

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
АДЕМПАС®

Регистрационный номер: ЛП-002639

Торговое наименование: Адемпас®

Международное непатентованное наименование: риоцигуат

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

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

Действующее вещество: риоцигуат микронизированный 0,50 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 35,00 мг; кросповидон 6,00 мг; гипромеллоза 5 сП 3,00 мг; лактозы моногидрат 39,80 мг; магния стеарат 0,60 мг; натрия лаурилсульфат 0,10 мг; *пленочная оболочка:* гидроксипропилцеллюлоза 1,10 мг, гипромеллоза 3 сП 0,36 мг, пропиленгликоль 0,21 мг, титана диоксид 0,83 мг.

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

Действующее вещество: риоцигуат микронизированный 1,00 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 35,00 мг; кросповидон 6,00 мг; гипромеллоза 5 сП 3,00 мг; лактозы моногидрат 39,20 мг; магния стеарат 0,60 мг; натрия лаурилсульфат 0,20 мг; *пленочная оболочка:* гидроксипропилцеллюлоза 1,10 мг, гипромеллоза 3 сП 0,36 мг, пропиленгликоль 0,21 мг, титана диоксид 0,82 мг, краситель железа оксид желтый 0,01 мг.

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

Действующее вещество: риоцигуат микронизированный 1,50 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 35,00 мг; кросповидон 6,00 мг; гипромеллоза 5 сП 3,00 мг; лактозы моногидрат

38,70 мг; магния стеарат 0,60 мг; натрия лаурилсульфат 0,20 мг; *пленочная оболочка*: гидроксипропилцеллюлоза 1,10 мг, гипромеллоза 3 сП 0,36 мг, пропиленгликоль 0,21 мг, титана диоксид 0,73 мг, краситель железа оксид желтый 0,10 мг.

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

Действующее вещество: риоцигуат микронизированный 2,00 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 35,00 мг; кросповидон 6,00 мг; гипромеллоза 5 сП 3,00 мг; лактозы моногидрат 38,20 мг; магния стеарат 0,60 мг; натрия лаурилсульфат 0,20 мг; *пленочная оболочка*: гидроксипропилцеллюлоза 1,10 мг, гипромеллоза 3 сП 0,36 мг, пропиленгликоль 0,21 мг, титана диоксид 0,61 мг, краситель железа оксид желтый 0,20 мг, краситель железа оксид красный 0,02 мг.

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

Действующее вещество: риоцигуат микронизированный 2,50 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 35,00 мг; кросповидон 6,00 мг; гипромеллоза 5 сП 3,00 мг; лактозы моногидрат 37,70 мг; магния стеарат 0,60 мг; натрия лаурилсульфат 0,20 мг; *пленочная оболочка*: гидроксипропилцеллюлоза 1,10 мг, гипромеллоза 3 сП 0,36 мг, пропиленгликоль 0,21 мг, титана диоксид 0,35 мг, краситель железа оксид желтый 0,40 мг, краситель железа оксид красный 0,08 мг.

Описание

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

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1,0 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, бледно-желтого цвета, на одной

стороне методом выдавливания нанесено «R1», на другой стороне логотип компании Байер в виде креста.

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

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

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

Фармакотерапевтическая группа

Гипотензивное средство – гуанилатциклазы стимулятор.

Код АТХ: C02KX05.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Риоцигуат является стимулятором растворимой гуанилатциклазы (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.

Клиническая эффективность

Эффективность у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ)

Эффективность оценивалась в ходе рандомизированного двойного слепого международного многоцентрового плацебо-контролируемого исследования III фазы (CHEST-1), включавшего неоперабельных пациентов или пациентов, с персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ после проведенной легочной эндартерэктомии (n = 261; 31 % пациентов ФК II ВОЗ; 64 % - ФК III ВОЗ).

В ходе лечения достигнуты результаты по первичной и ряду вторичных конечных точек:

- изменение дистанции в тесте 6 минутной ходьбы (Д6МХ) к 16 неделе от исходного в сравнении с плацебо – первичная конечная точка ($p < 0,0001$);
- существенное снижение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) ($p < 0,0001$);
- существенное снижение N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) ($p < 0,0001$);
- существенное улучшение как минимум на один ФК по классификации ВОЗ ($p = 0,0026$).

Наблюдалось улучшение комплекса гемодинамических параметров в группе риоцигуата по сравнению с плацебо: статистически значимое снижение ЛСС, среднего давления в легочной артерии (сДЛА) ($p < 0,0001$) и увеличение сердечного индекса (СИ) ($p < 0,0001$). Также наблюдались другие улучшения на фоне терапии риоцигуатом: индекс одышки по Боргу ($p = 0,0035$); EQ-5D ($p < 0,0001$).

Долговременное лечение ХТЭЛГ. Исследование CHEST-2 включало 237 пациентов, которые завершили исследование CHEST-1.

Выживаемость пациентов составила 97 % после 1 года и 93 % - после двух лет применения препарата Адемпас®.

Эффективность у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ)

Эффективность оценивалась в ходе рандомизированного двойного слепого международного многоцентрового плацебо-контролируемого исследования III фазы PATENT-1- ($n = 443$; 42 % пациентов ФК II, 54 % ФК III по классификации ВОЗ) Больные ранее не получали лечения, либо получали терапию антагонистами рецепторов эндотелина (ЭРА) или аналогами простациклина (АП) (ингаляционно, внутрь или подкожно).

В ходе лечения достигнуты результаты по первичной и ряду вторичных конечных точек:

- изменение ДбМХ к 12 неделе в группе риоцигуата на 36 м по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$) – первичная конечная точка;
- снижение ЛСС ($p < 0,0001$); снижение NT-proBNP ($p < 0,0001$); улучшение ФК по классификации ВОЗ ($p = 0,0033$); увеличение времени до развития клинического ухудшения ($p = 0,0046$); снижение одышки по шкале Борга ($p = 0,0022$).

Также отмечалось улучшение качества жизни больных (LPH) ($p = 0,0019$). Кроме снижения ЛСС, наблюдалось улучшение других важнейших

гемодинамических параметров в группе риоцигуата по сравнению с плацебо, таких как: сДЛА ($p < 0,0001$) и увеличение СИ ($p < 0,0001$).

Долговременное лечение ЛАГ. Исследование PATENT-2 включало 396 пациента, которые завершили исследование PATENT-1.

Выживаемость пациентов составила 97% после 1 года и 93% после 2 лет применения препарата Адемпас®.

RESPITE. Исследование у пациентов с ЛАГ, которых переводили с терапии ингибиторами ФДЭ-5 на препарат Адемпас®

Было проведено 24-недельное многоцентровое открытое исследование с включением взрослых пациентов с ЛАГ ($n = 61$; III ФК по ВОЗ), получающих стабильную терапию силденафилом ($n = 40$) или тадалафилом ($n = 21$) на протяжении по крайней мере 90 дней; 82% этих пациентов получали также терапию антагонистами рецепторов эндотелина. Все пациенты в исследовании были переведены с иФДЭ-5 на препарат Адемпас® (медиана продолжительности периода без лечения - 1 день для силденафила и 3 дня для тадалафила) (см. раздел «Противопоказания»).

Некоторые изменения, наблюдаемые у пациентов, завершивших исследование через 24 недели, приведены в таблице 1.

Таблица 1: Эффекты применения препарата Адемпас® у пациентов, переведенных с терапии ингибиторами ФДЭ-5

Параметр, среднее (СО)	Исходный уровень**		Неделя 24		Изменение от исходного уровня к концу 24 недели***
	n*	Значение	n*	Значение	
ДБМХ, м	61	357 (81)	51	395 (100)	+31 (63)
ФК по ВОЗ I/II/III/IV, %	61	0/0/100/0	52	2/52/46/0	—
NT-proBNP, пг/мл	60	1190 (1828)	52	737 (1104)	-347 (1235)
ЛСС, дин*с/см ⁵	61	835 (272)	49	753 (379)	-103 (296)
Сердечный индекс, л/мин/м ²	61	2,3 (0,4)	48	2,6 (0,6)	+0,3 (0,5)
сДЛА, мм рт.ст.	61	51,8 (11,9)	49	49,7 (13,2)	-2,8 (8,8)

* Количество пациентов, для которых доступны данные, касающиеся изменения.
 ** Исходный уровень: последнее документированное значение на фоне применения ингибитора ФДЭ-5; данные представлены в виде среднего значения (СО).
 *** Изменение от исходного уровня для пациентов с имеющимися данными исходно и на Неделе 24.

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

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование у пациентов с легочной гипертензией, ассоциированной с идиопатическими интерстициальными пневмониями (ЛГ-ИИП, группа 3 ВОЗ), сравнивающее риоцигуат и плацебо, было прекращено преждевременно из-за повышенного риска смертности и серьезных нежелательных явлений у пациентов, получающих риоцигуат, и отсутствия эффективности (см. раздел «Противопоказания»).

Фармакокинетика

Всасывание

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

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

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

Распределение

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

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

Метаболизм

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

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

Выведение

Весь риоцигуат (исходный препарат и метаболиты) выводится почками (33-45 %) и через кишечник (48-59 %). Приблизительно от 4 до 19 % введенной дозы выводится в 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.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пожилых пациентов (65 лет и старше) отмечалась более высокая концентрация риоцигуата в плазме крови, чем у молодых, при этом

показатели AUC были приблизительно на 40 % выше у пожилых, главным образом, вследствие кажущегося снижения общего и почечного клиренса (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пациенты с нарушением функции печени

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

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

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

Пациенты с нарушением функции почек

В целом у пациентов с почечной недостаточностью, 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 почечной недостаточностью 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. Нет данных для пациентов с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин или находящихся на гемодиализе. Следовательно, применение препарат

противопоказано у пациентов с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин или находящихся на диализе (см. раздел «Противопоказания»).

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

Пол, этническая принадлежность, масса тела

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

Показания к применению

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

Адемпас® назначается для лечения взрослых пациентов при:

- неоперабельная ХТЭЛГ,
- персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения. Для улучшения переносимости физической нагрузки, улучшения функционального класса по ВОЗ.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), группа 1 по классификации ВОЗ:

Адемпас® назначается для лечения взрослых пациентов с ЛАГ для улучшения переносимости физической нагрузки, функционального класса ВОЗ и задержки клинического ухудшения.

II – III ФК по классификации ВОЗ (в монотерапии либо в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина или простаноидами):

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

Противопоказания

- одновременное применение с ингибиторами ФДЭ-5 (такими как силденафил, тадалафил, варденафил);
- тяжелые нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью);
- повышенная чувствительность к риоцигуату или любому другому компоненту, входящему в состав препарата;
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел *«Применение при беременности и в период грудного вскармливания»*);
- одновременный прием с нитратами или донаторами оксида азота (такими, как амилнитрит) в любой лекарственной форме (см. разделы *«Способ применения и дозы»*, *«Взаимодействие с другими лекарственными средствами»*);
- легочная гипертензия, ассоциированная с идиопатическими интерстициальными пневмониями (ЛГ-ИИП) (см. раздел *«Фармакологические свойства»*);
- возраст до 18 лет;
- врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы);
- тяжелая артериальная гипотензия на момент начала терапии (систолическое артериальное давление менее 95 мм рт. ст., опыт клинического применения отсутствует);
- тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) и применение у пациентов, находящихся на гемодиализе (опыт клинического применения отсутствует).

С осторожностью

Необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях:

- у пациентов с легочной гипертензией, имеющих дополнительные факторы риска кровотечения из дыхательных путей, особенно у тех, кто получает антикоагулянтную терапию (см. раздел «*Особые указания*»);
- у пациентов, получающих гипотензивную терапию или имеющих исходную артериальную гипотензию, гиповолемию, либо тяжелую обструкцию путей оттока из левого желудочка или вегетативную дисфункцию (см. раздел «*Особые указания*»);
- при одновременном применении с мощными ингибиторами изоферментов CYP и P-gp/BCRP, такими как азоловые противогрибковые средства (например, кетоконазол, итраконазол) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавир), в связи с выраженным увеличением экспозиции риоцигуата (см. раздел «*Взаимодействие с другими лекарственными средствами*»);
- при одновременном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP1A1, такими как ингибитор тирозинкиназы эрлотиниб, и мощными ингибиторами P-gp/BCRP, такими как иммуносупрессивный препарат циклоспорин А, может увеличиваться экспозиция риоцигуата (см. раздел «*Взаимодействие с другими лекарственными средствами*»);
- у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 80 мл/мин, но более 15 мл/мин);
- у пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью);
- у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

При беременности препарат Адемпас® противопоказан.

Период грудного вскармливания

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

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

Фертильность

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

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

Тератогенность и эмбриотоксичность

В исследованиях на крысах не наблюдалось воздействия на мужскую и женскую фертильность. Изучение эмбриотоксичности на моделях крыс и кроликов продемонстрировало репродуктивную токсичность риоцигуата. В исследовании на крысах наблюдался повышенный риск развития пороков сердца, так же как и уменьшение частоты наступления беременности в связи

с ранней резорбцией плода при системной экспозиции препарата в организме матери, которое примерно в 8,1 раз превышало экспозицию у человека ($AUC_{\text{несвяз.}} 207 \text{ мкг}\cdot\text{ч/л}$ при 2,5 мг 3 раза в день). В исследовании у кроликов, начиная с уровня системной экспозиции, превышающей экспозицию препарата у человека в 3,8 раза ($AUC_{\text{несвяз.}} 207 \text{ мкг}\cdot\text{ч/л}$ при 2,5 мг 3 раза в день), наблюдались выкидыши и эмбриотоксичность.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь.

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

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

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

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

Если в любой момент на этапе титрования дозы систолическое артериальное давление менее 95 мм рт. ст. и у пациента при этом отмечаются признаки артериальной гипотензии, текущую дозу следует уменьшить на 0,5 мг 3 р/д, то есть, рекомендовать назначить ранее принимаемую и хорошо переносимую дозу.

Поддерживающая доза

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

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

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

Измельчение таблеток

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

Отмена лечения

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

Особые группы пациентов

Перевод пациентов на терапию препаратом Адемпас® и наоборот

Прекратить прием силденафила по крайней мере за 24 часа до назначения препарата Адемпас® (см. разделы «Противопоказания», «Фармакологические свойства»).

Прекратить прием тадалафила по крайней мере за 48 часов до назначения препарата Адемпас®. При инициации терапии рекомендуется следить за признаками и симптомами гипотензии (см. разделы «Противопоказания», «Фармакологические свойства»).

Прекратить прием препарата Адемпас® по крайней мере за 24 часа до назначения ингибитора ФДЭ-5. При инициации терапии рекомендуется

следить за признаками и симптомами гипотензии (см. разделы «Противопоказания», «Фармакологические свойства»).

Дети

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

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

В настоящее время недостаточно данных о пациентах с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин), данные по пациентам на гемодиализе отсутствуют. Поэтому применение препарата Адемпас® у таких пациентов не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 80 - 30 мл/мин) отмечались более высокие концентрации этого лекарственного препарата (см. раздел «Фармакологические свойства»).

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)

Совместное применение препарата Адемпас® с мощными ингибиторами множественных метаболических путей с участием изоферментов цитохрома

и P-gp/BCRP, такими как азоловые противомикробные препараты (например, кетоконазол, позаконазол, итраконазол) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавир), приводит к увеличению экспозиции препарата Адемпас® (см. раздел «*Взаимодействие с другими лекарственными средствами*»). При иницировании терапии препаратом Адемпас® у пациентов, получающих стабильные дозы мощных ингибиторов множественных метаболических путей с участием изоферментов цитохрома и P-gp/BCRP, 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 «*Способ применения и дозы*», «*Особые указания*» и «*Взаимодействие с другими лекарственными средствами*»).

Пациенты с нарушением функции печени

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

У пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) отмечалась более высокая плазменная концентрация риоцигуата (см. раздел «*Фармакологические свойства*»). При подборе дозы у таких пациентов следует соблюдать особую осторожность.

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 «*Противопоказания*»).

Табакокурение

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

Побочное действие

Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в соответствии с частотой встречаемости в клинических исследованиях. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$), *очень редко* ($< 1/10\ 000$).

Инфекционные и паразитарные заболевания

Часто: гастроэнтерит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: анемия (включая соответствующие лабораторные показатели).

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головокружение, головная боль.

Нарушения со стороны сердца и сосудов

Часто: учащенное сердцебиение, снижение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: кровохарканье, носовое кровотечение, заложенность носа.

Нечасто: легочное кровотечение*.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

Очень часто: диспепсия, диарея, тошнота, рвота.

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

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень часто: периферические отеки.

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

Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Специфический антидот неизвестен.

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

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакокинетические взаимодействия

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.

На основании исследований *in vitro* было выявлено, что риоцигуат является субстратом для мембранных транспортных белков P-gp/BCRP (P-

гликопротеина / белка резистентности рака молочной железы). Ингибиторы или индукторы этих ферментов или транспортных белков могут повлиять на плазменные концентрации риоцигуата.

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

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. Одновременное применение кетоконазола в дозе 400 мг один раз в сутки приводило к увеличению на 150 % (диапазон до 370%) средней AUC риоцигуата и увеличению C_{max} на 46 %. Конечный период полувыведения увеличивался с 7,3 до 9,2 часов, а общий клиренс риоцигуата снижался с 6,1 до 2,4 л/ч.

При инициации применения препарата Адемпас[®], у пациентов, получающих стабильные дозы мощных ингибиторов множественных метаболических путей с участием изоферментов цитохрома и P-gp/BCRP, например, кетоконазола или итраконазола, следует рассмотреть возможность применения начальной дозы препарата Адемпас[®] 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 «Способ применения и дозы», «Особые указания»).

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.

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, рилпивирина, 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 C_{max} приблизительно на 20 %. 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 и P-gp/BCRP, например, препаратов ВААРТ, следует рассмотреть возможность применения начальной дозы риоцигуата 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 «Способ применения и дозы», «Особые указания»).

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.

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. раздел «Особые указания»).

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. Следовательно, мощные ингибиторы изофермента CYP1A1 следует применять с осторожностью (см. раздел «Особые указания»).

Одновременное применение кларитромицина (500 мг 2 раза в сутки), отнесенного к мощным и селективным ингибиторам изофермента CYP3A4, также являющегося немощным ингибитором P-gp, умеренно повышало

среднюю AUC риоцигуата на 41 % без существенного изменения C_{max} . Такие изменения клинически незначимы.

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.

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

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

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 %, не оказывая при этом влияния на эффективность комбинации.

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.

Влияние риоцигуата на другие вещества

Риоцигуат и его основной метаболит не являются ни ингибиторами, ни индукторами основных изоферментов цитохрома (включая изофермент

CYP3A4) или транспортных белков (например, P-gp/BCRP) при терапевтических концентрациях в условиях *in vitro*.

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

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

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

Фармакодинамические взаимодействия

Нитраты

Одновременное применение риоцигуата и нитратов или донаторов оксида азота (таких как амилнитрит) в любой лекарственной форме противопоказано, поскольку при применении риоцигуата в дозировке 2,5 мг в форме таблеток, наблюдалось усиление гипотензивного эффекта нитроглицерина (0,4 мг, сублингвально), принятого через 4 и 8 часов после приема риоцигуата (см. раздел «Противопоказания»).

Ингибиторы ФДЭ-5

В исследованиях на животных было продемонстрировано снижение системного артериального давления при сочетании риоцигуата с силденафилом или варденафилом (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 р/сут) и риоцигуата (в дозе 1,0–2,5 мг 3 р/сут) по сравнению с монотерапией силденафилом у 18 пациентов с ЛАГ. В продленной фазе исследования (в отсутствие группы контроля) одновременное применение силденафила и риоцигуата приводило к более высокой частоте отмены терапии, преимущественно вследствие артериальной гипотензии. Не было получено доказательств благоприятного клинического эффекта данной комбинации в исследуемой популяции.

Одновременный прием риоцигуата и ингибиторов ФДЭ-5 (таких как силденафил, тадалафил, варденафил) противопоказан (см. разделы «Противопоказания», «Способ применения и дозы», «Фармакологические свойства»).

Варфарин

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

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

Ацетилсалициловая кислота

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

Особые указания

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 думать о возможности развития ассоциированной ВОБЛ, лечение препаратом Адемпас® в таком случае должно быть прекращено.

Кровотечения из дыхательных путей

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

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 риск-польза 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.

Сосудорасширяющий эффект

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).

Сочетанное 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. раздел «*Взаимодействие с другими лекарственными средствами*»).

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 возможность применения начальной дозы препарата Адемпас® 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 «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Эти препараты следует применять с осторожностью. Следует контролировать артериальное давление и рассмотреть возможность снижения дозы препарата Адемпас®.

Популяции пациентов, исследования у которых не проводились

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

- Пациенты с систолическим артериальным давлением менее 95 мм рт. ст. на момент начала лечения;
- пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью);

- пациенты с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) или находящиеся на гемодиализе.

Информация для отдельных групп пациентов

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

Форма выпуска

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

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

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Производитель

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

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

**Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано
регистрационное удостоверение**

Байер АГ, Кайзер-Вильгельм-Аллее, 1,

51373 Леверкузен, Германия

Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee, 1,

51373 Leverkusen, Germany

С претензиями и за дополнительной информацией обращаться:

АО «БАЙЕР»

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

Тел.: +7 (495) 231 12 00

www.bayer.ru

Данная версия инструкции действует с 23.09.2020