

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Адемпас, 0,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Адемпас, 1,0 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Адемпас, 1,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Адемпас, 2,0 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Адемпас, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: риоцигуат микронизированный.

Адемпас, 0,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 0,50 мг риоцигуата микронизированного.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (39,80 мг), натрия лаурилсульфат (см. раздел 4.4).

Адемпас, 1,0 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 1,00 мг риоцигуата микронизированного.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (39,20 мг), натрия лаурилсульфат (см. раздел 4.4).

Адемпас, 1,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 1,50 мг риоцигуата микронизированного.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (38,70 мг), натрия лаурилсульфат (см. раздел 4.4).

Адемпас, 2,0 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 2,00 мг риоцигуата микронизированного.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (38,20 мг), натрия лаурилсульфат (см. раздел 4.4).

Адемпас, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 2,50 мг риоцигуата микронизированного. Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (37,70 мг), натрия лаурилсульфат (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Адемпас, 0,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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.

Адемпас, 1,0 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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.

Адемпас, 1,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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.

Адемпас, 2,0 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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.

Адемпас, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Хроническая тромбоемболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ):

Адемпас назначается для лечения взрослых пациентов II – III ФК по классификации ВОЗ при:

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

для улучшения переносимости физической нагрузки (см. раздел 5.1).

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ):

Адемпас в монотерапии либо в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина назначается для лечения взрослых пациентов с ЛАГ II – III ФК по классификации ВОЗ для улучшения переносимости физической нагрузки.

Эффективность была продемонстрирована в популяции пациентов с ЛАГ: идиопатической или наследственной ЛАГ или ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани (см. раздел 5.1).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение может быть начато и проводится только под наблюдением врача, имеющего опыт в лечении ХТЭЛГ или ЛАГ.

Режим дозирования

Титрование дозы

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 (см. раздел 5.2).

Если систолическое артериальное давление составляет 95 мм рт. ст. и выше и у пациента при этом не отмечается признаков или симптомов артериальной гипотензии, дозу следует увеличивать на 0,5 мг 3 раза в день каждые 2 недели до максимальной суточной дозы 2,5 мг 3 раза в день. Если систолическое артериальное давление менее 95 мм рт. ст., дозировку следует оставить прежней при условии, что у пациента не отмечается симптомов артериальной гипотензии. У некоторых пациентов с ЛАГ адекватный ответ по результатам теста 6-минутной ходьбы (Д6МХ) может быть достигнут при использовании дозы 1,5 мг три раза в сутки (см. раздел 5.1). В случае снижения систолического артериального давления до уровня менее 95 мм рт. ст., дозу следует оставить прежней при условии, что у пациента не отмечается каких-либо признаков или 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 или симптомы артериальной гипотензии, текущую дозу следует уменьшить на 0,5 мг 3 раза в день.

Поддерживающая доза

Подобранная индивидуальная доза должна поддерживаться, если только не развиваются признаки или симптомы артериальной гипотензии. Максимальная суточная доза препарата Адемпас составляет 7,5 мг (2,5 мг 3 раза в день). В случае пропуска очередной дозы препарата следует принять следующую дозу в соответствии с назначенной схемой применения.

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

Прием пищи

В целом таблетки можно принимать независимо от приема пищи. Для пациентов, склонных к артериальной гипотензии, в качестве меры предосторожности не рекомендуется переходить с применения препарата Адемпас после приема пищи на применение препарата натошак в связи с более высокими пиковыми уровнями риоцигуата в плазме крови при применении натошак по сравнению с применением после приема пищи (см. раздел 5.2).

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.

Перевод пациентов с терапии ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5) на риоцигуат и наоборот

Прекратить прием силденафила по крайней мере за 24 часа до назначения препарата Адемпас.

Прекратить прием тадалафила по крайней мере за 48 часов до назначения препарата Адемпас.

Прекратить прием препарата Адемпас по крайней мере за 24 часа до назначения ингибитора ФДЭ-5.

После любого перехода рекомендуется следить за признаками и симптомами гипотензии (см. разделы 4.3, 4.5 и 5.1).

Особые группы пациентов

Титрование индивидуальной дозы в начале лечения позволяет скорректировать дозу в соответствии с потребностями пациента.

Пациенты пожилого возраста

Пожилые пациенты (65 лет и старше) подвержены более высокому риску развития артериальной гипотензии, в связи с чем следует соблюдать особую осторожность, в том числе и при подборе дозы (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Применение препарата Адемпас у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (по шкале Чайлд-Пью, класс С) противопоказано, так как исследования у таких пациентов не проводились (см. раздел 4.3). У пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) отмечалась более высокая плазменная концентрация риоцигуата (см. раздел 5.2). При подборе дозы у таких пациентов следует соблюдать особую осторожность.

Пациенты с нарушением функции почек

В настоящее время недостаточно данных о пациентах с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), данные по пациентам на гемодиализе отсутствуют. Поэтому применение препарата Адемпас у таких пациентов не рекомендуется (см. раздел 4.4).

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина <80 – до 30 мл/мин) отмечались более высокие концентрации этого лекарственного препарата (см. раздел 5.2). У пациентов с нарушением функции почек существует повышенный риск гипотензии, поэтому при подборе индивидуальной дозы у таких пациентов следует соблюдать особую осторожность.

Пациенты, получающие стабильные дозы мощных ингибиторов множественных метаболических путей с участием изоферментов цитохрома/P-гликопротеина (P-gp) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP)

При решении о начале терапии препаратом Адемпас у пациентов, получающих стабильные дозы мощных ингибиторов множественных метаболических путей с участием изоферментов цитохрома и P-gp/BCRP,

таких как азоловые противомикробные препараты (например, кетоконазол, позаконазол, итраконазол) или ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир), следует рассмотреть начальную дозу 0,5 мг три раза в сутки, чтобы снизить риск развития гипотонии. Пациент должен находиться под наблюдением в целях выявления признаков и симптомов гипотонии при инициации лечения и в дальнейшем. Следует рассмотреть снижение дозы для пациентов, получающих препарат Адемпас в дозах, превышающих или равных 1,0 мг, в том случае, если у пациента появляются признаки или симптомы гипотонии (см. разделы 4.4 и 4.5).

Дети

Безопасность и эффективность риоцигуата у детей и подростков в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Клинические данные отсутствуют. Доклинические данные демонстрируют нежелательное влияние на рост костей (см. раздел 5.3). До получения более подробной информации о применимости этих результатов не рекомендуется назначать риоцигуат детям и растущим подросткам.

Курение

Курящим пациентам следует рекомендовать отказаться от курения в связи с риском худшего ответа на лечение. Концентрация риоцигуата в плазме крови у курящих пациентов снижена в сравнении с некурящими. У пациентов, курящих или начавших курить в ходе лечения, может потребоваться повышение дозы до максимальной суточной дозы 2,5 мг три раза в сутки (см. разделы 4.5 и 5.2).

У пациентов, бросивших курить, может потребоваться снижение дозы.

Способ применения

Для приема внутрь.

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 (см. раздел 5.2).

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- одновременное применение с другими стимуляторами растворимой гуанилатциклазы (pГЦ);
- одновременное применение с ингибиторами ФДЭ-5 (такими как силденафил, тадалафил, варденафил);
- тяжелые нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью);
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6);
- одновременный прием с нитратами или донаторами оксида азота (такими как амилнитрит) в любой лекарственной форме (см. разделы 4.2, 4.5);
- легочная гипертензия, ассоциированная с идиопатическими интерстициальными пневмониями (ЛГ-ИИП) (см. раздел 5);
- 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 30 мл/мин) и применение у пациентов, находящихся на гемодиализе (опыт клинического применения отсутствует).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Исследования применения риоцигуата у пациентов с легочной артериальной гипертензией проводились преимущественно для форм, связанных с

идиопатической или наследственной ЛАГ или ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани. Применение риоцигуата при других формах ЛАГ, которые не были исследованы, не рекомендуется (см. раздел 5.1).

При хронической тромбоэмболической легочной гипертензии терапией выбора является легочная эндартерэктомия как потенциально излечивающее вмешательство. В соответствии со стандартной медицинской практикой, перед началом лечения риоцигуатом необходимо проведение экспертной оценки возможности выполнения оперативного вмешательства.

Веноокклюзионная болезнь легких

Применение препарата Адемпас у пациентов с веноокклюзионной болезнью легких (ВОБЛ) не рекомендовано, поскольку легочные вазодилататоры могут существенно ухудшить клиническое состояние таких пациентов. При появлении симптомов отека легких следует предположить возможность 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. Рекомендуется пристальное наблюдение за пациентами, которые принимают антикоагулянты, в соответствии с обычной медицинской практикой.

При лечении препаратом Адемпас риск серьезных и/или 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. У пациентов с серьезным кровохарканьем в анамнезе, а также у лиц, которым ранее была проведена эмболизация бронхиальных артерий, следует избегать назначения риоцигуата. В случае кровотечений из

дыхательных путей врач, назначающий препарат, должен регулярно оценивать соотношение «польза – риск» для продолжения лечения.

Серьезные кровотечения возникли у 2,4% (12/490) пациентов, которые принимали риоцигуат, по сравнению с 0/214 среди пациентов в группе плацебо. Серьезное кровохарканье развилось у 1% (5/490) пациентов, которые принимали риоцигуат по сравнению с 0/214 у пациентов, которые принимали плацебо, при этом одно из этих событий имело фатальный исход. Серьезные геморрагические осложнения также включали 2 пациентов с вагинальными кровотечениями, 2 с кровотечениями из места установки катетера, и по 1 пациенту с каждым из следующих состояний – с субдуральной гематомой, рвотой с кровью и внутрибрюшным кровотечением.

Гипотензия

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

Использование риоцигуата у пациентов с систолическим артериальным давлением менее 95 мм рт. ст. противопоказано (см. раздел 4.3). Пациенты старше 65 лет подвержены повышенному риску развития артериальной гипотензии. В связи с этим следует соблюдать особую осторожность при использовании риоцигуата у этих пациентов.

Нарушение функции почек

Данные по применению препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) ограничены, данные для

пациентов на гемодиализе отсутствуют, в связи с чем применение риоцигуата у этих пациентов не рекомендуется. Пациенты с легким и умеренным нарушением функции почек были включены в базовые исследования. У этих пациентов отмечается повышенное воздействие риоцигуата (см. раздел 5.2). Эти пациенты подвержены более высокому риску развития артериальной гипотензии, следует соблюдать особую осторожность при титровании индивидуальной дозы.

Нарушение функции печени

Опыт применения препарата Адемпас у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) отсутствует; применение риоцигуата у этих пациентов противопоказано (см. раздел 4.3). Данные по фармакокинетике демонстрируют, что у пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) наблюдалось повышенное воздействие риоцигуата (см. раздел 5.2). Следует соблюдать особую осторожность при титровании индивидуальной дозы.

Клинический опыт применения риоцигуата у пациентов с повышением активности печеночных аминотрансфераз (> 3 x верхней границы нормы (ВГН)) или повышением уровня прямого билирубина (> 2 x ВГН) до начала лечения отсутствует; применение риоцигуата у этих пациентов не рекомендуется.

Беременность / Контрацепция

Применение препарата Адемпас противопоказано во время беременности (см. раздел 4.3). В связи с этим женщины с потенциальным риском наступления беременности должны использовать эффективный метод контрацепции. Рекомендовано ежемесячное выполнение тестов на беременность.

Курение

Концентрации риоцигуата в плазме крови у курящих пациентов более низкие, чем у некурящих. Может потребоваться коррекция дозы у пациентов,

начавших или бросивших курить во время лечения риоцигуатом (см. разделы 4.2, 5.2).

Одновременное применение с другими лекарственными препаратами

Одновременное применение препарата Адемпас с мощными ингибиторами изоферментов цитохрома и P-gp/BCRP, такими как азоловые противогрибковые препараты (например, кетоконазол, позаконазол, итраконазол) или ингибиторы ВИЧ-протеазы (например, ритонавир), приводит к выраженному увеличению экспозиции препарата Адемпас (см. разделы 4.5, 5.2).

Прежде чем назначать применение препарата Адемпас у пациентов, получающих стабильные дозы мощных ингибиторов множественных метаболических путей с участием изоферментов цитохрома и ингибиторов P-gp/BCRP, следует индивидуально оценить соотношение пользы и рисков для каждого пациента. Следует рассмотреть снижение дозы препарата, чтобы снизить риск развития гипотонии. Пациент должен находиться под наблюдением в целях выявления признаков и симптомов гипотонии (см. разделы 4.2, 4.5).

У пациентов, получающих стабильные дозы препарата Адемпас, инициация применения мощных ингибиторов множественных метаболических путей с участием изоферментов цитохрома и P-gp/BCRP не рекомендуется, поскольку в связи с ограниченностью данных не могут быть предоставлены рекомендации по дозированию. Следует рассмотреть альтернативные методы лечения.

Одновременное применение препарата Адемпас с мощными ингибиторами изофермента CYP1A1, такими как ингибитор тирозинкиназы эрлотиниб, и мощными ингибиторами P-gp/BCRP, такими как иммунодепрессант циклоспорин А, может увеличить экспозицию риоцигуата (см. разделы 4.5, 5.2). Эти препараты следует применять с осторожностью. Следует

контролировать артериальное давление и рассмотреть возможность снижения дозы препарата Адемпас.

Препарат Адемпас содержит лактозу

Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция, принимать данный препарат не рекомендуется.

Препарат Адемпас содержит натрий

Препарат Адемпас содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, то есть практически не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамические взаимодействия

Нитраты

В клиническом исследовании при применении наибольшей дозы препарата Адемпас (таблетки 2,5 мг три раза в сутки) наблюдалось усиление гипотензивного эффекта нитроглицерина (0,4 мг) при сублингвальном применении через 4 и 8 часов. Таким образом, одновременное применение риоцигуата и нитратов или донаторов оксида азота (таких как амилнитрит) в любой лекарственной форме противопоказано (см. раздел 4.3).

Ингибиторы ФДЭ-5

В доклинических исследованиях на животных было продемонстрировано снижение системного артериального давления при сочетании риоцигуата с силденафилом или варденафилом (аддитивный эффект). 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 раза в сутки) и риоцигуата (в дозе 1,0–2,5 мг 3 раза в сутки) 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. разделы 4.2, 4.3).

Исследование RESPITE представляло собой 24-недельное неконтролируемое исследование по изучению перехода с ингибиторов ФДЭ-5 на риоцигуат у 61 взрослого пациента с ЛАГ, получавшего стабильные дозы ингибиторов ФДЭ-5. У всех пациентов имело место заболевание функционального класса III по классификации ВОЗ, и 82% получали базовую терапию антагонистом рецепторов эндотелина (АРЭ). При переходе с ингибиторов ФДЭ-5 на риоцигуат медиана времени без лечения для силденафила составила 1 день, а для тадалафила – 3 дня. В целом профиль безопасности, наблюдаемый в исследовании, был сопоставимым с профилем безопасности, наблюдавшимся в базовых исследованиях, при этом серьезных нежелательных явлений в течение переходного периода зарегистрировано не было. У шести пациентов (10%) было зарегистрировано не менее одного явления клинического ухудшения, в т.ч. 2 случая наступления смертельного исхода, не связанного с исследуемым препаратом. Изменения относительно исходного уровня позволили предположить положительные эффекты у отдельных пациентов, например улучшение показателя дистанции шестиминутной ходьбы (Д6МХ)

(+31 м), уровня N-терминального прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) (-347 пг/мл) и ФК ВОЗ I/II/III/IV, % (2/52/46/0), а также сердечного индекса (+0,3 л/мин/м²).

Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы

Одновременное применение риоцигуата с другими стимуляторами растворимой гуанилатциклазы противопоказано (см. раздел 4.3).

Варфарин/фенпрокумон

Одновременное лечение риоцигуатом и варфарином не влияло на протромбиновое время, полученное на фоне использования антикоагулянта. Предполагается, что одновременное применение риоцигуата с другими производными кумарина (например, фенпрокумоном) 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 удлинения времени кровотечения, вызванного приемом ацетилсалициловой кислоты, а также не влиял на агрегацию тромбоцитов у человека.

Влияние других веществ на риоцигуат

Риоцигуат выводится в основном через окислительный метаболизм, опосредованный системой изоферментов цитохрома P450 (изоферменты CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2J2), а также в неизменном виде через кишечник или почками в процессе клубочковой фильтрации.

Совместное применение с мощными ингибиторами множественных метаболических путей с участием изоферментов цитохрома и P-gp/BCRP.

Высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ)

In vitro абакавир, рилпивирин, эфавиренз, ритонавир, кобицистат и элвитегравир ингибировали изофермент CYP1A1 и метаболизм риоцигуата, при этом абакавир был самым мощным ингибитором, а активность ингибиторов убывала в указанном порядке. Кобицистат, ритонавир, атазанавир и дарунавир дополнительно классифицируются как ингибиторы изоферментов CYP3A. Кроме того, ритонавир подавлял P-gp.

Влияние ВААРТ (включая различные комбинации абакавира, атазанавира, кобицистата, дарунавира, долутегравира, эфавиренза, элвитегравира, эмтрицитабина, ламивудина, рилпивирин, ритонавира и тенофовира) на экспозицию риоцигуата было изучено в специальном исследовании у ВИЧ-инфицированных пациентов. Сопутствующее применение комбинированной ВААРТ приводило к увеличению средних значений AUC риоцигуата приблизительно до 160% и увеличению средней C_{max} приблизительно на 30%. Профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получивших однократную дозу риоцигуата 0,5 мг совместно с различными комбинациями препаратов для лечения ВИЧ-инфекции, используемых в ВААРТ, в целом был сопоставим с таковым, наблюдаемым в других популяциях пациентов.

При инициации применения препарата Адемпас у пациентов, получающих стабильные дозы мощных ингибиторов множественных метаболических путей с участием изоферментов цитохрома (особенно CYP1A1 и CYP3A4) и P-gp/BCRP, например, препаратов ВААРТ, следует рассмотреть возможность применения сниженной начальной дозы риоцигуата. Пациент должен находиться под наблюдением в целях выявления признаков и симптомов гипотонии (см. разделы 4.2, 4.4).

Противогрибковые препараты

In vitro было показано, что кетоконазол, классифицируемый как мощный 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 (см. раздел 5.2). Одновременное применение кетоконазола в дозе 400 мг один раз в сутки приводило к увеличению на 150% (диапазон до 370%) средней AUC риоцигуата и увеличению средней 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.

При инициации применения препарата Адемпас у пациентов, получающих стабильные дозы мощных ингибиторов множественных метаболических путей с участием изоферментов цитохрома (особенно CYP1A1 и CYP3A4) и P-gp/BCRP, например, кетоконазола, позаконазола или итраконазола), следует рассмотреть возможность применения сниженной начальной дозы препарата Адемпас. Пациент должен находиться под наблюдением в целях выявления признаков и симптомов гипотонии (см. разделы 4.2, 4.4).

Совместное применение с другими ингибиторами CYP и P-gp/BCRP

Препараты, сильно ингибирующие P-gp/BCRP, такие как иммунодепрессант циклоспорин А, должны применяться с осторожностью (см. разделы 4.4, 5.2). Ингибиторы УДФ-гликозилтрансфераз (УДФ) 1A1 и 1A9 потенциально могут увеличивать воздействие метаболита M1 риоцигуата, обладающего фармакологической активностью (фармакологическая активность: от 1/10 до 1/3 активности риоцигуата). При одновременном применении этих препаратов необходимо соблюдать рекомендации по титрованию дозы (см. раздел 4.2).

Из рекомбинантных изоферментов цитохрома, исследованных *in vitro*, изофермент CYP1A1 наиболее эффективно катализировал образование основного метаболита риоцигуата. Препараты класса ингибиторов тирозинкиназы являются мощными ингибиторами изофермента CYP1A1, при этом эрлотиниб и гефитиниб проявляли наибольшую ингибиторную активность *in vitro*. Таким образом, одновременное применение с препаратами, являющимися ингибиторами изофермента CYP1A1 может приводить к увеличению концентрации риоцигуата, особенно у курящих

пациентов (см. раздел 5.2). Следовательно, мощные ингибиторы изофермента CYP1A1 следует применять с осторожностью (см. раздел 4.4).

Совместное применение лекарственных средств, повышающих pH желудочно-кишечного тракта

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.

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%.

Совместное применение с индукторами CYP3A4

Бозентан, который является умеренным индуктором изофермента CYP3A4, вызывает снижение равновесной концентрации риоцигуата в плазме крови у пациентов с ЛАГ на 27% (см. разделы 4.1, 5.1). При одновременном применении риоцигуата с бозентаном необходимо соблюдать рекомендации по титрованию дозы (см. раздел 4.2).

Одновременное применение риоцигуата и мощных индукторов изофермента CYP3A4 (например, фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала или препаратов, содержащих Зверобой продырявленный) может также привести к снижению концентрации риоцигуата в плазме крови. При одновременном применении мощных индукторов CYP3A4 необходимо соблюдать рекомендации по титрованию дозы (см. раздел 4.2).

Курение

У курящих пациентов наблюдается снижение воздействия риоцигуата на 50–60% (см. раздел 5.2). В связи с этим пациентам рекомендуется отказаться от курения (см. раздел 4.2).

Влияние риоцигуата на другие вещества

Было выявлено, что *in vitro* риоцигуат и его основной метаболит являются мощными 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.

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*.

Следует избегать наступления беременности при применении препарата Адемпас (см. раздел 4.3). 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. На основании этого исследования и поскольку риоцигуат не является индуктором каких-либо значимых метаболических ферментов, также не ожидается развития фармакокинетического взаимодействия с другими гормональными контрацептивами.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом / Контрацепция

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

Беременность

Данные о применении риоцигуата у беременных женщин отсутствуют. В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность и прохождение через плаценту (см. раздел 5.3). В связи с этим применение

препарата Адемпас противопоказано во время беременности (см. раздел 4.3).
Рекомендовано ежемесячное выполнение тестов на беременность.

Лактация

Нет клинических данных о применении препарата Адемпас в период грудного вскармливания. Данные, полученные в исследованиях на животных, показали, что риоцигуат проникает 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. Нельзя исключить наличие риска для ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Во время лечения этим лекарственным препаратом следует прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

Не проводилось специальных исследований с применением риоцигуата для оценки его влияния на фертильность человека. В исследовании репродуктивной токсичности на крысах наблюдалось снижение массы яичек, но влияния на фертильность не отмечалось (см. раздел 5.3). Значимость этого результата для человека неизвестна.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Адемпас оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Сообщалось о случаях головокружения у некоторых пациентов, что может повлиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами (см. раздел 4.8). Пациенты до начала управления транспортными средствами и работы с механизмами должны знать о том, как они реагируют на данный лекарственный препарат.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Оценка безопасности препарата Адемпас была проведена в ходе исследований фазы III с участием 681 пациента с ХТЭЛГ и ЛАГ, получивших не менее одной дозы риоцигуата (см. раздел 5.1).

Большинство нежелательных реакций обусловлены расслаблением гладкомышечных клеток в сосудах или желудочно-кишечном тракте.

Наиболее распространенными нежелательными реакциями, которые развились у $\geq 10\%$ пациентов, получавших препарат Адемпас (до 2,5 мг три раза в сутки), были головная боль, головокружение, диспепсия, периферические отеки, тошнота, диарея и рвота.

Среди пациентов с ХТЭЛГ или ЛАГ, получавших препарат Адемпас, наблюдались случаи развития серьезных явлений кровохарканья и легочного кровотечения, в т.ч. случаи со смертельным исходом (см. раздел 4.4).

Профиль безопасности препарата Адемпас у пациентов с ХТЭЛГ и ЛАГ выглядит сходным, в связи с чем нежелательные реакции, зарегистрированные в плацебо-контролируемых 12- и 16-недельном клинических исследованиях, представлены с объединенной частотой в таблице ниже (см. таблицу 1).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, зарегистрированные на фоне применения препарата Адемпас, представлены в таблице ниже в соответствии с системно-органным классом и частотой. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), *очень редко* ($< 1/10\ 000$).

Таблица 1: Нежелательные реакции, зарегистрированные на фоне применения препарата Адемпас в клинических исследованиях III фазы

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$)
Инфекции и инвазии		Гастроэнтерит	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Анемия (включая соответствующие лабораторные показатели)	
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль		
Нарушения со стороны сердца		Учащенное сердцебиение	
Нарушения со стороны сосудов		Снижение артериального давления	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Кровохарканье, носовое кровотечение, заложенность носа	Легочное кровотечение*
Желудочно-кишечные нарушения	Диспепсия, диарея, тошнота, рвота,	Гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дисфагия, боль в разных отделах ЖКТ, запор, вздутие живота	

Общие нарушения и реакции в месте введения	Периферические отеки		
--	----------------------	--	--

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

Сообщение 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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7-495-698-45-38, +7-499-578-02-30

Факс: +7-495-698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

Республика Казахстан

Адрес: 010000, г. Нур-Султан, ул. А. Иманова, 13

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Телефон: + 7 (7172) 78-99-11

Электронная почта: farm@dari.kz

<http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

Адрес: 220045, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, корпус 15, 8 этаж

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория

Телефон: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

<http://www.rceth.by>

4.9 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 4.8).

Лечение

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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: C02KX05

Механизм действия

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

При связывании NO с pГЦ фермент катализирует синтез сигнальной молекулы циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Внутриклеточный 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-pГЦ-цГМФ. Риоцигуат имеет двойной механизм действия. Он сенсibiliзирует pГЦ к эндогенному NO путем стабилизации связи NO-pГЦ. Риоцигуат также напрямую стимулирует pГЦ через другой участок связи, независимо от NO.

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

Фармакодинамические эффекты

Риоцигуат восстанавливает путь NO-pГЦ-цГМФ, что приводит к значимому улучшению гемодинамики в сосудах легких и улучшает переносимость физической нагрузки.

Существует прямая зависимость между концентрацией риоцигуата в плазме крови и гемодинамическими параметрами, такими как системное и легочное сосудистое сопротивление, систолическое артериальное давление и сердечный выброс.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ)

Было проведено рандомизированное двойное слепое многонациональное плацебо-контролируемое исследование III фазы (CHEST-1) с участием 261 взрослого пациента с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) (72%) или с персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ после проведенной легочной эндартерэктомии (ЛЭА; 28%). В течение первых 8 недель дозу риоцигуата титровали каждые 2 недели на основании систолического артериального давления пациента и признаков или симптомов артериальной гипотензии до оптимальной индивидуальной дозы (диапазон 0,5 мг – 2,5 мг три раза в сутки), которую затем поддерживали в течение следующих 8 недель. Первичной конечной точкой исследования являлось изменение результата теста дистанции 6-минутной ходьбы (Д6МХ) относительно исходного уровня в сравнении с плацебо на последнем визите (неделя 16).

На последнем визите увеличение Д6МХ у пациентов, получавших риоцигуат, составляло 46 м (95% доверительный интервал (ДИ): 25 м – 67 м; $p < 0,0001$) по сравнению с плацебо. Результаты были сходными в основных оцениваемых подгруппах (анализ ИТТ, см. таблицу 2).

Таблица 2: Влияние риоцигуата на Д6МХ в исследовании CHEST-1 на последнем визите

Общая популяция пациентов	Риоцигуат (n = 173)	Плацебо (n = 88)
Исходный уровень (м) [CO]	342 [82]	356 [75]
Среднее изменение относительно исходного уровня (м) [CO]	39 [79]	-6 [84]
Разность с поправкой на плацебо (м) 95% ДИ [значение p]	46 25 - 67 [$< 0,0001$]	
Популяция пациентов с ФК III	Риоцигуат (n = 107)	Плацебо (n = 60)

Исходный уровень (м) [CO]	326 [81]	345 [73]
Среднее изменение относительно исходного уровня (м) [CO]	38 [75]	-17 [95]
Разность с поправкой на плацебо (м) 95% ДИ	56 29 - 83	
Популяция пациентов с ФК II	Риоцигуат (n = 55)	Плацебо (n = 25)
Исходный уровень (м) [CO]	387 [59]	386 [64]
Среднее изменение относительно исходного уровня (м) [CO]	45 [82]	20 [51]
Разность с поправкой на плацебо (м) 95% ДИ	25 -10 - 61	
Популяция неоперабельных пациентов	Риоцигуат (n = 121)	Плацебо (n = 68)
Исходный уровень (м) [CO]	335 [83]	351 [75]
Среднее изменение относительно исходного уровня (м) [CO]	44 [84]	-8 [88]
Разность с поправкой на плацебо (м) 95% ДИ	54 29 - 79	
Популяция пациентов с ХТЭЛГ после ЛЭА	Риоцигуат (n = 52)	Плацебо (n = 20)
Исходный уровень (м) [CO]	360 [78]	374 [72]
Среднее изменение относительно исходного уровня (м) [CO]	27 [68]	1,8 [73]
Разность с поправкой на плацебо (м)	27	

95% ДИ	-10 - 63
--------	----------

Улучшение переносимости физической нагрузки сопровождалось улучшением ряда клинически значимых вторичных конечных точек. Эти результаты соответствовали улучшению дополнительных гемодинамических параметров.

Таблица 3: Влияние риоцигуата в исследовании CHEST-1 на ЛСС, NT-proBNP и функциональный класс по классификации ВОЗ на последнем визите

ЛСС	Риоцигуат (n = 151)	Плацебо (n = 82)
Исходный уровень (дин·с·см ⁻⁵) [CO]	790,7 [431,6]	779,3 [400,9]
Среднее изменение относительно исходного уровня (дин·с·см ⁻⁵) [CO]	-225,7 [247,5]	23,1 [273,5]
Разность с поправкой на плацебо (дин·с·см ⁻⁵) 95% ДИ [значение p]	-246,4 от -303,3 до -189,5 [$< 0,0001$]	
NT-proBNP	Риоцигуат (n = 150)	Плацебо (n = 73)
Исходный уровень (нг/л) [CO]	1508,3 [2337,8]	1705,8 [2567,2]
Среднее изменение относительно исходного уровня (нг/л) [CO]	-290,7 [1716,9]	76,4 [1446,6]
Разность с поправкой на плацебо (нг/л) 95% ДИ [значение p]	-444,0 от -843,0 до -45,0 [$< 0,0001$]	
Изменение функционального класса по классификации ВОЗ	Риоцигуат (n = 173)	Плацебо (n = 87)
Улучшение	57 (32,9%)	13 (14,9%)
Стабилизация	107 (61,8%)	68 (78,2%)
Ухудшение	9 (5,2%)	6 (6,9%)

Значение p	0,0026
------------	--------

ЛСС = легочное сосудистое сопротивление

Нежелательные явления, приводящие к прекращению лечения, возникали со сходной частотой в обеих группах лечения (титрование индивидуальной дозы (ТИД) риоцигуата 1,0 – 2,5 мг — 2,9%; плацебо — 2,3%).

Долговременное лечение ХТЭЛГ

Открытое расширенное исследование (CHEST-2) включало 237 пациентов, которые завершили исследование CHEST-1. В конце исследования средняя продолжительность лечения (СО) в общей группе составила 1285 (709) дней, а медиана продолжительности составила 1174 дня (в диапазоне от 15 до 3512 дней). Всего у 221 пациента (93,2%) продолжительность лечения составила приблизительно 1 год (не менее 48 недель), у 205 пациентов (86,5%) – приблизительно 2 года (не менее 96 недель) и у 142 пациентов (59,9%) – приблизительно 3 года (не менее 144 недель). Общая продолжительность применения препарата Адемпас составила 834 пациенто-года.

Профиль безопасности в исследовании CHEST-2 был аналогичен профилю, наблюдаемому в базовых исследованиях. После применения риоцигуата средние результаты теста ДБМХ увеличились в общей популяции на 53 м через 12 месяцев (n = 208), 48 м через 24 месяца (n = 182) и 49 м через 36 месяцев (n = 117) по сравнению с исходным уровнем. Улучшение результатов теста ДБМХ сохранялось до конца исследования.

В таблице 4 продемонстрирована доля пациентов*, у которых во время применения риоцигуата произошло изменение функционального класса по классификации ВОЗ по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 4: CHEST-2: Изменение функционального класса по классификации ВОЗ

	Изменение функционального класса по классификации ВОЗ (n (%) пациентов)
--	--

Продолжительность терапии в CHEST-2	Улучшение	Стабилизация	Ухудшение
1 год (n = 217)	100 (46%)	109 (50%)	6 (3%)
2 года (n = 193)	76 (39%)	111 (58%)	5 (3%)
3 года (n = 128)	48 (38%)	65 (51%)	14 (11%)
*Пациенты участвовали в исследовании до тех пор, пока препарат не был зарегистрирован и доступен для приобретения в их странах.			

Выживаемость после применения риоцигуата через 1 год составляла 97%, через 2 года – 93% и через 3 года – 89%.

Эффективность у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ)

Было проведено рандомизированное двойное слепое многонациональное плацебо-контролируемое исследование III фазы (PATENT-1) с участием 443 взрослых пациентов с ЛАГ (титрование индивидуальной дозы риоцигуата до максимум 2,5 мг три раза в сутки: n = 254, плацебо: n = 126, «ограниченное» титрование дозы (ОТ) риоцигуата до максимум 1,5 мг (группа поисковой дозы, статистический анализ не проводился: n = 63)). Пациенты ранее не получали лечения (50%) или предварительно применяли антагонист рецепторов эндотелина (43%) или аналог простациклина (ингаляционно (илопрост), внутрь (берапрост) или подкожно (трепростинил); 7%) и имели установленный диагноз идиопатической или наследственной ЛАГ (63,4%), ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани (25,1%) и врожденными пороками сердца (7,9%).

В течение первых 8 недель дозу риоцигуата титровали каждые 2 недели на основании систолического артериального давления пациента и признаков или симптомов артериальной гипотензии до оптимальной индивидуальной дозы (диапазон 0,5 мг – 2,5 мг три раза в сутки), которую затем поддерживали в течение следующих 4 недель. Первичной конечной точкой исследования

являлось изменение ДбМХ относительно исходного уровня с поправкой на плацебо на последнем визите (неделя 12).

На последнем визите увеличение ДбМХ в группе титрования индивидуальной дозы (ТИД) риоцигуата составляло 36 м (95% доверительный интервал (ДИ): 20 м – 52 м; $p < 0,0001$) по сравнению с плацебо. У пациентов, ранее не получавших лечения ($n = 189$), наблюдалось улучшение на 38 м, а у пациентов, ранее получавших лечение ($n = 191$), – на 36 м (анализ ИТТ, см. таблицу 5). При дополнительном поисковом анализе в подгруппах был выявлен терапевтический эффект 26 м (95% ДИ: 5 м – 46 м) у пациентов, ранее получавших антагонист рецепторов эндотелина ($n = 167$), и терапевтический эффект 101 м (95% ДИ: 27 м – 176 м) у пациентов, ранее получавших аналоги простаглицлина ($n = 27$).

Таблица 5: Влияние риоцигуата на ДбМХ в исследовании PATENT-1 на последнем визите

Общая популяция пациентов	ТИД риоцигуата (n = 254)	Плацебо (n = 126)	ОТ риоцигуата (n = 63)
Исходный уровень (м) [СО]	361 [68]	368 [75]	363 [67]
Среднее изменение относительно исходного уровня (м) [СО]	30 [66]	-6 [86]	31 [79]
Разность с поправкой на плацебо (м) 95% ДИ [значение p]	36 20 - 52 [$< 0,0001$]		
Пациенты с ФК III	ТИД риоцигуата (n = 140)	Плацебо (n = 58)	ОТ риоцигуата (n = 39)
Исходный уровень (м) [СО]	338 [70]	347 [78]	351 [68]
Среднее изменение относительно исходного уровня (м)	31 [64]	-27 [98]	29 [94]

[CO]			
Разность с поправкой на плацебо (м) 95% ДИ	58 35 - 81		
Пациенты с ФК II	ТИД риоцигуата (n = 108)	Плацебо (n = 60)	ОТ риоцигуата (n = 19)
Исходный уровень (м) [CO]	392 [51]	393 [61]	378 [64]
Среднее изменение относительно исходного уровня (м) [CO]	29 [69]	19 [63]	43 [50]
Разность с поправкой на плацебо (м) 95% ДИ	10 -11 - 31		
Популяция пациентов, ранее не получавших лечение	ТИД риоцигуата (n = 123)	Плацебо (n = 66)	ОТ риоцигуата (n = 32)
Исходный уровень (м) [CO]	370 [66]	360 [80]	347 [72]
Среднее изменение относительно исходного уровня (м) [CO]	32 [74]	-6 [88]	49 [47]
Разность с поправкой на плацебо (м) 95% ДИ	38 14 - 62		
Популяция пациентов, ранее получавших лечение	ТИД риоцигуата (n = 131)	Плацебо (n = 60)	ОТ риоцигуата (n = 31)
Исходный уровень (м) [CO]	353 [69]	376 [68]	380 [57]
Среднее изменение относительно исходного уровня (м) [CO]	27 [58]	-5 [83]	12 [100]
Разность с поправкой на плацебо (м) 95% ДИ	36 15 - 56		

Улучшение переносимости физической нагрузки сопровождалось стабильным улучшением ряда клинически значимых вторичных конечных точек. Эти результаты соответствовали улучшению дополнительных гемодинамических параметров (см. таблицу 6).

Таблица 6: Влияние риоцигуата в исследовании PATENT-1 на ЛСС и NT-proBNP на последнем визите

ЛСС	ТИД риоцигуата (n = 232)	Плацебо (n = 107)	ОТ риоцигуата (n = 58)
Исходный уровень (дин·с·см ⁻⁵) [CO]	791 [452,6]	834,1 [476,7]	847,8 [548,2]
Среднее изменение ЛСС относительно исходного уровня (дин·с·см ⁻⁵) [CO]	-223 [260,1]	-8,9 [316,6]	-167,8 [320,2]
Разность с поправкой на плацебо (дин·с·см ⁻⁵) 95% ДИ [значение p]	-225,7 от -281,4 до -170,1 [$< 0,0001$]		
NT-proBNP	ТИД риоцигуата (n = 228)	Плацебо (n = 106)	ОТ риоцигуата (n = 54)
Исходный уровень (нг/л) [CO]	1026,7 [1799,2]	1228,1 [1774,9]	1189,7 [1404,7]
Среднее изменение относительно исходного уровня (нг/л) [CO]	-197,9 [1721,3]	232,4 [1011,1]	-471,5 [913,0]
Разность с поправкой на плацебо (нг/л) 95% ДИ [значение p]	-431,8 от -781,5 до -82,1 [$< 0,0001$]		
Изменение функционального класса по классификации ВОЗ	ТИД риоцигуата (n = 254)	Плацебо (n = 125)	ОТ риоцигуата (n = 63)

Улучшение	53 (20,9%)	18 (14,4%)	15 (23,8%)
Стабилизация	192 (75,6%)	89 (71,2%)	43 (68,3%)
Ухудшение	9 (3,6%)	18 (14,4%)	5 (7,9%)
Значение p	0,0033		

У пациентов, получавших риоцигуат, отмечалось значимое увеличение времени до клинического ухудшения по сравнению с пациентами, получавшими плацебо ($p = 0,0046$; стратифицированный лог-ранговый критерий) (см. таблицу 7).

Таблица 7: Влияние риоцигуата в исследовании PATENT-1 на события клинического ухудшения

События клинического ухудшения	ТИД риоцигуата (n = 254)	Плацебо (n = 126)	ОТ риоцигуата (n = 63)
Пациенты с любым клиническим ухудшением	3 (1,2%)	8 (6,3%)	2 (3,2%)
Смертельный исход	2 (0,8%)	3 (2,4%)	1 (1,6%)
Госпитализации в связи с ЛАГ	1 (0,4%)	4 (3,2%)	0
Снижение ДБМХ в связи с ЛАГ	1 (0,4%)	2 (1,6%)	1 (1,6%)
Стойкое ухудшение функционального класса в связи с ЛАГ	0	1 (0,8%)	0
Начало новой терапии по поводу ЛАГ	1 (0,4%)	5 (4,0%)	1 (1,6%)

У пациентов, получавших риоцигуат, наблюдалось значимое улучшение оценки одышки по шкале Борга CR 10 (среднее изменение относительно исходного уровня (СО): риоцигуат – 0,4 (2), плацебо 0,1 (2); $p = 0,0022$).

Нежелательные явления, приводящие к прекращению лечения, развивались реже в обеих группах лечения риоцигуатом, чем в группе плацебо (ТИД риоцигуата 1,0 - 2,5 мг – 3,1%; ОТ риоцигуата – 1,6%; плацебо – 7,1%).

Долговременное лечение ЛАГ

Открытое расширенное исследование (PATENT-2) включало 396 пациентов, которые завершили исследование PATENT-1. В ходе исследования PATENT-2 средняя (СО) продолжительность лечения в общей группе (за исключением применения препарата в PATENT-1) составила 1375 (772) дней, а медиана продолжительности составила 1331 день (в диапазоне от 1 до 3565 дней). В целом длительность лечения составила примерно 1 год (не менее 48 недель) у 90%, 2 года (не менее 96 недель) у 85% и 3 года (не менее 144 недель) у 70% пациентов. Общая продолжительность применения препарата Адемпас составила 1491 пациенто-год.

Профиль безопасности в исследовании PATENT-2 был аналогичен профилю, наблюдаемому в базовых исследованиях. После применения риоцигуата средние результаты ДбМХ увеличились в общей популяции на 50 м через 12 месяцев (n = 347), 46 м через 24 месяца (n = 311) и 46 м через 36 месяцев (n = 238) по сравнению с исходным уровнем. Улучшение ДбМХ сохранялось до конца исследования.

В таблице 8 продемонстрирована доля пациентов*, у которых во время применения риоцигуата произошло изменение функционального класса по классификации ВОЗ по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 8: PATENT-2: Изменение функционального класса по классификации ВОЗ

Продолжительность терапии в PATENT-2	Изменение функционального класса по классификации ВОЗ (n (%) пациентов)		
	Улучшение	Стабилизация	Ухудшение
1 год (n = 358)	116 (32%)	222 (62%)	20 (6%)
2 года (n = 321)	106 (33%)	189 (59%)	26 (8%)
3 года (n = 257)	88 (34%)	147 (57%)	22 (9%)
*Пациенты участвовали в исследовании до тех пор, пока препарат не был зарегистрирован и доступен для приобретения в их странах.			

Выживаемость после применения риоцигуата через 1 год составляла 97%, через 2 года – 93% и через 3 года – 88%.

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

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование II фазы с целью оценки эффективности и безопасности риоцигуата у пациентов с легочной гипертензией, ассоциированной с идиопатическими интерстициальными пневмониями (ЛГ-ИИП), было прекращено преждевременно из-за повышенного риска смертности и серьезных нежелательных явлений у пациентов, получающих риоцигуат, и отсутствия эффективности. У большего количества пациентов, получавших риоцигуат по сравнению с плацебо, наступил смертельный исход (11% по сравнению с 4%) и развились серьезные нежелательные явления (37% по сравнению с 23%) в течение основной фазы. В долгосрочной расширенной фазе умерло больше пациентов, которые перешли из группы плацебо в группу риоцигуата (21%), чем пациентов, которые продолжили лечение в группе риоцигуата (3%).

В связи с этим применение риоцигуата противопоказано у пациентов с легочной гипертензией, ассоциированной с идиопатическими интерстициальными пневмониями (см. раздел 4.3).

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Абсолютная биодоступность риоцигуата высокая (94%). Риоцигуат быстро всасывается, максимальная концентрация в плазме крови (C_{\max}) достигается через 1–1,5 часа после приема внутрь. Применение препарата одновременно с приемом пищи незначительно снижало значение площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) риоцигуата, при этом C_{\max} снижалась на 35%.

Биодоступность (AUC и C_{max}) измельченных таблеток, суспендированных в яблочном пюре или в воде, сопоставима с биодоступностью цельных таблеток (см. раздел 4.2).

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.

Биотрансформация

N-деметилирование, катализируемое изоферментами CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 и CYP2J2, является основным путем метаболизма риоцигуата, приводящим к образованию его основного циркулирующего метаболита M-1 (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.

Элиминация

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

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.

Линейность

Фармакокинетические параметры риоцигуата являются линейными в диапазоне доз 0,5 – 2,5 мг.

Вариабельность воздействия риоцигуата (AUC) между отдельными пациентами для всех доз составляет примерно 60%.

Особые группы пациентов

Пол

Не выявлено существенных различий плазменных концентраций риоцигуата в зависимости от пола пациента.

Дети

У пациентов детского возраста фармакокинетические исследования риоцигуата не проводились.

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.

Этническая принадлежность

Не выявлено существенных различий плазменных концентраций риоцигуата в зависимости от этнической группы пациента.

Масса тела

Не выявлено существенных различий плазменных концентраций риоцигуата в зависимости от массы тела пациента.

Пациенты с нарушением функции печени

У некурящих пациентов с циррозом печени, сопровождающимся легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по шкале Чайлд-Пью) средняя AUC риоцигуата была на 35% выше по сравнению со здоровыми пациентами контрольной группы, что укладывается в рамки нормальной внутрииндивидуальной вариабельности.

У некурящих пациентов с циррозом печени, сопровождающимся умеренной печеночной недостаточностью (класс В по шкале Чайлд-Пью), средняя AUC риоцигуата увеличивалась на 51% в сравнении со здоровыми добровольцами из группы контроля.

Клинические данные по применению риоцигуата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью) отсутствуют.

Исследования с участием пациентов с активностью АЛТ > 3 x ВГН и уровнем билирубина > 2 x ВГН не проводились (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции почек

В целом у пациентов с нарушением функции почек, средние величины концентраций 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 нарушением функции почек в сравнении со здоровыми добровольцами. У некурящих пациентов с легким (клиренс креатинина <80–50 мл/мин), умеренным (клиренс креатинина менее 50–30 мл/мин) или тяжелым (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) нарушением функции почек, концентрация риоцигуата в плазме крови (AUC) увеличивалась на 53%, 139% и 54%, соответственно. Данные по применению риоцигуата у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин ограничены, а данные по применению риоцигуата у пациентов находящихся на гемодиализе отсутствуют.

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

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам традиционных исследований фармакологической безопасности, токсичности при приеме разовой дозы, фототоксичности, генотоксичности и канцерогенного потенциала, особый вред для человека не выявлен.

Эффекты, наблюдаемые в исследованиях токсичности при многократном приеме препарата, были связаны, преимущественно, с чрезмерным повышением фармакодинамической активности риоцигуата (гемодинамические эффекты и расслабление гладких мышц).

У растущих крыс ювенильного и adolescentного возраста наблюдалось влияние риоцигуата на формирование костей. У крыс ювенильного возраста изменения заключались в утолщении губчатого вещества кости, а также гиперостозе и ремоделировании метафизарной и диафизарной кости, в то время как у крыс adolescentного возраста наблюдалось общее увеличение массы кости. У взрослых крыс таких эффектов не наблюдалось.

В исследовании фертильности у крыс наблюдалось снижение массы яичек при системном воздействии риоцигуата, примерно в 7 раз превышающем воздействие на человека, при этом влияния на фертильность самцов и самок не наблюдалось. Наблюдалось умеренное прохождение риоцигуата через плацентарный барьер. 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 системной экспозиции препарата в организме матери, которое примерно в 7 раз превышало экспозицию у человека (2,5 мг 3 раза в день). В исследовании у кроликов, начиная с уровня системной

экспозиции, превышающей экспозицию препарата у человека в 3 раза (2,5 мг 3 раза в день), наблюдались выкидыши и эмбриотоксичность.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Адемнас, 0,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

целлюлоза микрокристаллическая

кросповидон

гипромеллоза 5 сП

лактозы моногидрат

магния стеарат

натрия лаурилсульфат

Пленочная оболочка:

гидроксипропилцеллюлоза

гипромеллоза 3 сП

пропиленгликоль

титана диоксид E171

Адемнас, 1,0 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

целлюлоза микрокристаллическая

кросповидон

гипромеллоза 5 сП

лактозы моногидрат

магния стеарат

натрия лаурилсульфат

Пленочная оболочка:

гидроксипропилцеллюлоза

гипромеллоза 3 сП

пропиленгликоль

титана диоксид E171

краситель железа оксид желтый E172

Адемпас, 1,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

целлюлоза микрокристаллическая

кросповидон

гипромеллоза 5 сП

лактозы моногидрат

магния стеарат

натрия лаурилсульфат

Пленочная оболочка:

гидроксипропилцеллюлоза

гипромеллоза 3 сП

пропиленгликоль

титана диоксид E171

краситель железа оксид желтый E172

Адемпас, 2,0 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

целлюлоза микрокристаллическая

кросповидон

гипромеллоза 5 сП

лактозы моногидрат

магния стеарат

натрия лаурилсульфат

Пленочная оболочка:

гидроксипропилцеллюлоза

гипромеллоза 3 сП

пропиленгликоль

титана диоксид E171

краситель железа оксид желтый E172

краситель железа оксид красный E172

Адемпас, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

целлюлоза микрокристаллическая

кросповидон

гипромеллоза 5 сП

лактозы моногидрат

магния стеарат

натрия лаурилсульфат

Пленочная оболочка:

гидроксипропилцеллюлоза

гипромеллоза 3 сП

пропиленгликоль

титана диоксид E171

краситель железа оксид желтый E172

краситель железа оксид красный E172

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 21 таблетке в блистер из фольги алюминиевой и полипропилена, по 2 или 4 блистера с листком-вкладышем помещают в картонную пачку, снабженную 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

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Байер АГ, Кайзер-Вильгельм-Аллее, 1, 51373 Лёверкузен, Германия

Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee, 1, 51373 Leverkusen, Germany

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

В Российской Федерации:

АО «БАЙЕР»

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

тел.: +7 (495) 231 12 00

www.bayer.ru

В Республике Казахстан:

ТОО «Байер КАЗ»

050057 Алматы, ул. Тимирязева, 42, пав. 15, офис 301

тел. +7 727 258 80 40

факс: +7 727 258 80 39

e-mail: kz.claims@bayer.com

www.bayer.ru

В Республике Беларусь:

ООО «Байер ВР»

220089, г. Минск, пр. Дзержинского 57, помещение 54

Тел.: +375 17 239 -54-20

www.bayer.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000764)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации - 05.05.2022, дата перерегистрации - 13.07.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА 13.07.2023

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

Данная версия общей характеристики лекарственного препарата действует с 13.07.2023