МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Амитиза®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Амитиза®

Международное непатентованное наименование: Лубипростон

Лекарственная форма: капсулы

Состав:

1 капсула 8 мкг содержит

Действующее вещество:

лубипростон 8 мкг.

Вспомогательные вещества (наполнитель капсулы):

триглицериды среднецепочные.

Вспомогательные вещества (оболочка капсулы)[1]*:*

желатин, сорбитановый раствор сорбитола, титана диоксид, краситель железа оксид красный, вода очищенная, чернила Опакод WB черный NSP-78-17827[2].

1 капсула 24 мкг содержит

Действующее вещество:

лубипростон 24 мкг.

Вспомогательные вещества (наполнитель капсулы):

триглицериды среднецепочные.

Вспомогательные вещества (оболочка капсулы)[1]*:*

желатин, сорбитановый раствор сорбитола, краситель красный очаровательный, краситель D&C желтый № 10, вода очищенная, чернила Опакод WB черный NSP-78-17827[2].

[1] представлено в виде состава оболочки после высушивания.

[2] чернила Опакод WB черный NSP-78-17827 состав: спирт SDA 35A (этанол, этилацетат), пропиленгликоль, краситель железа оксид черный, поливинилацетат фталат, вода очищенная, изопропанол, макрогол - 400, аммиак водный 28%.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-006471-120419
СОГЛАСОВАНО

Описание

Дозировка 8 мкг

Промаркированные, овальные, розовые капсулы, заполненные жидким содержимым, без протечек и трещин. Содержимое капсулы прозрачное, без запаха, без мутности и осадка.

Дозировка 24 мкг

Промаркированные, овальные, оранжевые капсулы, заполненные жидким содержимым, без протечек и трещин. Содержимое капсулы прозрачное, без запаха, без мутности и осадка.

Фармакотерапевтическая группа

Слабительное средство.

Код АТХ: A06AX03

Фармакологическое действие

Лубипростон представляет собой активатор хлорных каналов местного действия. Усиливая секрецию жидкости в просвет кишечника, препарат не влияет на концентрацию ионов натрия и калия в сыворотке крови, не влияет на электролитный баланс даже при длительном применении и не вызывает обезвоживания.

Лубипростон избирательно активирует ClC-2 – хлорные каналы, присутствующие на апикальной мембране эпителиоцитов кишечника человека, при помощи механизма, независимого от протеинкиназы А, тем самым не оказывает негативного влияния на слизистую кишечника. Увеличивая секрецию кишечного сока, лубипростон облегчает пассаж содержимого кишечника или каловых масс, приводя к увеличению частоты дефекаций, а также к исчезновению вздутия, абдоминального дискомфорта, кроме этого нормализует консистенцию каловых масс, уменьшает период натуживания при хроническом идиопатическом запоре, синдроме раздраженного кишечника, а также при запоре, возникшем в результате применения опиоидов. Эффект не зависит от возраста пациентов, в том числе и в старших возрастных группах.

Активируя ClC-2 – хлорные каналы на апикальной мембране эпителиоцитов кишечника, лубипростон устраняет антисекреторный эффект опиатов, вызванный снижением возбудимости секретомоторных нейронов.

Кроме того, в исследованиях *ex vivo* на ишемизированной кишке свиньи и на модели воспалительного заболевания кишечника показано, что, активируя ClC-2 – хлорные каналы, лубипростон способствует восстановлению барьерной функции слизистой оболочки и снижению проницаемости слизистой оболочки кишечника путем

восстановления белков комплекса плотных контактов.

Фармакодинамика

Результаты доклинических исследований показали, что прием лубипростона внутрь увеличивает транспорт ионов хлора, усиливает секрецию жидкости в просвет кишечника и улучшает транзит каловых масс.

Клиническая эффективность

Хронический идиопатический запор

В ходе клинических исследований продемонстрирована эффективность препарата Амитиза® при хроническом идиопатическом запоре или хроническом запоре (за исключением запоров, обусловленных органическими заболеваниями). У пациентов, получавших препарат Амитиза® по 24 мкг два раза в сутки, частота спонтанной дефекации (СД) в течение первой и последующих недель лечения была выше, чем в группе плацебо. В группе, принимавшей препарат Амитиза®, по сравнению с группой плацебо был выше процент пациентов, у которых наступила СД в первые 24 часа после приема препарата. В группе активного лечения (препарат Амитиза®) время до первой дефекации также было меньше, чем в группе плацебо. В группе пациентов, получавших препарат Амитиза®, также наблюдали более выраженное облегчение признаков и симптомов запора (вздутие живота, дискомфорт в животе, изменение консистенции кала и напряжение при дефекации), а также уменьшение выраженности запора и более высокую эффективность лечения, по сравнению с группой плацебо. Данные анализа эффективности по подгруппам в зависимости от пола, возраста, расовой принадлежности, а также в подгруппе пожилых пациентов (65 лет и старше) были сходны с результатами в общей популяции пациентов. После окончания приема препарата Амитиза® эффекта «рикошета» не наблюдалось.

Синдром раздраженного кишечника с запором

В ходе клинических исследований продемонстрирована эффективность препарата Амитиза® при синдроме раздраженного кишечника с запором. Через 12 недель лечения группа активного лечения (8 мкг препарата Амитиза® два раза в сутки) значимо превосходила группу плацебо по доле пациентов с критериями «общего ответа на лечение». Пациент соответствовал критериям «общего ответа на лечение», если по крайней мере на протяжении 2 из 3 месяцев исследования у него были критерии «ежемесячного ответа на лечение». При «ежемесячном ответе на лечение» по крайней мере на протяжении 2 недель данного месяца пациент оценивал свое состояние как «значительное облегчение симптомов» или на протяжении всего месяца (4 недели) как «умеренное улучшение» или лучше. При ежемесячной оценке эффективности «не

ответившими на лечение» считались пациенты, которые ежемесячно сообщали об «умеренном» или «выраженном» ухудшении симптомов, а также те, кто чаще прибегал к применению препаратов резерва или прекратил участие в исследовании из-за неэффективности лечения.

После завершения одного из базовых исследований был предусмотрен четырехнедельный период с рандомизированным прекращением приема препарата, в ходе которого пациенты, получавшие препарат Амитиза® на протяжении 12 недель в базовом исследовании, были повторно рандомизированы для получения плацебо или продолжения приема препарата Амитиза®. У пациентов с «общим ответом на лечение» из группы получавших препарат Амитиза® в базовом исследовании, и повторно рандомизированных для получения плацебо, частота СД не снижалась менее исходного уровня.

Опиоид-индуцированные запоры

Эффективность препарата Амитиза® при опиоид-индуцированных запорах продемонстрирована в ходе клинических исследований среди пациентов с нераковой болью. Группа активного лечения (препарат Амитиза®) статистически значимо превосходила группу плацебо по доле пациентов с критериями «общего ответа на лечение» (увеличение исходного числа СД на 1 и более на протяжении всех недель лечения, по которым имелись данные, а также 3 и более СД в неделю по меньшей мере за 9 из 12 недель лечения). У пациентов, получавших препарат Амитиза® по 24 мкг два раза в сутки на протяжении 12 недель, также была выше частота СД на восьмой неделе лечения и общая частота СД на протяжении всего периода лечения, по сравнению с группой плацебо. В группе активного лечения (препарат Амитиза®), по сравнению с плацебо, продемонстрировано увеличение доли пациентов со СД в первые 4, 8, 12, 24 и 48 часов после приема первой дозы препарата. Время до первой дефекации также было меньше, чем в группе плацебо. В группе пациентов, получавших препарат Амитиза®, также наблюдали более выраженное облегчение признаков и симптомов запора (вздутие живота, дискомфорт в животе, изменение консистенции кала и натуживание при дефекации), а также уменьшение выраженности запора и более высокие оценки эффективности лечения, по сравнению с группой плацебо. Данные анализа эффективности по подгруппам в зависимости от пола, возраста, расовой принадлежности, а также в подгруппе пожилых пациентов (65 лет и старше) были сходны с результатами в общей популяции пациентов.

Фармакокинетика

При пероральном приеме лубипростон обладает низкой системной биодоступностью: концентрации препарата в плазме крови не достигают предела количественного

определения (10 пг/мл). Таким образом, нельзя достоверно вычислить такие стандартные показатели фармакокинетики препарата, как площадь под кривой «концентрация-время» (AUC), максимальная концентрация (C_{max}) и период полувыведения ($t_{½}$). Однако описаны фармакокинетические параметры метаболита М3 – единственного активного метаболита, поддающегося измерениям. Пол не влияет на фармакокинетику метаболита М3, образующегося при пероральном введении лубипростона.

Всасывание

Поскольку при пероральном введении лубипростон обладает низкой системной биодоступностью, концентрации препарата в плазме крови не достигают предела количественного определения (10 пг/мл). В ходе фармакокинетических клинических исследований, проводимых на западной популяции, максимальные концентрации метаболита М3 в плазме крови наблюдались примерно через 1,10 часа после однократного перорального приема 24 мкг лубипростона. Значение C_{max} было 41,5 пг/мл, среднее значение AUC_{0-t} было 57,1 пг/час/мл. После однократного приема 24 и 144 мкг лубипростона значение AUC_{0-t} метаболита М3 увеличивается пропорционально дозе препарата.

В ходе похожих исследований, проведенных в Японии, не выявлено существенных этнических различий по основным фармакокинетическим параметрам и показателям системного воздействия лубипростона и его основного метаболита М3.

Распределение

При изучении связывания с белками плазмы крови в условиях *in vitro* показано, что лубипростон связывается с белками плазмы крови человека примерно на 94 %. В доклинических исследованиях с использованием лубипростона, меченого радиоактивной меткой, показано, что препарат в незначительных количествах распределяется вне тканей желудочно-кишечного тракта. Через 48 часов после введения меченого препарата во всех тканях наблюдались лишь минимальные концентрации лубипростона.

Метаболизм

По результатам доклинических исследований на животных и клинических исследований, лубипростон быстро и интенсивно метаболизируется путем восстановления карбонильной группы в положении 15, β-окисления α-цепи и ω-окисления ω-цепи. Реакция восстановления карбонильной группы в положении 15 протекает под действием карбонил-редуктазы, экспрессированной в различных органах и тканях. Метаболит лубипростона М3, найденный у животных и человека, образуется путем восстановления карбонильной группы на гидроксильном остатке в положении 15. Последний включает как α-гидрокси, так и β-гидрокси эпимеры. Концентрация метаболита М3 в крови

составляет менее 10 % от дозы меченого лубипростона. В доклинических исследованиях показано, что лубипростон быстро метаболизируется в желудке и тощей кишке, вероятнее всего, без системной абсорбции. Предполагается, что у людей имеет место подобный механизм.

Выведение

Лубипростон не обнаруживался в плазме крови; однако период полувыведения ($t_{1/2}$) метаболита М3 варьирует от 0,9 до 1,4 часов. В течение 24 часов после однократного приема 72 мкг ^{3}Н–меченного лубипростона 60 % общей радиоактивности обнаруживалось в моче, а через 168 часов 30 % радиоактивности обнаруживалось в кале. У человека лубипростон и метаболит М3 обнаруживаются в кале лишь в следовых количествах.

Влияние пищи

Влияние пищи на абсорбцию, метаболизм и выведение лубипростона изучено в исследовании с однократным приемом ^{3}Н-меченного лубипростона в дозе 72 мкг. При анализе фармакокинетических показателей по общей радиоактивности отмечено, что после приема лубипростона с жирной пищей C_{max} уменьшается на 55 % при неизмененном показателе $AUC_{0-\infty}$. Данные клинических исследований не показали явной связи эффекта препарата с характером принимаемой пищи и жидкости.

Показания к применению

- хронический идиопатический запор у взрослых (ХИЗ);
- синдром раздраженного кишечника с запором (СРК-З) у женщин в возрасте 18 лет и старше;
- опиоид-индуцированный запор (ОИЗ) у пациентов с хронической нераковой болью.

Эффективность препарата Амитиза® при лечении опиоид-индуцированных запоров, вызванных применением производных дифенилгептана (например, метадон), не установлена.

Противопоказания

- кишечная непроходимость механического генеза или подозрение на неё;
- гиперчувствительность к любому из компонентов препарата;
- детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием клинических данных по применению.

С осторожностью

Беременность и период грудного вскармливания.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Опыт применения препарата Амитиза® в период беременности ограничен. Препарат Амитиза® принимают во время беременности лишь в том случае, когда потенциальная польза применения превышает возможный риск для плода.

Период грудного вскармливания

Результаты доклинических исследований показывают, что при пероральном введении препарата следов лубипростона или его активных метаболитов в грудном молоке не обнаружено. Однако нет данных о том, выделяется ли препарат с грудным молоком у человека, и о его потенциальном воздействии на ребенка в период грудного вскармливания. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Амитиза® кормящим матерям.

Способ применения и дозы

Препарат Амитиза® представляет собой мягкие капсулы для приема внутрь.

Его назначают взрослым, используя следующие дозировки и режимы применения:

- хронический идиопатический запор – по 24 мкг два раза в сутки. Курс лечения хронического идиопатического запора лубипростоном составляет от 2 до 4 недель.
- опиоид-индуцированный запор – по 24 мкг два раза в сутки. Курс лечения опиоид-индуцированного запора лубипростоном составляет 12 недель.
- синдром раздраженного кишечника с запором у женщин – по 8 мкг два раза в сутки. Курс лечения синдрома раздраженного кишечника с запором лубипростоном составляет 12 недель.

Капсулы следует принимать внутрь, дважды в день, во время еды, запивая водой. Капсулы следует проглатывать целиком, не разламывая и не разжевывая.

Максимальная рекомендованная разовая доза препарата Амитиза® составляет 24 мкг лубипростона.

Максимальная рекомендованная суточная доза препарата Амитиза® составляет 6 капсул с дозировкой 8 мкг или 2 капсулы с дозировкой 24 мкг (48 мкг лубипростона).

Отдельные группы пациентов

Пациенты старше 65 лет

Не требуется коррекции дозы препарата Амитиза® у пациентов старше 65 лет. Отмечена меньшая частота побочных эффектов - тошноты у лиц старших возрастных групп.

Пациенты с почечной недостаточностью

Не требуется коррекции дозы препарата Амитиза® у пациентов с нарушением функции почек.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Не требуется коррекции дозы препарата Амитиза® у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести.

- *Хронический идиопатический запор и опиоид-индуцированный запор*

При умеренных нарушениях функции печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) рекомендованная начальная доза составляет 16 мкг два раза в сутки. При выраженных нарушениях функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) рекомендованная начальная доза составляет 8 мкг два раза в сутки. При отсутствии эффекта и хорошей переносимости начальной дозы ее увеличивают до полной суточной дозы по 24 мг два раза в сутки.

- *Синдром раздраженного кишечника с запором*

При выраженных нарушениях функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) рекомендованная начальная доза составляет 8 мкг один раз в сутки. При отсутствии эффекта и хорошей переносимости дозировку увеличивают до полной суточной дозы 16 мг в сутки, проводя оценку эффективности лечения. При умеренных нарушениях функции печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется.

Побочное действие

Частота нежелательных реакций препарата расценивается следующим образом:

Очень частые: ≥ 1/10

Частые: ≥ 1/100, < 1/10

Нечастые: ≥ 1/1000, <1/100

Редкие: ≥1/10 000, <1/1000

Очень редкие: <1/10 000

Частота не установлена (нежелательные реакции отмечены в пост-маркетинговый период).

Система органов	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны нервной системы:	Головная боль. Головокружение. Обморок/потеря сознания.	Очень часто (ХИЗ)/Часто (ОИЗ) Часто Частота не установлена
Нарушения со стороны сердца:	Ощущение сердцебиения. Тахикардия/повышение частоты сердечных сокращений.	Часто (ХИЗ)/Нечасто (ОИЗ) Частота не установлена
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:	Одышка. Чувство стеснения в горле.	Часто/Нечасто (ОИЗ, СРК-З) Частота не установлена
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:	Тошнота. Диарея. Боль в животе, метеоризм, рвота, дискомфорт в животе. Диспепсия. Вздутие живота.	Очень часто (ХИЗ, ОИЗ) /Часто (СРК-З) Очень часто (ХИЗ)/ Часто (ОИЗ, СРК-З) Часто (ХИЗ, ОИЗ) Часто (ХИЗ) Часто (ОИЗ)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:	Мышечные судороги/спазмы.	Часто
Общие расстройства и нарушения в месте введения:	Отек. Дискомфорт/боль в грудной клетке. Гриппоподобное заболевание.	Часто (ХИЗ, ОИЗ) Часто (ХИЗ) Частота не установлена
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:	Сыпь. Гипергидроз, сыпь/крапивница.	Часто Частота не установлена
Нарушения со стороны иммунной системы:	Гиперчувствительность (аллергоподобные реакции).	Частота не установлена

Нарушения со стороны сосудов:	Приливы крови к лицу, гипотензия.	Частота не установлена

Передозировка

В ходе клинического исследования (исследование удлинения корригированного интервала QT) у пациентов, получавших дозы препарата Амитиза® (144 мкг), существенно превышающие максимальную терапевтическую дозу, зафиксирован ряд нежелательных явлений, которые возникали с частотой, превышающей таковую при приеме препарата в рекомендуемой дозе. По крайней мере у 5 % пациентов возникала тошнота, диарея, рвота, головокружение, головная боль, боль в животе, покраснение кожи/приливы жара и позывы на рвоту.

Имеется два подтвержденных случая применения лубипростона в сверхвысоких дозах. Первый случай описан для 3-х летнего ребенка, который принял 7-8 капсул препарата в дозировке 24 мкг, и полностью оправился. Второй случай приема препарата Амитиза® в дозе 96 мкг в день в течение 8 дней не выявил никаких побочных реакций.

В случае передозировки проводят симптоматическую и поддерживающую терапию.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Существует вероятность дозозависимого снижения эффективности препарата Амитиза® у пациентов, принимающих опиоиды-производные дифенилгептана.

Основываясь на многочисленных исследованиях, вероятность лекарственных взаимодействий крайне мала. Так, в исследованиях *in vitro* с использованием человеческих печеночных микросом показано, что изоэнзимы цитохрома Р 450 не вовлечены в метаболизм лубипростона. Другие исследования *in vitro* показали участие микросомальной карбонилредуктазы в биотрансформации лубипростона до метаболита М3. Дополнительные исследования *in vitro* доказали отсутствие ингибирования лубипростоном изоформ цитохрома Р450 3А4, 2D6, 1А2, 2А6, 2В6, 2С9, 2С19 или 2Е1, а также отсутствие индукции 1А2, 2В6, 2С9 и 3А4. На основе имеющейся информации не ожидается никаких клинически значимых взаимодействий с лекарственным средством, вызываемых связыванием с белком.

Особые указания

Тошнота

Во время приема препарата Амитиза® возможно появление тошноты; этот симптом можно скорректировать, принимая препарат во время еды. В клинических исследованиях частота тошноты была меньше у мужчин и лиц старших возрастных групп.

Диарея

Препарат не следует назначать пациентам с тяжелой диареей. Пациенты должны знать о возможном возникновении диареи во время лечения. При развитии тяжелой диареи необходимо обратиться к врачу.

Одышка

Возможно развитие одышки на фоне приема препарата Амитиза®. Этот симптом обычно проходит через несколько часов после приема препарата, однако может рецидивировать после возобновления приема препарата.

Кишечная непроходимость

При подозрении на механическую обструкцию желудочно-кишечного тракта необходимо провести тщательное обследование и убедиться в отсутствии механической обструкции до начала терапии препаратом Амитиза®.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Нет данных о том, влияет ли препарат Амитиза® на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Капсулы по 8 мкг и 24 мкг.

По 60 капсул вместе с наполнителем из вискозного волокна во флакон из полиэтилена высокой плотности с запаиваемой мембраной из трехслойного материала (картон, алюминиевая фольга, термосвариваемый слой) и крышкой из полипропилена. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Такеда Фармасьютикалс США, Инк., США

Уан Такеда Паркуэй, Дирфилд, Иллинойс 60015, США

Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc., United States

One Takeda Parkway, Deerfield, IL 60015, United States

Производитель

Каталент Фарма Солюшнс, ООО, США

2725 Шерер Драйв, Сент-Питерсберг, 33716-1016, США

Catalent Pharma Solutions, LLC, USA

2725 Scherer Drive, St. Petersburg, 33716-1016, USA

Фасовщик/Упаковщик

Пэкеджинг Координаторс, ООО, США

3001 Ред Лайэн Роуд, Филадельфия, шт. Пенсильвания 19114, США

Packaging Coordinators, LLC

3001 Red Lion Road, Philadelphia, PA 19114, USA

Выпускающий контроль качества

Сукампо Фарма, ООО, Япония

6-7-6 Минатойимаминамимачи, Чуо-ку, Кобе, Хиого, 650-0047, Япония

Sucampo Pharma, LLC, Japan

6-7-6 Minatojimaminamimachi, Chuo-Ku, Kobe, Hyogo, 650-0047, Japan

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1

Телефон: (495) 933 55 11; факс: (495) 502 16 25

Электронная почта: russia@takeda.com

Адрес в интернете: www.takeda.com/ru-ru

Менеджер по фармаконадзору, СНГ/
Уполномоченное лицо по фармаконадзору в ЕАЭС Марчук В.А.