

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Опсамит ДТ, 2,5 мг, таблетки диспергируемые.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: мацитентан.

Каждая таблетка диспергируемая содержит 2,5 мг мацитентана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: изомальтитол, натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки диспергируемые.

Круглые таблетки белого или почти белого цвета с гравировкой «2.5» на одной стороне и «Mn» на другой стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Опсамит ДТ показан для применения у детей в возрасте от 2 до 18 лет в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии для долгосрочного лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) II и III функционального класса по классификации ВОЗ (см. раздел 5.1.).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом должно проводиться врачом, имеющим опыт лечения ЛАГ.

Режим дозирования

Рекомендуемая суточная доза препарата Опсамит ДТ рассчитывается по массе тела.

Опсамит ДТ следует принимать ежедневно, примерно в одно и то же время.

Режим дозирования, рассчитанный по массе тела

Масса тела (кг)	Суточная доза	Рекомендуемое число таблеток
От ≥ 10 до < 20	5 мг	2
От ≥ 20 до < 40	7,5 мг	3
≥ 40	10 мг	4

Пропуск дозы

Опсамит ДТ необходимо принимать каждый день в одно и то же время. Если пациент пропустил дозу препарата Опсамит ДТ, 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

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 ДТ у пациентов с ЛАГ и сопутствующей почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин) отсутствуют. Опсамит ДТ не рекомендуется применять у пациентов, находящихся на диализе (см. раздел 4.4. и 5.2.).

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 (см. разделы 4.4. и 5.2.). Клинические данные о применении препарата Опсамит ДТ у пациентов с ЛАГ и сопутствующей печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени отсутствуют. Применение препарата Опсамит ДТ при печеночной недостаточности тяжелой степени или при клинически значимом повышении активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН)) противопоказано (см. разделы 4.3. и 4.4.)

Дети

Безопасность и эффективность препарата Опсамит ДТ у детей в возрасте от 0 до 2 лет в настоящий момент не установлены. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделах 4.8, 5.1, 5.2, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования. Данные отсутствуют (см. разделы 4.8, 5.1, 5.2).

Способ применения

Опсамит ДТ следует принимать 1 раз в сутки, с пищей или без нее.

Таблетки диспергируемые препарата Опсамит ДТ необходимо диспергировать в жидких средах при комнатной температуре и принимать только в виде пероральной суспензии. Пероральную суспензию необходимо готовить и принимать с помощью ложки или небольшого стакана. Следует обязательно проконтролировать, чтобы доза препарата была принята полностью. Если препарат не принят сразу же, его следует утилизировать и приготовить новую дозу препарата. Как до, так и после приема препарата, необходимо тщательно вымыть и высушить руки (см. раздел 6.6.).

Прием с помощью ложки

Рекомендованную суточную дозу таблеток диспергируемых следует добавить к воде при комнатной температуре в ложке, чтобы получилась белая мутная жидкость. Жидкость

можно осторожно размешать на протяжении 1-3 минут с помощью кончика ножа, чтобы ускорить процесс растворения. Препарат следует дать пациенту сразу же, либо дополнительно размешать его в небольшом количестве яблочного пюре или йогурта, чтобы облегчить процесс приема. Чтобы доза препарата была принята в полном объеме, к ложке следует добавить еще немного воды, яблочного пюре или йогурта и дать ее пациенту.

В качестве альтернативы, вместо питьевой воды, пероральную суспензию можно готовить в апельсиновом соке, яблочном соке или обезжиренном молоке.

Прием с помощью стакана

Рекомендованную суточную дозу таблеток диспергируемых следует поместить в небольшой стакан, содержащий небольшой объем питьевой воды (максимум – 100 мл) при комнатной температуре, чтобы получилась белая мутная жидкость. Жидкость можно осторожно размешивать с помощью ложки на протяжении 1-2 минут. Препарат следует дать пациенту сразу же. Чтобы весь оставшийся препарат также перешел в суспензию, к стакану следует добавить еще немного воды и размешать его той же ложкой. Чтобы препарат был обязательно принят в полном объеме, пациенту следует выпить все содержимое стакана целиком.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к мацитентану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- Беременность (см. раздел 4.6.);
- Лактация (см. раздел 4.6.);
- Применение препарата у женщин с детородным потенциалом, не пользующихся надежными методами контрацепции (см. разделы 4.4. и 4.6.);
- Тяжелая степень печеночной недостаточности (10 баллов и выше по шкале Чайлд-Пью), как в случае диагностированного цирроза печени, так и без него (см. раздел 4.2.);
- Исходное повышение активности «печеночных» трансаминаз - аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 3 раза по сравнению с ВГН (см. разделы 4.2. и 4.4.);
- Почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) <30 мл/мин), в том числе, и при необходимости диализа (нет клинических данных).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 (АРЭ). Не следует начинать терапию препаратом Опсамит ДТ при печеночной недостаточности тяжелой степени или при исходном повышении активности «печеночных» трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с ВГН (см. разделы 4.2. и 4.3.). Необходимо проводить тесты для определения активности «печеночных» ферментов до начала лечения препаратом Опсамит ДТ.

Необходимо соблюдать осторожность при нарушении функции печени умеренной степени (7 - 9 баллов по шкале Чайлд-Пью). 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 ДТ можно лишь у пациентов без клинических симптомов поражения печени при нормализации активности «печеночных» трансаминаз. Рекомендуется консультация гепатолога.

Гемоглобин

Как и при применении других АРЭ, лечение препаратом Опсамит ДТ может сопровождаться снижением гемоглобина (см. раздел 4.8.). 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 мацитентана и других АРЭ 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 ДТ и далее повторять анализ в соответствии с клинической необходимостью.

Веноокклюзионная болезнь легких

Имеются сообщения о случаях отека легких при применении сосудорасширяющих средств (в основном, простагличина) у пациентов с веноокклюзионной болезнью легких. Следовательно, если на фоне приема препарата Опсамит ДТ у пациентов с ЛАГ появляются признаки отека легких, необходимо учитывать возможность наличия у пациента 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 4.5.).

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 4.5.).

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 4.5.).

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 4.5.).

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью средней ($30 \text{ мл/мин} \leq \text{КК} < 50 \text{ мл/мин}$) и тяжелой ($\text{КК} < 30 \text{ мл/мин}$) степени тяжести повышен риск развития артериальной гипотензии и анемии при применении препарата Опсамит ДТ. 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 ДТ у данной группы пациентов не рекомендуется (см. разделы 4.2. и 5.2.).

Необходимо соблюдать осторожность при назначении мацитентана пациентам с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, применением лекарств и токсинов (клинические данные ограничены).

Вспомогательные вещества

Опсамит ДТ содержит изомальтитол. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот препарат.

Опсамит ДТ содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку, что практически соответствует отсутствию натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние мацитентана на экспозицию других лекарственных средств

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 5.2.). 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 печеночных или почечных транспортеров, в том числе белка, ассоциированного с лекарственной мультирезистентностью (P-gp, MDR-1), а также белка экстружии 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).

Влияние других лекарственных средств на экспозицию мацитентана

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 ДТ 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 4.4.).

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 4.4.).

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 4.4.).

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 4.4.).

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

Мацигентан 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)

Мацигентан 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Применение у женщин детородного возраста/Контрацепция у мужчин и женщин

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

Для раннего выявления беременности во время терапии препаратом Опсамит ДТ рекомендуется ежемесячно проводить тест на беременность.

Беременность

Данные по применению препарата Опсамит ДТ во время беременности отсутствуют. В доклинических исследованиях установлена репродуктивная токсичность мацитентана. Применение препарата Опсамит ДТ при беременности и у женщин с детородным

потенциалом, не пользующихся надежными методами контрацепции, противопоказано (см. раздел 4.3.).

Лактация

Не установлено, проникает ли мацитентан в грудное молоко. При необходимости применения препарата Опсамит ДТ грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Мацигентан оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Исследования по оценке воздействия препарата Опсамит ДТ на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами не проводились. Тем не менее, Опсамит ДТ может вызывать нежелательные эффекты (например, головную боль, артериальную гипотензию), что может оказывать отрицательное влияние на управление транспортным средством и работу с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность применения препарата Опсамит ДТ оценивали в рамках клинического исследования с участием 742 пациентов (взрослых и подростков) 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 НР, выявленных в ходе пострегистрационного применения.

Табличное резюме нежелательных реакций

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

Класс системы органов	НР и частота ^a
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>	Очень часто: назофарингит, бронхит. Часто: фарингит, гриппоподобный синдром, инфекция мочевыводящих путей.
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Очень часто: анемия, снижение гемоглобина ⁵ . Часто: лейкопения ⁶ , тромбоцитопения ⁷ .
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Нечасто: реакции гиперчувствительности (например, ангионевротический отек, кожный зуд, кожная сыпь) ¹ .
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Очень часто: головная боль.
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Часто: артериальная гипотензия ² , приливы.
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Часто: «заложенность» носа ¹ .
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Часто: повышение активности «печеночных» трансаминаз ⁴ .
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	Часто: усиление маточного кровотечения ⁸ .
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	Очень часто: периферические отеки, задержка жидкости ³ .

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 АРЭ, включая мацитентан. В долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с ЛАГ, случаи артериальной гипотензии наблюдались у 7,0% пациентов, получавших Опсамит ДТ, и у 4,4% - в группе плацебо.

³ Из других НР, связанных с приемом АРЭ, 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.

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 ДТ, и у 4,5% - в группе плацебо. Повышение активности > 5 раз по сравнению с ВГН наблюдалось у 2,5% пациентов, принимавших Опсамит ДТ, 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 мацитентан, наблюдалось снижение содержания лейкоцитов от исходных значений, в среднем, на $0,7 \times 10^9$ /л. В группе плацебо снижения содержания лейкоцитов не наблюдалось.

⁷ Тромбоциты: лечение мацитентаном сопровождалось снижением содержания тромбоцитов, в среднем, на 17×10^9 /л, а в группе плацебо – на 11×10^9 /л.

⁸ Включает случаи обильного менструального кровотечения, аномального маточного кровотечения, межменструального кровотечения, маточного/вагинального кровотечения, полименореи и нерегулярных менструаций. Частота основана на продолжительности воздействия на женщин.

Безопасность длительной терапии

Из 742 пациентов, участвовавших в регистрационном двойном слепом исследовании SERAPHIN, 550 перешли в долгосрочное исследование открытого продолжения терапии (когорты 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.

Дети (в возрасте от ≥ 2 до < 18 лет)

Безопасность мацитентана была изучена в исследовании III фазы TOMORROW у детей с ЛАГ. Всего 72 пациента в возрасте ≥ 2 лет и до 18 лет были рандомизированы для проведения терапии препаратом Опсамит ДТ. Средний возраст пациентов на момент включения составил 10,5 лет (диапазон от 2,1 года до 17,9 года). Медиана длительности терапии в этом рандомизированном исследовании в группе препарата Опсамит ДТ составила 168,4 недели (диапазон от 12,9 недели до 312,4 недели).

В целом, профиль безопасности в этой педиатрической популяции соответствовал наблюдаемому во взрослой популяции. Помимо нежелательных реакций, описанных в таблице выше, отмечались следующие нежелательные реакции у детей: инфекции верхних дыхательных путей (31,9%), ринит (8,3%) и гастроэнтерит (11,1%).

Дети (в возрасте от ≥ 1 месяца до < 2 лет)

Еще 11 пациентов в возрасте от ≥ 1 месяца до < 2 лет получали Опсамит ДТ без рандомизации – 9 пациентов в группе открытой терапии в рамках исследования TOMORROW и 2 пациента из Японии в исследовании РАН3001. На момент включения диапазон возраста пациентов в исследовании TOMORROW составил от 1,2 года до 1,9 года, а медиана длительности терапии – 37,1 недели (диапазон: 7,0-72,9 недели). На момент включения возраст 2 пациентов в исследовании РАН3001 составил 21 месяц и 22 месяца.

В целом, профиль безопасности этой педиатрической популяции соответствовал наблюдаемому во взрослой популяции, как и в педиатрической популяции в возрасте от ≥ 2 до < 18 лет, однако крайне ограниченный объем клинических данных безопасности не позволяет сделать достоверных выводов по безопасности применения препарата в педиатрической популяции в возрасте < 2 лет.

Безопасность мацитентана у детей в возрасте < 2 лет не установлена (см. раздел 4.2.).

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Наиболее часто встречающимися симптомами передозировки при применении мацитентана в однократной дозе до 600 мг у взрослых здоровых добровольцев были: головная боль, тошнота и рвота.

Лечение

В случае передозировки может потребоваться применение симптоматической терапии. Принимая во внимание высокую степень связывания мацитентана с белками плазмы крови, применение гемодиализа малоэффективно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антигипертензивные средства; другие антигипертензивные средства; антигипертензивные средства для лечения легочной артериальной гипертензии.

Код АТХ: C02KX04.

Механизм действия

Мацицентан является антагонистом рецепторов эндотелина-1 (ЭТ), способным связываться с рецепторами эндотелина типов А и В (ЭТА и ЭТВ). Эндотелин является медиатором различных эффектов, включая вазоконстрикцию, индукцию фиброза, клеточную пролиферацию, гипертрофию и воспаление. Мацицентан обладает высокой аффинностью и продолжительно блокирует рецепторы эндотелина-1 гладкомышечных клеток легочных артерий. Это предотвращает эндотелин-опосредованную активацию системы вторичных мессенджеров, действие которых приводит к вазоконстрикции и пролиферации гладкомышечных клеток.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ)

В рандомизированном, двойном слепом, многоцентровом, плацебо-контролируемом, событийном дизайном, проводимом в параллельных группах, исследовании 3 фазы (AS-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 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 мацитентаном 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% доверительный интервал (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 приема мацитентана продолжался в течение всего исследования.

Также отмечено, что лечение мацитентаном 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 мацитентаном легочное сосудистое сопротивление снизилось, в среднем, на 36,5%, а сердечный индекс повысился на 0,58 л/мин/м², в сравнении с плацебо.

Дети

Эффективность у детей в основном основана на экстраполяции, основанной на сопоставлении экспозиции с диапазоном эффективных доз для взрослых, учитывая сходство заболевания у детей и взрослых, а также на подтверждающих данных по эффективности и безопасности из исследования фазы 3 TOMORROW, описанного ниже.

Для оценки фармакокинетики, эффективности и безопасности мацитентана у детей с ЛАГ с клиническими проявлениями было проведено многоцентровое открытое рандомизированное исследование фазы 3 с периодом открытого продолжения терапии в одной группе (TOMORROW).

Первичной конечной точкой были параметры фармакокинетики (см. раздел 5.2.).

Ключевой вторичной составной конечной точкой было время до первого подтвержденного Комитетом по клиническим событиям (СЕС) прогрессирования заболевания в период с рандомизации и до визита окончания основного периода (ЕОСР), которое определялось как смерть (от всех причин), или предсердная септостомия или анастомоз Поттса, или регистрация в списке на трансплантацию легкого, или госпитализация из-за ухудшения ЛАГ или клиническое ухудшение ЛАГ. Клиническое ухудшение ЛАГ определялось как: необходимость или начало новой специфичной терапии ЛАГ, или внутривенных диуретиков, или непрерывного использования кислорода И по меньшей мере 1 из следующего: ухудшение ФК по классификации ВОЗ, либо появление или ухудшение обмороков, либо появление или ухудшение по меньшей мере 2 симптомов ЛАГ, либо появление или ухудшение признаков недостаточности правых отделов сердца, не отвечающих на пероральные диуретики.

Другие вторичные конечные точки включали время до первой госпитализации по поводу ЛАГ, подтвержденной СЕС, время до подтвержденной СЕС смерти из-за ЛАГ (оба параметра оценивали в период с рандомизации до ЕОСР), время до смерти от всех причин в период с рандомизации до ЕОСР, изменение ФК по классификации ВОЗ и данные по уровням N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP).

Дети (в возрасте от ≥ 2 до менее 18 лет)

В общей сложности 148 пациентов в возрасте от ≥ 2 лет до < 18 лет были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения либо мацитентана, либо стандартного лечения (СЛ). СЛ включал неспецифическое лечение ЛАГ и/или до 2 ЛАГ-специфических препаратов (включая другой АРЭ), за исключением мацитентана и простаноидов для в/в / п/к введения. Средний возраст составлял 9,8 года (диапазон 2,1-17,9 года), из них 35 (23,6%) в возрасте от ≥ 2 до < 6 лет, 61 (41,2%) в возрасте от ≥ 6 до < 12 лет и 52 (35,1%) в возрасте от ≥ 12 до < 18 лет. Большинство пациентов были европеоидной расы (51,4%) и женского пола (59,5%).

Пациенты были либо ФК I (25,0%), либо ФК II (56,1%), либо ФК III (18,9%) по классификации ВОЗ.

Идиопатическая ЛАГ была наиболее распространенной этиологией в исследуемой популяции (48,0%), за ней следовали ЛАГ, связанная с прооперированным врожденным пороком сердца (28,4%), ЛАГ с сопутствующим врожденным пороком сердца (17,6%), наследственная ЛАГ (4,1%) и ЛАГ, связанная с заболеванием соединительной ткани (2,0%). Сопутствующие ВПС включали только типичные небольшие сопутствующие дефекты, такие как предтрикуспидальные, посттрикуспидальные шунты, дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, ни один из которых не считался причиной ЛАГ соответствующей степени тяжести.

Средняя продолжительность лечения в этом рандомизированном исследовании составила 183,4 недели в группе мацитентана и 130,6 недели в группе СЛ.

В группе мацитентана (21 явление/73 пациента, 29%) наблюдалось меньшее количество событий ключевой вторичной конечной точки (подтвержденного СЕС прогрессирования заболевания) по сравнению с группой СЛ (24 явления/75 пациентов, 32%), абсолютное снижение риска составило 3%. Отношение рисков составило 0,828 (95% ДИ 0,460; 1,492; 2-стороннее стратифицированное значение $P = 0,567$). Численная тенденция к положительному эффекту мацитентана была в основном обусловлена клиническим ухудшением ЛАГ.

Прочие вторичные анализы эффективности

В обеих группах наблюдалось одинаковое количество событий первой подтвержденной госпитализации по поводу ЛАГ (11 в группе мацитентана по сравнению с 11 в группе СЛ; скорректированное ОР = 0,912, 95% ДИ= [0,393; 2,118]). Что касается времени до подтвержденной СЕС смерти вследствие ЛАГ и смерти от всех причин, в группе мацитентана наблюдалось, в общей сложности, 7 случаев смерти (6 из которых были вызваны ЛАГ по данным СЕС) по сравнению с 6 случаями смерти (4 из которых были вызваны ЛАГ по данным СЕС) в группе СЛ.

На неделе 12 в группе мацитентана была выше доля пациентов с ФК I или II по классификации ВОЗ по сравнению с группой СЛ (88,7% в группе мацитентана по сравнению с 81,7% в группе СЛ), аналогичный результат получен на неделе 24 (90,0% в группе мацитентана по сравнению с 82,5% в группе СЛ).

На фоне лечения мацитентаном отмечена тенденция к снижению NT-proBNP (пмоль/л) с исходного уровня до недели 12 по сравнению с группой СЛ (отношение средних геометрических значений: 0,72; 95% ДИ: от 0,49 до 1,05), но результаты не были статистически значимыми (2-стороннее значение $p = 0,086$). Эта статистически не значимая

тенденция была менее выраженной на неделе 24 (отношение средних геометрических значений: 0,97; 95% ДИ: от 0,66 до 1,43; 2-стороннее значение p 0,884).

Результаты оценки эффективности у пациентов в возрасте от ≥ 2 до менее 18 лет были аналогичны таковым у взрослых пациентов.

Дети (в возрасте от ≥ 1 месяца до менее 2 лет)

Еще 11 пациентов в возрасте от ≥ 1 месяца до менее 2 лет были включены в исследование для получения мацитентана без рандомизации, 9 пациентов из открытой группы исследования TOMORROW и 2 японских пациента из исследования РАН3001. РАН3001 представляло собой многоцентровое, открытое исследование фазы 3 в одной группе у японских пациентов детского возраста (от ≥ 3 месяцев до < 15 лет) с ЛАГ, проведенное для оценки фармакокинетики и эффективности мацитентана.

На исходном уровне 6 пациентов из исследования TOMORROW получали терапию ингибиторами ФДЭ5. При включении в исследование возрастной диапазон пациентов составлял 1,2-1,9 года. У пациентов был диагностирован либо ФК II (4), либо ФК I (5) по классификации ВОЗ. ЛАГ, связанная с врожденным пороком сердца, была наиболее распространенной этиологией (5 пациентов), за ней следовала идиопатическая ЛАГ (4 пациента). Первоначально суточная доза составляла 2,5 мг мацитентана до достижения пациентами 2-летнего возраста. После медианы наблюдения 37,3 недели ни у одного из пациентов не наблюдалось подтвержденного СЕС события прогрессирования заболевания, подтвержденной СЕС госпитализации по поводу ЛАГ, подтвержденной СЕС смерти из-за ЛАГ или смерти от всех причин. Уровень NT-proBNP снизился на 42,9% ($n=6$) на неделе 12, на 53,2% ($n=5$) на неделе 24 и на 26,1% ($n=6$) на неделе 36.

На исходном уровне 1 японский пациент из исследования РАН3001 получал терапию ингибитором ФДЭ5. Оба японских пациента были мужского пола, а их возраст на момент включения в исследование составлял 21 месяц и 22 месяца. У обоих пациентов был диагностирован ФК I и II по панамской классификации, и ведущей этиологией была послеоперационная ЛАГ. На неделе 24 снижение уровней NT-proBNP от исходного значения составило -3,894 пмоль/л и -16,402 пмоль/л.

В этой возрастной группе не было установлено соответствие экспозиции у взрослых пациентов (см. разделы 4.2. и 5.2.).

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические параметры мацитентана и его активного метаболита изучали, в основном, у взрослых 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.

Абсорбция

После приема внутрь препарат всасывается в желудочно-кишечном тракте, а максимальная концентрация мацитентана в плазме крови достигается приблизительно через 9 ч для таблеток диспергируемых. 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

Мацигентан и его активный метаболит в высокой степени (более 99%) связываются с белками плазмы крови, главным образом, с альбумином и, в меньшей степени, с $\alpha 1$ -кислым гликопротеином. Мацигентан и его активный метаболит свободно распределяются в тканях, их кажущийся объем распределения составляет 50 л и 40 л, соответственно.

Биотрансформация

Мацигентан 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.

Элиминация

Мацигентан выводится в процессе активного метаболизма, который происходит преимущественно в печени. Около 50% принятой дозы выводится почками.

Сравнение лекарственных форм

В исследовании с участием 28 здоровых добровольцев была установлена биоэквивалентность между мацитентаном в форме таблеток, покрытыми пленочной оболочкой, в дозе 10 мг, и 4 таблетками диспергируемыми по 2,5 мг.

Особые группы пациентов

На фармакокинетику мацитентана и его активного метаболита не оказывают клинически значимого влияния такие показатели, как возраст, пол и этническая принадлежность.

Пациенты с нарушением функции почек

Отмечено, что концентрация мацитентана и его активного метаболита в плазме крови взрослых 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.

Пациенты с нарушением функции печени

Концентрация мацитентана в плазме крови взрослых 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.

Дети (в возрасте от ≥ 1 месяца до менее 18 лет)

Фармакокинетика мацитентана и его активного метаболита апроцитентана была охарактеризована у 47 детей в возрасте ≥ 2 лет и у 11 пациентов в возрасте от ≥ 1 месяца до менее 2 лет.

При применении схем дозирования мацитентана на основе массы тела наблюдаемые / смоделированные значения экспозиции у детей в возрасте от 2 до 18 лет были сопоставимы с экспозицией, наблюдаемой у взрослых пациентов с ЛАГ и здоровых добровольцев, получавших препарат в дозе 10 мг один раз в сутки.

В возрастной группе от ≥ 1 месяца до менее 2 лет не была достигнута экспозиция мацитентана, сопоставимая с таковой у взрослых пациентов с ЛАГ, получавших препарат в дозе 10 мг один раз в сутки (см. раздел 4.2.).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Изомальтитол

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С, в оригинальной упаковке (блистер) для защиты от влаги.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток диспергируемых в блистер из алюминиевой фольги холодного формования (полиамид/алюминий/поливинилхлорид/полиэтилен) с интегрированным в нее влагопоглотителем и перфорированной алюминиевой покровной фольгой (алюминий/полиэтилен).

По 3 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в картонную упаковку (пачку) с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Для приготовления суспензии для приема внутрь добавьте таблетки диспергируемые в небольшое количество жидкости комнатной температуры на ложке или в небольшом стакане для получения жидкого лекарственного средства. Когда таблетка полностью диспергируется, дайте полученную жидкость пациенту (см. раздел 4.2.).

Тщательно вымойте и высушите руки до и после приготовления препарата.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Джонсон & Джонсон»

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

Тел.: +7 (495) 755 83 57

Факс: +7 (495) 755 83 58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Джонсон & Джонсон»

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

Тел.: +7 (495) 755 83 57

Факс: +7 (495) 755 83 58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Опсамит ДТ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>