ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

АДЕМПАС / ADEMPAS

Регистрационный номер: ЛП-002639

Торговое наименование препарата: Адемпас / Adempas.

Международное непатентованное наименование: Риоцигуат / Riociguat.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

СОСТАВ

Одна таблетка покрытая пленочной оболочкой, 0,5 мг содержит:

Активное вещество: риоцигуат микронизированный 0,50 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 35,00 мг; кросповидон 6,00 мг; гипромеллоза-2910 3,00 мг; лактозы моногидрат 39,80 мг; магния стеарат 0,60 мг; натрия лаурилсульфат 0,10 мг; *пленочная оболочка:* гипролоза 1,10 мг, гипромеллоза-2910 0,36 мг, пропиленгликоль 0,21 мг, титана диоксид 0,83 мг.

Одна таблетка покрытая пленочной оболочкой, 1,0 мг содержит:

Активное вещество: риоцигуат микронизированный 1,00 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 35,00 мг; кросповидон 6,00 мг; гипромеллоза-2910 3,00 мг; лактозы моногидрат 39,20 мг; магния стеарат 0,60 мг; натрия лаурилсульфат 0,20 мг; *пленочная оболочка:* гипролоза 1,10 мг, гипромеллоза-2910 0,36 мг, пропиленгликоль 0,21 мг, титана диоксид 0,82 мг, краситель железа оксид желтый 0,01 мг.

Одна таблетка покрытая пленочной оболочкой, 1,5 мг содержит:

Активное вещество: риоцигуат микронизированный 1,50 мг.

101639

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 35,00 мг; кросповидон 6,00 мг; гипромеллоза-2910 3,00 мг; лактозы моногидрат 38,70 мг; магния стеарат 0,60 мг; натрия лаурилсульфат 0,20 мг; *пленочная оболочка:* гипролоза 1,10 мг, гипромеллоза-2910 0,36 мг, пропиленгликоль 0,21 мг, титана диоксид 0,73 мг, краситель железа оксид желтый 0,10 мг.

Одна таблетка покрытая пленочной оболочкой, 2,0 мг содержит:

Активное вещество: риоцигуат микронизированный 2,00 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 35,00 мг; кросповидон 6,00 мг; гипромеллоза-2910 3,00 мг; лактозы моногидрат 38,20 мг; магния стеарат 0,60 мг; натрия лаурилсульфат 0,20 мг; *пленочная оболочка:* гипролоза 1,10 мг, гипромеллоза-2910 0,36 мг, пропиленгликоль 0,21 мг, титана диоксид 0,61 мг, краситель железа оксид желтый 0,20 мг, краситель железа оксид красный 0,02 мг.

Одна таблетка покрытая пленочной оболочкой, 2,5 мг содержит:

Активное вещество: риоцигуат микронизированный 2,50 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 35,00 мг; кросповидон 6,00 мг; гипромеллоза-2910 3,00 мг; лактозы моногидрат 37,70 мг; магния стеарат 0,60 мг; натрия лаурилсульфат 0,20 мг; *пленочная оболочка:* гипролоза 1,10 мг, гипромеллоза-2910 0,36 мг, пропиленгликоль 0,21 мг, титана диоксид 0,35 мг, краситель железа оксид желтый 0,40 мг, краситель железа оксид красный 0,08 мг.

ОПИСАНИЕ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,5 мг: круглые двояковыпуклые таблетки покрытые пленочной оболочкой, белого цвета, на одной стороне методом выдавливания нанесено «R» и «0.5», на другой стороне логотип компании Байер в виде креста.

101639

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1,0 мг: круглые двояковыпуклые таблетки покрытые пленочной оболочкой, бледно-желтого цвета, на одной стороне методом выдавливания нанесено «R1», на другой стороне логотип компании Байер в виде креста.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1,5 мг: круглые двояковыпуклые таблетки покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, на одной стороне методом выдавливания нанесено «R» и «1.5», на другой стороне логотип компании Байер в виде креста.

Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 2,0 мг: круглые двояковыпуклые таблетки покрытые пленочной оболочкой, бледно-оранжевого цвета, на одной стороне методом выдавливания нанесено «R2», на другой стороне логотип компании Байер в виде креста.

Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг: круглые двояковыпуклые таблетки покрытые пленочной оболочкой, коричневато-оранжевого цвета, на одной стороне методом выдавливания нанесено «R» и «2.5», на другой стороне логотип компании Байер в виде креста.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Гипотензивное средство – гуанилатциклазы стимулятор.

Код АТХ: C02KX05.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Риоцигуат является стимулятором растворимой гуанилатциклазы (рГЦ), фермента сердечно-легочной системы и рецептора оксида азота (NO).

При связывании NO с рГЦ фермент катализирует синтез сигнальной молекулы циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Внутриклеточный

101639

цГМФ играет важную роль в регуляции процессов, влияющих на тонус сосудов, пролиферацию, фиброз и воспаление.

Легочная гипертензия ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией, нарушением синтеза оксида азота и недостаточной стимуляцией метаболического пути NO-рГЦ-цГМФ. Риоцигуат имеет двойной механизм действия. Он сенсибилизирует рГЦ к эндогенному NO путем стабилизации связи NO-рГЦ. Риоцигуат также напрямую стимулирует рГЦ через другой участок связи, независимо от NO.

Риоцигуат восстанавливает метаболический путь NO-рГЦ-цГМФ и вызывает увеличение продукции цГМФ.

Эффективность у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ)

Эффективность оценивалась в ходе рандомизированного двойного слепого международного многоцентрового плацебо-контролируемого исследования III фазы (CHEST-1), включавшего неоперабельных пациентов или пациентов, с персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ после проведенной легочной эндартерэктомии (группа 4, по классификации Всемирной организации здравоохранения, ВОЗ). В исследование был включен 261 пациент с различной степенью тяжести заболевания (функциональными классами, ФК), из них 31 % пациентов относился ко II функциональному классу по классификации ВОЗ (ФК II ВОЗ), 64 % – к ФК III ВОЗ. Исходно средняя дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (Д6МХ) составляла 347 м.

Первичная конечная точка эффективности: изменение дистанции в 6МХТ к 16 неделе по сравнению с исходной

В ходе лечения достигнуты результаты:

- изменение дистанции 6МХТ к 16 неделе в группе риоцигуата на 46 м по сравнению с плацебо ($p<0,0001$);

101639

- существенное снижение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) p<0,0001, плацебо-корригированное среднее изменение от исходного - 246 дин×с×см$^{-5}$; 95 % доверительный интервал (ДИ) от -303 до -190; p<0,0001;

- существенное снижение N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), плацебо-корригированное среднее изменение от исходного - 444 нг/л, ДИ от -843 до -45 в группе риоцигуата по сравнению с плацебо;

- существенное улучшение как минимум на один ФК на 16-ой неделе в группе риоцигуата у 33 % пациентов, в группе плацебо — 15 %; снижение как минимум на один ФК у 5 % пациентов в группе риоцигуата, 7 % в группе плацебо (p = 0.0026). ФК без изменений у 62 % пациентов группы риоцигуата, 78 % — в группе плацебо.

Наблюдалось улучшение гемодинамических параметров в группе риоцигуата по сравнению с плацебо: статистически значимое снижение ЛСС, среднего давления в легочной артерии (сДЛА) (минус 5,0 мм рт.ст., p<0,0001) и увеличение сердечного индекса (СИ) на 0,47 л/мин/м^2; (p<0,0001).

Долговременное лечение ХТЭЛГ (CHEST-2) включало 237 пациентов, которые завершили исследование CHEST-1. Средняя продолжительность лечения на момент среза данных – 388 дней. В исследовании CHEST-2 наблюдались дальнейшие улучшения со стороны дистанции 6МХТ и ФК. Однолетняя выживаемость – 98 %.

Эффективность у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ)

Эффективность оценивалась в ходе рандомизированного двойного слепого международного многоцентрового плацебо-контролируемого исследования III фазы (PATENT-1), в котором принимало участие 443 пациента с ЛАГ (исходный клинический статус: 42 % ФК II, 54 % ФК III по классификации ВОЗ; средняя дистанция в 6МХТ 363 м), не получавших лечения, либо

101639

получавших терапию антагонистами рецепторов эндотелина (ЭРА) или аналогами простациклина (АП) (ингаляционно, внутрь или подкожно). Популяция пациентов включала в себя мужчин и женщин в возрасте от 18 до 80 лет; 61 % – идиопатическая ЛАГ, 2 % – наследственная ЛАГ, 25 % – ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани, 8 % – ЛАГ, ассоциированная с врожденным пороком сердца, 3 % – ЛАГ, ассоциированная с портальной гипертензией, 1 % – ЛАГ, ассоциированная с приемом аноректиков или амфетамина (группа 1 по классификации ВОЗ).

Первичная конечная точка эффективности: изменение дистанции в 6МХТ к 12 неделе по сравнению с исходной

В ходе лечения достигнуты результаты:

- изменение дистанции 6МХТ к 12 неделе в группе риоцигуата на 36 м по сравнению с плацебо ($p<0,0001$);

- существенное снижение ЛСС $p<0,0001$, плацебо-корригированное среднее изменение от исходного -226 дин×с×см$^{-5}$; 95 % ДИ от -281 до -170; $p<0,0001$;

- существенное снижение NT-proBNP плацебо-корригированное среднее изменение от исходного -432 нг/л, 95 % ДИ от -782 до -82 в группе риоцигуата по сравнению с плацебо;

- существенное улучшение как минимум на один ФК в группе риоцигуата у 21 % пациентов, в группе плацебо — 14 %;

- отсрочка клинического ухудшения по времени отмечалась в группе риоцигуата ($p=0,0046$; стратифицированный лог-ранговый критерий);

- значительно меньше проявлений клинического ухудшения к 12 неделе в группе риоцигуата (1,2 %) в сравнении с плацебо (6,3 %) ($p=0,0285$, критерий Мантеля-Гензеля);

- оценка одышки по шкале Борга: существенное улучшение (-0,4 для риоцигуата в сравнении с +0,1 для плацебо; $p=0,0022$).

101639

Наблюдалось улучшение гемодинамических параметров в группе риоцигуата по сравнению с плацебо: сДЛА (минус 3,8 мм рт.ст., p<0,0001) и увеличение СИ (на 0,56 л/мин/м^2; p<0,0001).

Долговременное лечение ЛАГ (PATENT-2) включало 363 пациента, которые завершили исследование PATENT-1. Средняя продолжительность лечения на момент среза данных – 438 дней. В исследовании PATENT-2 наблюдались дальнейшие улучшения со стороны дистанции 6МХТ и ФК. Однолетняя выживаемость – 96 %.

Пациенты с легочной гипертензией, ассоциированной с идиопатическими интерстициальными пневмониями (ЛГ-ИИП)

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы II (RISE-IIP) для оценки эффективности и безопасности риоцигуата у симптоматичных пациентов с легочной гипертензией, ассоциированной с идиопатическими интерстициальными пневмониями (ЛГ-ИИП) было прекращено досрочно. Промежуточные результаты показали повышенный риск смертности и серьезных нежелательных явлений у пациентов, получающих риоцигуат, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Имеющиеся данные не указывают на наличие клинически значимой пользы от лечения риоцигуатом у этих пациентов. Таким образом, риоцигуат противопоказан пациентам с легочной гипертензией, ассоциированной с идиопатическими интерстициальными пневмониями (см. раздел «Противопоказания»).

Фармакокинетика

Всасывание

Абсолютная биодоступность риоцигуата высокая (94 %). Риоцигуат быстро всасывается, максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 1–1,5 часа после приема внутрь. Всасывание риоцигуата происходит на всем протяжении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), преимущественно в верхних отделах. В дистальных отделах ЖКТ всасывание снижается.

101639

Применение препарата одновременно с приемом пищи не влияло на значение площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) риоцигуата, C_{max} снижалась в незначительной степени (снижение на 35 %). Данное изменение считается клинически незначимым.

Биодоступность (AUC и C_{max}) измельченных таблеток, суспендированных в яблочном пюре или в воде, сопоставима с биодоступностью цельных таблеток (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Распределение

Связь с белками крови высокая и составляет приблизительно 95 %. Основными связывающими компонентами являются альбумин сыворотки крови и альфа-1-кислый гликопротеин.

Объем распределения является средним, при этом в равновесном состоянии он составляет приблизительно 30 л.

Метаболизм

N-деметилирование, катализируемое изоферментами CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 и CYP2J2, является основным путем метаболизма риоцигуата, приводящим к образованию его основного циркулирующего метаболита (фармакологическая активность: от 1/10 до 1/3 риоцигуата), который в дальнейшем метаболизируется в фармакологически неактивный N-глюкуронид.

Изофермент CYP1A1 катализирует образование основного метаболита риоцигуата в печени и легких. Этот процесс усиливается полициклическими ароматическими углеводородами, например, содержащимися в дыме от сигарет (*см. раздел «Особые указания»*).

Выведение

Весь риоцигуат (исходный препарат и метаболиты) выводится почками (33–45 %) и через кишечник (48–59 %). Приблизительно от 4 до 19 % введенной дозы выводится в неизмененном виде почками, приблизительно 9–44 % — через кишечник.

101639

На основании данных *in vitro* установлено, что риоцигуат и его основной метаболит являются субстратами для транспортных белков P-gp (P-гликопротеин) и BCRP (белок резистентности рака молочной железы).
Риоцигуат является препаратом с низким клиренсом (системный клиренс равен приблизительно 3–6 л/час). Период полувыведения составляет примерно 7 часов у здоровых добровольцев и около 12 часов у пациентов.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пожилых пациентов (65 лет и старше) отмечалась более высокая концентрация риоцигуата в плазме крови, чем у молодых, при этом показатели AUC были приблизительно на 40 % выше у пожилых, главным образом, вследствие кажущегося снижения общего и почечного клиренса (*см. раздел «Способ применения и дозы»*).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с циррозом печени, сопровождающимся легкой степенью печеночной недостаточности (5 – 6 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс А) не отмечалось клинически значимых изменений действия препарата.

У пациентов с циррозом печени, сопровождающимся умеренной печеночной недостаточностью (7 – 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс В), средняя AUC риоцигуата увеличивалась на 50–70 % в сравнении со здоровыми добровольцами из группы контроля (*см. раздел «Способ применения и дозы»*).

Применение риоцигуата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (10 – 15 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс С) противопоказано, поскольку клинические данные для таких пациентов отсутствуют (*см. раздел «Противопоказания»*).

101639

Пациенты с нарушением функции почек

В целом, у пациентов с почечной недостаточностью, средние величины воздействия риоцигуата (нормализованные по дозе и массе) были выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Соответствующие показатели для основного метаболита были выше у пациентов с почечной недостаточностью в сравнении со здоровыми добровольцами. У пациентов с клиренсом креатинина 80–50 мл/мин, 49–30 мл/мин или менее 30 мл/мин концентрация риоцигуата в плазме крови (AUC) увеличивалась на 43 %, 104 % или 44 %, соответственно (*см. раздел «Способ применения и дозы»*).

Нет данных для пациентов с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин или находящихся на гемодиализе. Следовательно, применение препарата противопоказано у пациентов с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин или находящихся на гемодиализе (*см. раздел «Противопоказания»*).

Поскольку риоцигуат обладает высокой степенью связывания с белками плазмы крови, возможность выведения его с помощью диализа представляется маловероятной.

Пол, этническая принадлежность, масса тела

Не выявлено существенных различий эффективности риоцигуата в зависимости от пола, этнической группы или массы тела пациента.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

– хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ), группа 4 по классификации ВОЗ:

- неоперабельная ХТЭЛГ,
- персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения;

101639

– легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), группа 1 по классификации ВОЗ, II – III ФК по классификации ВОЗ (в монотерапии либо в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина или простаноидами):

- идиопатическая ЛАГ,
- наследственная ЛАГ,
- ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- одновременное применение с ингибиторами ФДЭ-5 (такими как силденафил, тадалафил, варденафил);
- тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс С, опыт клинического применения отсутствует);
- повышенная чувствительность к риоцигуату или любому другому компоненту, входящему в состав препарата;
- беременность и период грудного вскармливания (*см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»*);
- одновременный прием с нитратами или донаторами оксида азота (такими, как амилнитрит) в любой лекарственной форме (*см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия»*);
- легочная гипертензия, ассоциированная с идиопатическими интерстициальными пневмониями (ЛГ-ИИП) (см. раздел *«Фармакологические свойства. Фармакодинамика»*);
- возраст до 18 лет;
- врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы);

101639

- тяжелая артериальная гипотензия на момент начала терапии (систолическое артериальное давление менее 95 мм рт. ст., опыт клинического применения отсутствует);
- тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) и применение у пациентов, находящихся на гемодиализе (опыт клинического применения отсутствует).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях:

- у пациентов с легочной гипертензией, имеющих дополнительные факторы риска кровотечения из дыхательных путей, особенно у тех, кто получает антикоагулянтную терапию (*см. раздел «Особые указания»*);
- у пациентов, получающих гипотензивную терапию или имеющих исходную артериальную гипотензию, гиповолемию, либо тяжелую обструкцию путей оттока из левого желудочка или вегетативную дисфункцию (*см. раздел «Особые указания»*);
- при одновременном применении с сильными ингибиторами изоферментов CYP и P-gp/BCRP, такими как азоловые противогрибковые средства (например, кетоконазол, итраконазол) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавир), в связи с выраженным увеличением экспозиции риоцигуата (*см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия»*);
- при одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP1A1, такими как ингибитор тирозинкиназы эрлотиниб, и сильными ингибиторами P-gp/BCRP, такими как иммуносупрессивный препарат циклоспорин А, может увеличиваться

101639

экспозиция риоцигуата (*см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия»*);

- у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 80 мл/мин, но более 15 мл/мин);
- у пациентов с умеренным нарушением функции печени (7 – 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс В);
- у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

При беременности препарат Адемпас противопоказан.

Период грудного вскармливания

Нет клинических данных о применении препарата Адемпас в период грудного вскармливания. Доклинические исследования показали, что риоцигуат выделяется в грудное молоко.

Препарат Адемпас не должен применяться женщинами в период грудного вскармливания из-за возможности развития серьезных нежелательных реакций у детей, находящихся на грудном вскармливании. Решение о прекращении грудного вскармливания или отмены/воздержания от приема препарата в период грудного вскармливания должно приниматься с учетом значимости терапии препаратом для матери.

Фертильность

Не проводилось специальных исследований с применением риоцигуата для оценки его влияния на фертильность человека.

101639

Во время проведения лечения препаратом Адемпас женщины репродуктивного возраста должны применять эффективные методы контрацепции.

Тератогенность и эмбриотоксичность

В исследованиях на крысах не наблюдалось воздействия на мужскую и женскую фертильность. Изучение эмбриотоксичности на моделях крыс и кроликов продемонстрировало репродуктивную токсичность риоцигуата. В исследовании на крысах наблюдался повышенный риск развития пороков сердца, так же как и уменьшение частоты наступления беременности в связи с ранней резорбцией плода при системном воздействии на организм матери, которое примерно в 8,1 раз превышало воздействие на человека ($AUC_{несвяз.}$ 207 мкг*ч/л при 2,5 мг 3 раза в день). В исследовании на кроликах начиная с уровня системного воздействия, превышающего воздействие на человека в 3,8 раза ($AUC_{несвяз.}$ 207 мкг*ч/л при 2,5 мг 3 раза в день), наблюдались выкидыши и эмбриотоксичность.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Для приема внутрь.

Препарат Адемпас может приниматься одновременно с приемом пищи или независимо от времени приема пищи.

Начало терапии: рекомендуемая начальная доза составляет 1,0 мг 3 раза в день на протяжении 2 недель. Таблетки должны приниматься три раза в день с интервалом примерно 6–8 часов, одновременно с приемом пищи или независимо от времени приема пищи.

Если систолическое артериальное давление составляет 95 мм рт. ст. и выше, и у пациента при этом не отмечается симптомов артериальной гипотензии, дозу следует увеличивать на 0,5 мг каждые 2 недели до максимальной суточной дозы (по 2,5 мг 3 раза в день).

101639

Если систолическое артериальное давление менее 95 мм рт. ст., дозировку следует оставить прежней при условии, что у пациента не отмечается симптомов артериальной гипотензии.

Если в любой момент на этапе титрования дозы систолическое артериальное давление менее 95 мм рт. ст. и у пациента при этом отмечаются признаки артериальной гипотензии, текущую разовую дозу следует уменьшить на 0,5 мг, то есть, рекомендовать назначить ранее принимаемую и хорошо переносимую дозу.

Поддерживающая доза

Подобранная индивидуальная доза должна поддерживаться, если только не развиваются симптомы артериальной гипотензии.

Максимальная суточная доза препарата Адемпас составляет 7,5 мг. В случае пропуска очередной дозы препарата, следует принять следующую дозу в соответствии с назначенной схемой применения.

В случае развития нежелательных реакций после применения назначенной дозы препарата, она может быть снижена в любой момент проведения лечения.

Измельчение таблеток

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетка Адемпас может быть измельчена и смешана с водой или жидким питанием, например яблочным пюре, непосредственно перед приемом.

Отмена лечения

В случае необходимости перерыва в лечении на 3 дня и более, необходимо вернуться к начальной дозе и возобновить прием препарата, начиная с дозы 1 мг 3 раза в день на протяжении 2 недель; продолжить лечение с последующим титрованием дозы, как это описано выше.

101639

Особые группы пациентов

Дети

Безопасность и эффективность препарата Адемпас не была изучена у пациентов моложе 18 лет. Поскольку доступные данные о применении препарата Адемпас у детей отсутствуют, он противопоказан пациентам до 18 лет (*см. раздел «Противопоказания»*).

Пациенты пожилого возраста

У пожилых (65 лет и старше) пациентов следует соблюдать особую осторожность, в том числе и при подборе дозы.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 80 мл/мин, но более 15 мл/мин) отмечался более выраженный эффект препарата Адемпас, поэтому при подборе дозы у таких пациентов следует соблюдать особую осторожность.

Противопоказано применение препарата Адемпас у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) или находящихся на гемодиализе, поскольку исследования у таких пациентов не проводились (*см. раздел «Противопоказания»*).

Пациенты с нарушением функции печени

Концентрации риоцигуата в плазме крови у пациентов с легким нарушением функции печени (5 – 6 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс А) сходны с концентрациями риоцигуата в плазме крови у здоровых добровольцев.

У пациентов с умеренным нарушением функции печени (7 – 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс В) отмечалось более сильное действие препарата Адемпас (*см. раздел «Фармакокинетика»*). При подборе дозы у таких пациентов следует соблюдать особую осторожность.

Применение препарата Адемпас у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс С)

№ 101639

противопоказано, так как исследования у таких пациентов не проводились (*см. раздел «Противопоказания»*).

Табакокурение

Курящим пациентам настоятельно рекомендуется отказаться от табакокурения, поскольку концентрация риоцигуата в плазме крови у курящих пациентов существенно снижена в сравнении с некурящими. Может потребоваться коррекция дозы, в случае если пациент начинает или прекращает курить в процессе лечения препаратом Адемпас (*см. раздел «Особые указания»*).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в соответствии с частотой встречаемости в клинических исследованиях. 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).

Инфекционные и паразитарные заболевания

Часто: гастроэнтерит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: анемия (включая соответствующие лабораторные показатели).

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головокружение, головная боль.

Нарушения со стороны сердца и сосудов

Часто: учащенное сердцебиение, снижение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: кровохарканье, носовое кровотечение, заложенность носа.

Нечасто: легочное кровотечение*.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

101639

Очень часто: диспепсия, диарея, тошнота, рвота.

Часто: гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дисфагия, боль в разных отделах ЖКТ, запор, вздутие живота.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень часто: периферические отеки.

* сообщалось о случае фатального легочного кровотечения в рамках долговременного исследования без группы контроля.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

Сообщалось о непреднамеренной передозировке 9–25 мг риоцигуата в течение 2–32 дней. Нежелательные реакции были аналогичны наблюдавшимся при приеме более низких доз (*см. раздел «Побочное действие»*).

Лечение

Специфический антидот неизвестен.

В случае передозировки следует применять стандартные поддерживающие меры в соответствии с клинической необходимостью.

При развитии выраженного снижения артериального давления может потребоваться активная гемодинамическая поддержка.

Поскольку риоцигуат обладает высокой степенью связывания с белками плазмы крови, возможность выведения его с помощью диализа представляется маловероятной.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ДРУГИЕ ФОРМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Фармакокинетические взаимодействия

Риоцигуат выводится в основном через окислительный метаболизм, опосредованный системой изоферментов цитохрома Р450 (изоферменты

101639

CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2), а также в неизмененном виде через кишечник или почками в процессе клубочковой фильтрации.

На основании исследований *in vitro* было выявлено, что риоцигуат является субстратом для мембранных транспортных белков P-gp/BCRP (P-гликопротеина / белка резистентности рака молочной железы). Ингибиторы или индукторы этих ферментов или транспортных белков могут повлиять на эффективность риоцигуата.

In vitro было показано, что кетоконазол, классифицируемый как сильный ингибитор изофермента CYP3A4 и P-gp, является ингибитором множественных метаболических путей с участием системы изоферментов цитохрома и P-gp/BCRP, участвующих в метаболизме и экскреции риоцигуата. Одновременное применение кетоконазола в дозе 400 мг один раз в сутки приводило к увеличению на 150 % (диапазон до 370%) средней AUC риоцигуата и увеличению C_{max} на 46 %. Конечный период полувыведения увеличивался с 7,3 до 9,2 часов, а общий клиренс риоцигуата снижался с 6,1 до 2,4 л/ч.

Таким образом, не рекомендовано одновременное применение препарата Адемпас с сильными ингибиторами множественных метаболических путей с участием изоферментов цитохрома и P-gp/BCRP, такими как азоловые противогрибковые препараты (например, кетоконазол, итраконазол) или ингибиторы ВИЧ-протеазы (например, ритонавир) (*см. раздел «Особые указания»*).

Препараты, сильно ингибирующие P-gp/BCRP, такие как иммунодепрессант циклоспорин А, должны применяться с осторожностью (*см. раздел «Особые указания»*).

Из рекомбинантных изоферментов цитохрома, исследованных *in vitro*, изофермент CYP1A1 наиболее эффективно катализировал образование основного метаболита риоцигуата. Препараты класса ингибиторов тирозинкиназы являются сильными ингибиторами изофермента CYP1A1, при

101639

этом эрлотиниб и гефитиниб проявляли наибольшую ингибиторную активность *in vitro*. Таким образом, одновременное применение с препаратами, являющимися ингибиторами изофермента CYP1A1 может приводить к усилению эффекта риоцигуата, особенно у курящих пациентов. Следовательно, сильные ингибиторы изофермента CYP1A1 следует применять с осторожностью (*см. раздел «Особые указания»*).

Одновременное применение кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки), отнесенного к сильным и селективным ингибиторам изофермента CYP3A4, также являющегося несильным ингибитором P-gp, умеренно повышало среднюю AUC риоцигуата на 41 % без существенного изменения C_{max}. Такие изменения клинически незначимы.

Одновременное применение препаратов, повышающих pH желудочно-кишечного тракта, может привести к более низкой биодоступности при приеме внутрь, поскольку растворимость риоцигуата снижается при нейтральной pH по сравнению с кислой средой.

Назначение до и во время терапии риоцигуатом ингибитора протонной помпы омепразола (40 мг один раз в сутки) снижает среднюю AUC риоцигуата на 26 %, а среднюю C_{max} на 35 %. Данные изменения клинически незначимы.

Антациды необходимо принимать, по меньшей мере, через час после приема риоцигуата, поскольку одновременное применение антацидов на основе алюминия гидроксида и/или магния гидроксида снижает среднюю AUC риоцигуата на 34 %, а среднюю C_{max} на 56 %.

Бозентан, который является умеренным индуктором изофермента CYP3A4, вызывает снижение равновесной концентрации риоцигуата в плазме крови у пациентов с ЛАГ на 27 %, не оказывая при этом влияния на эффективность комбинации.

Одновременное применение риоцигуата и сильных индукторов изофермента CYP3A4 (например, фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала или

препаратов, содержащих Зверобой продырявленный) может также привести к снижению концентрации риоцигуата в плазме крови.

Влияние риоцигуата на другие вещества

Риоцигуат и его основной метаболит не являются ни ингибиторами, ни индукторами основных изоферментов цитохрома (включая изофермент CYP3A4) или транспортных белков (например, P-gp/BCRP) при терапевтических концентрациях в условиях *in vitro*.

Отсутствие фармакокинетических взаимодействий между риоцигуатом и маркерным субстратом изофермента CYP3A4 мидазоламом было продемонстрировано *in vivo.*

Препарат Адемпас противопоказан во время беременности, поэтому следует избегать наступления беременности при применении препарата. Риоцигуат (2,5 мг три раза в день) не имел клинически значимого влияния на действие комбинированных пероральных контрацептивов, содержащих левоноргестрел и этинилэстрадиол при одновременном применении здоровыми добровольцами женского пола.

Было выявлено, что *in vitro* риоцигуат и его основной метаболит являются сильными ингибиторами изофермента CYP1A1. Таким образом, нельзя исключить клинически значимые лекарственные взаимодействия с одновременно принимаемыми препаратами, которые в значительной мере выводятся путем метаболизма, опосредованного изоферментом CYP1A1, такими как эрлотиниб или гранисетрон.

Фармакодинамические взаимодействия

Нитраты

Одновременное применение риоцигуата и нитратов или донаторов оксида азота (таких как амилнитрит) в любой лекарственной форме противопоказано, поскольку при применении риоцигуата в дозировке 2,5 мг в форме таблеток покрытых пленочной оболочкой наблюдалось усиление гипотензивного

эффекта нитроглицерина (0,4 мг, под язык), принятого через 4 и 8 часов после приема риоцигуата *(см. раздел «Противопоказания»)*.

Ингибиторы ФДЭ-5

В исследованиях на животных было продемонстрировано снижение системного артериального давления при сочетании риоцигуата с силденафилом или варденафилом. При применении увеличенных доз в ряде случаев наблюдалось дополнительное снижение системного артериального давления.

В исследовании лекарственных взаимодействий с участием 7 пациентов с ЛАГ, получавших постоянное лечение силденафилом (20 мг 3 раза в сутки), однократный прием риоцигуата (0,5 мг и 1 мг последовательно) привел к суммированию влияния препаратов на гемодинамику. Дозы риоцигуата свыше 1,0 мг в этом исследовании не изучались.

Было проведено 12-недельное исследование применения комбинации стабильной дозы силденафила (20 мг 3 р/сут) и риоцигуата (в дозе 1,0–2,5 мг 3 р/сут) по сравнению с монотерапией силденафилом у 18 пациентов с ЛАГ. В продленной фазе исследования (в отсутствие группы контроля) одновременное применение силденафила и риоцигуата приводило к более высокой частоте отмены терапии, преимущественно вследствие артериальной гипотензии. Не было получено доказательств благоприятного клинического эффекта данной комбинации в исследуемой популяции.

Одновременный прием риоцигуата и ингибиторов ФДЭ-5 (таких как силденафил, тадалафил, варденафил) противопоказан (*см. раздел «Противопоказания»*).

Варфарин

Одновременное лечение риоцигуатом и варфарином не влияло на протромбиновое время. Предполагается, что одновременное применение риоцигуата с другими производными кумарина также не будет оказывать влияние на протромбиновое время.

Отсутствие фармакокинетических взаимодействий между риоцигуатом и субстратом изофермента CYP2C9 варфарином было продемонстрировано в условиях *in vivo*.

Ацетилсалициловая кислота

Риоцигуат не вызывал удлинение времени кровотечения, вызванного приемом ацетилсалициловой кислоты в качестве антиагрегантного средства, а также не влиял на агрегацию тромбоцитов у человека.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Вено-окклюзионная болезнь легких

Применение препарата Адемпас у пациентов с вено-окклюзионной болезнью легких (ВОБЛ) не рекомендовано, поскольку легочные вазодилататоры могут существенно ухудшить клиническое состояние таких пациентов. При появлении симптомов отека легких следует думать о возможности развития ассоциированной ВОБЛ, лечение препаратом Адемпас в таком случае должно быть прекращено.

Кровотечения из дыхательных путей

У пациентов с легочной гипертензией существует повышенная вероятность кровотечения из дыхательных путей, особенно среди пациентов, получающих антикоагулянтную терапию.

При лечении препаратом Адемпас риск серьезных и фатальных кровотечений из дыхательных путей может увеличиваться, особенно в присутствии факторов риска, таких как недавний эпизод серьезного кровохарканья, включая его лечение при помощи бронхиальной артериальной эмболизации. Врач, назначающий препарат, должен регулярно оценивать соотношение риск-польза у каждого отдельного пациента.

Сосудорасширяющий эффект

Препарат Адемпас обладает сосудорасширяющими свойствами, что может привести к снижению артериального давления. До назначения препарата

101639

Адемпас врач должен тщательно оценить риск возникновения нежелательных сосудорасширяющих эффектов у пациентов с конкретными сопутствующими заболеваниями (например, у пациентов, получающих гипотензивную терапию, или у пациентов с исходной артериальной гипотензией, гиповолемией, тяжелой обструкцией путей оттока из левого желудочка или вегетативной дисфункцией).

Сочетанное применение с другими лекарственными препаратами

Одновременное применение препарата Адемпас с сильнодействующими ингибиторами изоферментов цитохрома и P-gp/BCRP, такими как азоловые противогрибковые препараты (например, кетоконазол, итраконазол) или ингибиторы ВИЧ-протеазы (например, ритонавир), не рекомендовано вследствие выраженного усиления действия препарата Адемпас (*см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия»*).

Одновременное применение препарата Адемпас с сильными ингибиторами изофермента CYP1A1, такими как ингибитор тирозинкиназы эрлотиниб, и сильными ингибиторами P-gp/BCRP, такими как иммунодепрессант циклоспорин А, может усилить действие препарата Адемпас (*см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия»*). Эти препараты следует применять с осторожностью. Следует контролировать артериальное давление и рассмотреть возможность снижения дозы препарата Адемпас.

Популяции пациентов, исследования у которых не проводились

Адемпас не был изучен в следующих группах пациентов, а, следовательно, его применение у них противопоказано:

- Пациенты с систолическим артериальным давлением менее 95 мм рт. ст. на момент начала лечения;

101639

- пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс С);
- пациенты с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) или находящиеся на гемодиализе.

Информация для отдельных групп пациентов

У курящих пациентов действие риоцигуата уменьшается на 50–60 % (*см. раздел «Фармакокинетические свойства»*). Таким пациентам настоятельно рекомендуется бросить курить.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Сообщалось о случаях головокружения у некоторых пациентов *(см. раздел «Побочное действие»),* поэтому следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и при работе с другими механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,5 мг, 1,0 мг, 1,5 мг, 2,0 мг, 2,5 мг.

По 21 таблетке в блистер из фольги алюминиевой и полипропилена, по 2 или 4 блистера с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускается по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Байер Фарма АГ, Кайзер-Вильгельм-Аллее, 51368 Леверкузен, Германия

Bayer Pharma AG, Kaiser-Wilhelm-Allee, 51368 Leverkusen, Germany

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Байер Фарма АГ, Мюллерштрассе 178, 13353 Берлин, Германия

Bayer Pharma AG, Mullerstrasse 178, 13353 Berlin, Germany

С претензиями и за дополнительной информацией обращаться:

107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д.18, стр.2

Тел.: +7 (495) 231 12 00

Факс: +7 (495) 231 12 02

www.bayer.ru

Руководитель по управлению Регуляторной политикой



Сычева Е.И.

