

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ОПСАМИТ® (OPSUMIT®)

Регистрационный номер: ЛП-003310

Торговое наименование: Опсамит®

Международное непатентованное наименование: мацитентан

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Ядро:

Действующее вещество: мацитентан – 10,00 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 38,86 мг, целлюлоза микрокристаллическая РН 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

Описание:

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

Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство для лечения лёгочной артериальной гипертензии

Код АТХ: C02KX04.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Мацицентан является антагонистом рецепторов эндотелина-1 (ЕТ), способным связываться с рецепторами эндотелина типов А и В (ЕТ_А и ЕТ_В). Эндотелин является медиатором

различных эффектов, включая вазоконстрикцию, индукцию фиброза, точечную пролиферацию, гипертрофию и воспаление. Мацитентан обладает высокой аффинностью и продолжительно блокирует рецепторы эндотелина-1 гладкомышечных клеток лёгочных артерий. Это предотвращает эндотелин-опосредованную активацию системы вторичных мессенджеров, действие которых приводит к вазоконстрикции и пролиферации гладкомышечных клеток.

Эффективность

Эффективность у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ)

В рандомизированном, двойном слепом, многоцентровом, плацебо-контролируемом, с событийным дизайном, проводимом в параллельных группах, исследовании 3 фазы (AC-055-302/SERAPHIN), 742 пациента с симптомной ЛАГ были рандомизированы в 3 группы (плацебо [250 пациентов]; мацитентан 3 мг [250 пациентов] и мацитентан 10 мг [242 пациента] один раз в день). Функциональный класс (ФК) ЛАГ по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) был определен как II, III и IV, соответственно, у 52 %, 46 % и 2 % пациентов. Средний возраст пациентов составлял 46 лет (диапазон 12-85 лет). 20 пациентов были в возрасте от 12 до 18 лет.

Идиопатическая или наследственная ЛАГ была определена в качестве наиболее частой этиологии заболевания (у 57 % пациентов), ЛАГ вследствие системных заболеваний соединительной ткани – у 31 % пациентов, ЛАГ, ассоциированная с врожденными пороками сердца и шунтами – у 8 % пациентов, ЛАГ другой этиологии: у 3 % пациентов – лекарства и токсины, у 1 % пациентов – ВИЧ-инфекция.

Риск развития первичной комбинированной конечной точки (прогрессирование заболевания/смерть) к моменту завершения терапии снизился на 45 % на фоне лечения препаратом Опсамит® по сравнению с плацебо. Клинический эффект отмечался на ранних сроках лечения, был продолжительным и не зависел от возраста, пола, расы, страны проживания, этиологии заболевания, применения в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами для лечения ЛАГ, а также выраженности симптомов ЛАГ (I/II или III/IV ФК по классификации ВОЗ).

К моменту завершения терапии у пациентов, получавших мацитентан, риск смерти или госпитализации, связанной с ухудшением течения ЛАГ, снизился на 50 % по сравнению с группой плацебо.

Толерантность к физической нагрузке оценивали как вторичную конечную точку. Через 6 месяцев лечения мацитентаном в дозе 10 мг отмечено скорректированное по плацебо увеличение средней дистанции на 22 метра по результатам теста с 6-минутной ходьбой

(Т6МХ) (97,5 % ДИ: 3 - 41; $p = 0,0078$). При оценке динамики Т6МХ, в зависимости от функционального класса ЛАГ, установлено, что через 6 месяцев лечения мацитентаном скорректированное по плацебо увеличение Т6МХ у пациентов с ЛАГ III/IV ФК (97,5 % ДИ: 5 - 69) составило 37 метров, а у пациентов с ЛАГ I/II ФК (97,5 % ДИ: 8 - 33) - 12 метров. Прирост Т6МХ на фоне приёма мацитентана продолжался в течение всего исследования. Также отмечено, что лечение препаратом Опсамит® в дозе 10 мг в течение 6 месяцев сопровождалось улучшением ФК ЛАГ в 74 % случаев и повышением качества жизни пациентов (по результатам оценки опросника SF-36), по сравнению с плацебо. После 6 месяцев лечения препаратом Опсамит® легочное сосудистое сопротивление снизилось, в среднем, на 36,5 %, а сердечный индекс повысился на 0,58 л/мин/м², в сравнении с плацебо.

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 приёма 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.

Приём пищи не влияет на всасывание мацитентана, поэтому препарат можно принимать вне зависимости от времени её приёма.

Распределение

Мацицентан и его активный метаболит в высокой степени (более 99 %) связываются с белками плазмы крови, главным образом, с альбумином и, в меньшей степени, с α 1- кислым гликопротеином. Мацицентан и его активный метаболит свободно распределяются в тканях, их кажущийся объём 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

Мацицентан 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 <30 мл/мин) повышалась в 1,3 и 1,6 раза, соответственно. Тем не менее, это повышение расценивается как не имеющее клинической значимости.

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 к применению

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.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к мацитентану или любому из компонентов препарата;
- Редко встречающаяся врождённая 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 сохранённым детородным потенциалом, не пользующихся надёжными методами контрацепции;
- Тяжёлая степень печёночной недостаточности (10 баллов и выше по шкале Чайлда-Пью), как в случае диагностированного цирроза печени, так и без него;
- Исходное повышение активности «печёночных» трансаминаз - аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН);
- Почечная недостаточность тяжёлой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин), в том числе, и при необходимости диализа (нет клинических данных);
- Возраст до 18 лет (ограниченный опыт клинического применения).

С осторожностью

- Анемия тяжёлой степени перед началом лечения препаратом Опсамит®;
- У пациентов с ЛАГ I ФК по классификации ВОЗ (недостаточно клинических данных);
- Нарушение функции печени умеренной степени (7 - 9 баллов по шкале Чайлда-Пью);
- У пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, применением лекарств и токсинов (клинические данные ограничены);
- При совместном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например: итраконазол, кетоконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон, ритонавир и саквинавир);
- При совместном применении с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например: рифампицин, Зверобой продырявленный, карбамазепин, фенитоин);
- При совместном применении с умеренными двойными ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 (например, флуконазол и амиодарон);

- При совместном применении с умеренным ингибитором изофермента CYP3A4 (например, ципрофлоксацин, циклоспорин, дилтиазем, эритромицин, верапамил) и умеренным ингибитором изофермента CYP2C9 (например, миконазол, пиперин).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение у женщин детородного возраста/Контрацепция у мужчин и женщин

Лечение препаратом Опсамит® женщин с сохранённым репродуктивным потенциалом следует начинать только после подтверждения отсутствия беременности. Врачи обязаны дать рекомендации по предупреждению беременности, а пациенткам следует использовать надёжные методы контрацепции в период лечения препаратом Опсамит® и в течение 1 месяца после его завершения.

Во время терапии препаратом рекомендуется ежемесячно проводить тест на беременность.

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 сохранённым детородным потенциалом, не пользующихся надёжными 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.

Влияние на сперматогенез

У самцов животных отмечено развитие тестикулярной атрофии после применения мацитентана. У пациентов, принимавших антагонисты рецепторов к эндотелину, наблюдалось снижение числа сперматозоидов. Мацитентан, как и другие препараты данного класса, может неблагоприятно влиять на сперматогенез у мужчин.

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 приёма пищи. Таблетка, покрытая плёночной 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®, её нужно принять как можно быстрее, и затем продолжить регулярный приём 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 <30 мл/мин) отсутствуют. Опсамит® не рекомендуется применять у пациентов, находящихся на гемодиализе (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты с нарушением функции печени: на основании данных фармакокинетических исследований коррекция дозы не требуется у пациентов с нарушением функции печени лёгкой, средней и тяжёлой степени. Клинические данные о применении препарата Опсамит® у пациентов с ЛАГ и сопутствующей печёночной недостаточностью средней и тяжёлой степени отсутствуют. Применение препарата Опсамит® при печёночной недостаточности тяжёлой степени или при клинически значимом повышении активности «печёночных» 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»).

Побочное действие

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 ($\geq 1/10$ случаев); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$) и частота не установлена (частота не может быть определена из имеющихся данных).

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 уровня гемоглобина⁵.

Часто: лейкопения⁶, тромбоцитопения⁷.

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: реакции гиперчувствительности (например ангионевротический отёк, 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 «печёночных» трансаминаз⁴.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень часто: периферические отёки, 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 приёмом антагонистов рецепторов эндотелина-1, включая мацитентан, отмечают периферические отёки/задержку жидкости. В долгосрочном двойном слепом исследовании у пациентов с ЛАГ частота периферических отёков 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 лёгочным фиброзом периферические отёки 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 отёков составила 13,4 - 16,1 % в группе мацитентана 10 мг и в 6,2-4,5 % в группе плацебо.

Отклонения лабораторных показателей

⁴ *«Печёночные» трансаминазы:* частота повышения активности «печёночных» 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 уровня гемоглобина по сравнению с плацебо, в среднем, на 10 г/л. Снижение уровня 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 $0,7 \times 10^9/\text{л}$. В группе плацебо снижения содержания лейкоцитов не наблюдалось.

⁷ *Тромбоциты:* лечение препаратом Опсамит® сопровождалось снижением содержания тромбоцитов, в среднем, на $17 \times 10^9/\text{л}$, а в группе плацебо – на $11 \times 10^9/\text{л}$.

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 лекарственными средствами

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.

Мацицентан 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.

Мацицентан и его активный метаболит в клинически значимых концентрациях не являются ингибиторами выводящих печёночных или почечных транспортеров, в том числе белка, ассоциированного с лекарственной мультирезистентностью (P-gp, MDR-1), а также белка

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 «печёночных» трансаминаз (АЛТ и АСТ) ассоциируется с ЛАГ и с применением других антагонистов рецепторов эндотелина-1. Не следует начинать терапию препаратом Опсамит® при печёночной недостаточности тяжёлой степени или при исходном повышении активности «печёночных» трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с ВГН (см. разделы «Противопоказания» и «Способ применения и дозы»). Необходимо проводить тесты для определения активности «печёночных» ферментов до начала лечения препаратом Опсамит®.

Следует контролировать клиническое состояние пациентов для выявления признаков печёночной недостаточности и рекомендовано ежемесячно определять активность АЛТ и АСТ. В случае длительного необъяснимого клинически значимого повышения активности «печёночных» 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 «печёночных» 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 лёгких

Имеются сообщения о случаях отёка легких при применении сосудорасширяющих средств (в основном, простагличина) у пациентов с веноокклюзионной болезнью лёгких. Следовательно, если на фоне приёма препарата Опсамит® у пациентов с ЛАГ появляются признаки отёка лёгких, 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, нефазодомом, 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 ($30 \text{ мл/мин} \leq \text{КК} < 50 \text{ мл/мин}$) и тяжёлой ($\text{КК} < 30 \text{ мл/мин}$) степени тяжести повышен риск развития артериальной гипотензии и анемии при применении препарата Опсамит®. В связи с этим, необходимо регулярно контролировать АД и гемоглобин у таких пациентов. Опыт клинического применения мацитентана у пациентов с ЛАГ и почечной недостаточностью тяжелой степени отсутствует, поэтому при назначении терапии в данной популяции следует соблюдать осторожность. Опыт применения мацитентана у пациентов на гемодиализе отсутствует, следовательно, применение препарата Опсамит® у данной группы пациентов не рекомендуется.

Женщины с сохранённым 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 транспортными средствами, механизмами

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.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг.

По 7 или 15 таблеток в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ/алюминиевая фольга.

По 4 блистера по 7 таблеток или по 2 блистера по 15 таблеток вместе с инструкцией по применению в пачке картонной с этикеткой контроля вскрытия.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Экселла ГмбХ и Ко. КГ / Excella GmbH & Co. KG

Нюрнбергер Штрассе 12, 90537 Фойхт, Германия / Nuernberger Strasse 12, 90537 Feucht, Germany

Упаковка (первичная и вторичная)

Патеон Франс / Patheon France

40 бульвар де Шампаре, 38300 Бургуэн-Жальё, Франция / 40 boulevard de Champaret, 38300 Bourgoin-Jallieu, France

Выпускающий контроль качества

Актелион Фармасьютикалз Лтд. / Actelion Pharmaceuticals Ltd.

Гевербештрассе 12, 4123 Альшвил, Швейцария / Gewerbestrasse 12, 4123 Allschwil,
Switzerland

Держатель (владелец) регистрационного удостоверения, организация, принимающая претензии

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия,

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2.

Контактные телефоны:

Тел.: (495) 755-83-57

Факс: (495) 755-83-58

Эксперт по регистрации лекарственных средств

ООО «Джонсон & Джонсон»



Глазкова А.Н.