитором изофермента CYP2C9 (например, миконазол, пиперин) (см. раздел Особые указания). Варфарин: многократное применение мацитентана в дозе 10 мг 1 раз в день не влияло на концентрацию в плазме крови S-варфарина (субстрат изофермента CYP2C9) или R-варфарина (субстрат изофермента CYP3A4) после приема разовой дозы варфарина 25 мг. Фармакодинамический эффект варфарина на международное нормализованное отношение не изменялся при совместном применении с мацитентаном. Варфарин не влиял на фармакокинетику мацитентана и его активного метаболита. Силденафил: равновесная экспозиция силденафила, применяемого в дозе 20 мг 3 раза в день, повысилась на 15% при одновременном применении мацитентана в дозе 10 мг 1 раз в день. В свою очередь, силденафил, являющийся субстратом изофермента CYP3A4, не влиял на фармакокинетику мацитентана, но вызывал снижение экспозиции активного метаболита мацитентана на

15%. Данные изменения не имеют клинической значимости. Более того, эффективность и безопасность мацитентана в лечении ЛАГ при совместном применении с силденафилом были подтверждены в рамках плацебо-контролируемого исследования. Циклоспорин А: совместное применение с циклоспорином А в дозе 100 мг 2 раза в день, ингибитором изофермента CYP3A4 и транспортного полипептида органических анионов, не оказывало клинически значимого влияния на равновесную экспозицию мацитентана и его активного метаболита в крови. Гормональные контрацептивы: мацитентан в дозе 10 мг один раз в день не влиял на фармакокинетику пероральных контрацептивных препаратов (норэтистерона в дозе 1 мг и этинилэстрадиола в дозе 35 мкг). Препараты-субстраты белка резистентности рака молочной железы (BCRP): мацитентан в дозе 10 мг 1 раз в день не оказывает влияния на фармакокинетику препаратов, являющихся субстратами белка резистентности рака молочной железы (риоцигуат 1 мг розувастатин 10 мг). Дети Исследования взаимодействия с другими лекарственными средствами проводились только с участием взрослых.

Особые указания

У пациентов с ЛАГ ФК I, по классификации ВОЗ, отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения мацитентана не установлено. Функция печени Повышение активности печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ) ассоциируется с ЛАГ и с применением других антагонистов рецепторов эндотелина-1. Не следует начинать терапию препаратом Опсамит при печеночной недостаточности тяжелой степени или при исходном повышении активности печеночных трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с ВГН (см. разделы Противопоказания и Способ применения и дозы). Необходимо проводить тесты для определения активности печеночных ферментов до начала лечения препаратом Опсамит. Следует контролировать клиническое состояние пациентов для выявления признаков печеночной недостаточности и рекомендовано ежемесячно определять активность АЛТ и АСТ. В случае длительного необъяснимого клинически значимого повышения активности печеночных трансаминаз, а также в случаях, когда такое повышение сопровождается повышением концентрации билирубина более чем в 2 раза по сравнению с ВГН или клиническими симптомами поражения печени (например, желтуха), применение препарата необходимо прекратить. Возобновить терапию препаратом Опсамит можно лишь у пациентов без клинических симптомов поражения печени при нормализации активности печеночных трансаминаз. Гемоглобин Как и при применении других антагонистов рецепторов эндотелина-1, лечение препаратом Опсамит может сопровождаться снижением гемоглобина. В плацебо-контролируемых исследованиях снижение гемоглобина, связанное с применением мацитентана, не было прогрессирующим,

показатели стабилизировались после первых 4-12 недель лечения и оставались стабильными в течение длительного лечения. При применении препарата Опсамит и других антагонистов рецепторов эндотелина-1 зарегистрированы случаи анемии, при которой требовалось проведение гемотрансфузии. Применение препарата не рекомендуется у пациентов с анемией тяжелой степени до начала лечения. Концентрацию гемоглобина следует измерить до начала лечения препаратом Опсамит и далее повторять анализ в соответствии с клинической необходимостью. Веноокклюзионная болезнь легких Имеются сообщения о случаях отека легких при применении сосудорасширяющих средств (в основном, простациклина) у пациентов с веноокклюзионной болезнью легких. Следовательно, если на фоне приема препарата Опсамит у пациентов с ЛАГ появляются признаки отека легких, необходимо учитывать возможность веноокклюзионной болезни. Совместное применение с мощными индукторами изофермента CYP3A4 При одновременном применении с мощными индукторами изофермента CYP3A4 может наблюдаться снижение эффективности мацитентана. Следует избегать совместного применения мацитентана с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицином, Зверобоем продырявленным, карбамазепином, фенитоином) (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Совместное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении мацитентана с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, итраконазолом, кетоконазолом, вориконазолом, кларитромицином, телитромицином, нефазодоном, ритонавиром и саквинавиром) (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Совместное применение с умеренными двойными ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 и в комбинации с умеренным ингибитором изофермента CYP3A4 и умеренным ингибитором изофермента CYP2C9 Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении мацитентана с умеренными двойными ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 (например, флуконазол и амиодарон) (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении мацитентана с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, ципрофлоксацин, циклоспорин, дилтиазем, эритромицин, верапамил) и умеренными ингибиторами изофермента CYP2C9 (например, миконазол, пиперин) (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Нарушение функции почек У пациентов с почечной недостаточностью средней (30 мл/мин ⩽ КК Опыт применения мацитентана у пациентов на гемодиализе отсутствует, следовательно, применение препарата Опсамит у данной группы пациентов не рекомендуется. Женщины с сохраненным детородным потенциалом Для раннего выявления беременности во время терапии препаратом Опсамит рекомендуется ежемесячно проводить тест на беременность.

Вспомогательные вещества Одна таблетка препарата содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), что позволяет сказать, что препарат практически не содержит натрия.Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.:Мацитентан оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Исследования по оценке воздействия препарата Опсамит на способность к управлению транспортным средством и работе с механизмами не проводились. Тем не менее Опсамит может вызывать нежелательные эффекты (например, головную боль, артериальную гипотензию), что может оказывать отрицательное влияние на управление транспортным средством и работу с механизмами.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.