

# Опсамит — Opsumit (Мацитентан)

- с первичной (идиопатической и наследственной) легочной артериальной гипертензией;
- с легочной артериальной гипертензией и компенсированным врожденным неосложненным пороком сердца;
- с легочной артериальной гипертензией и заболеваниями соединительной ткани.

Владелец регистрационного удостоверения: ACTELION PHARMACEUTICALS, Ltd. (Швейцария)

Произведено: PATHEON ITALIA, S.p.A. (Италия)

Упаковано: PATHEON FRANCE (Франция)

Контакты для обращений: АКТЕЛИОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ Лтд. (Швейцария)  
Код АТХ: C02KX04 (Macitentan)

Активное вещество: мацитентан (macitentan) Rec.INN зарегистрированное ВОЗ

## Форма выпуска, упаковка и состав препарата Опсамит®

**Таблетки, покрытые пленочной оболочкой** от белого до почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с тиснением «10» на одной стороне.

	<b>1 таб.</b>
мацитентан	10 мг

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат — 38.86 мг, целлюлоза микрокристаллическая — 15.75 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) — 2.8 мг, повидон К30 — 2.1 мг, магния стеарат — 0.35 мг, полисорбат 80 —

0.14 мг.

*Состав пленочной оболочки:* опадрай белый (Opadry® AMB white) (поливиниловый спирт, частично гидролизованный — 1.27 мг, титана диоксид — 0.9 мг, тальк — 0.56 мг, лецитин (соевый) — 0.06 мг, ксантановая камедь — 0.01 мг).

7 шт. — блистеры (2) — пачки картонные.

7 шт. — блистеры (4) — пачки картонные.

15 шт. — блистеры (2) — пачки картонные.

15 шт. — блистеры (4) — пачки картонные.

**Клинико-фармакологическая группа:** Неселективный антагонист эндотелиновых рецепторов типа ET<sub>A</sub> и ET<sub>B</sub>. Вазодилататор

**Фармако-терапевтическая группа:** Гипотензивное средство — эндотелиновых рецепторов ингибитор

## **Фармакологическое действие**

Мацитентан является антагонистом рецепторов эндотелина-1 (ET), способным связываться с рецепторами эндотелина типов А и В (ET<sub>A</sub> и ET<sub>B</sub>). Эндотелин-1 является медиатором различных эффектов, включая вазоконстрикцию, индукцию фиброза, клеточную пролиферацию, гипертрофию и воспаление. Мацитентан обладает высокой активностью и продолжительно блокирует рецепторы к эндотелину-1 гладкомышечных клеток легочных артерий. Это предотвращает эндотелин-опосредованную активацию системы вторичных мессенджеров, действие которых приводит к вазоконстрикции и пролиферации гладкомышечных клеток.

*Эффективность у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ)*

В рандомизированном, двойном слепом, многоцентровом, плацебо-контролируемом, с оценкой клинических событий, в параллельных группах, исследовании 3 фазы (AC-055- 302/SERAPHIN), 742 пациента с симптоматической ЛАГ были рандомизированы в 3 группы (плацебо [250 пациентов]; мацитентан 3 мг [250 пациентов] и мацитентан 10 мг [242 пациента] 1 раз/сут). Функциональный класс (ФК) ЛАГ по классификации ВОЗ

был определен как II, III и IV, соответственно, у 52%, 46% и 2% пациентов. Средний возраст пациентов составлял 46 лет (диапазон 12-85 лет), 20 пациентов были в возрасте от 12 до 18 лет.

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

Риск развития первичной комбинированной конечной точки (заболеваемость и смертность, связанные с ЛАГ) к моменту завершения терапии снизился на 45% на фоне лечения препаратом Опсамит® по сравнению с плацебо. Клинический эффект отмечался на ранних сроках лечения, был продолжительным и не зависел от возраста, пола, расы, страны проживания, этиологии заболевания, вида сопутствующего лечения, а также выраженности симптомов ЛАГ (I/II или III/IV ФК по классификации ВОЗ).

К моменту завершения исследования у пациентов, получавших мацитентан, риск смертельного исхода или число случаев госпитализации, связанной с ухудшением течения ЛАГ, снизились на 50% по сравнению с группой плацебо.

Толерантность к физической нагрузке оценивали как вторичную конечную точку. Через 6 мес лечения мацитентаном в дозе 10 мг отмечено увеличение средней дистанции (СД) на 22 метра по результатам теста с 6-минутной ходьбой (97.5% ДИ: 3-41;  $p=0.0078$ ). При оценке динамики СД в зависимости от функционального класса ЛАГ установлено, что через 6 мес лечения мацитентаном СД увеличилась на 37 метров у пациентов с ЛАГ III/IV ФК (97.5% ДИ: 5-69) и на 12 метров — у пациентов с ЛАГ I/II ФК (97.5% ДИ: 8-33), по сравнению с плацебо. Прирост СД на фоне приема мацитентана продолжался в течение всего исследования.

Также отмечено, что лечение препаратом Опсамит® в дозе 10 мг в течение 6 мес сопровождалось улучшением ФК ЛАГ в 74% случаев и повышением качества жизни пациентов (по результатам оценки опросника SF-36), по сравнению с плацебо.

После 6 мес лечения препаратом Опсамит® легочное сосудистое сопротивление снизилось, в среднем, на 36.5%, а сердечный индекс повысился на 0.58 л/мин/м<sup>2</sup>, в сравнении с плацебо.

## **Фармакокинетика**

Фармакокинетические параметры мацитентана и его активного метаболита изучали, в основном, у здоровых добровольцев. Концентрация мацитентана в плазме крови у пациентов с ЛАГ была в 1.2 раза выше, чем у здоровых добровольцев. Концентрация в плазме крови активного метаболита, который приблизительно в 5 раз менее активен, чем мацитентан, была приблизительно в 1.3 раза выше у пациентов с ЛАГ, чем у здоровых добровольцев. На фармакокинетику мацитентана у пациентов с ЛАГ не влияла тяжесть заболевания.

После повторного применения фармакокинетические параметры мацитентана изменялись пропорционально в дозах до 30 мг.

### *Всасывание*

После приема внутрь препарат всасывается из ЖКТ, а  $C_{max}$  мацитентана в плазме крови достигается приблизительно через 8 ч. Снижение концентрации мацитентана и его активного метаболита в плазме крови происходит медленно —  $T_{1/2}$  мацитентана и его активного метаболита составляет 16 ч и 48 ч, соответственно.

Прием пищи не влияет на всасывание мацитентана, поэтому его можно принимать вне зависимости от времени приема пищи.

### *Распределение*

Мацицентан и его активный метаболит в высокой степени (более 99%) связываются с белками плазмы крови, главным образом, с альбумином и, в меньшей степени, с  $\alpha_1$ -кислым гликопротеином. Мацицентан и его активный метаболит свободно распределяются в тканях, их кажущийся  $V_d$  составляет 50 л и 40 л соответственно.

### *Метаболизм*

Метаболизм мацитентана в основном осуществляется путем окислительного депропилирования сульфамидной группы, при участии изоферментов цитохрома P450 CYP3A4 (99%) и, в меньшей степени, изоферментов CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19, и завершается образованием активного метаболита. Активный метаболит мацитентана циркулирует в плазме крови и может оказывать фармакологическое действие, сходное с действием мацитентана. Как мацитентан, так и его активный метаболит, в клинически значимых концентрациях не оказывают выраженного ингибирующего или индуцирующего действия на изоферменты цитохрома P450; они, также, не являются ингибиторами транспортных систем печени и почек, включая транспортные белки органических анионно-транспортных полипептидов (OATP1B1 и OATP1B3). Несмотря на то, что мацитентан и его активный метаболит не являются субстратами OATP1B1 и OATP1B3, они проникают в клетки печени путем пассивной диффузии. Как мацитентан, так и его активный метаболит, в клинически значимых концентрациях не являются ингибиторами выводящих печеночного или почечного транспортеров, включая белок, ассоциированный с лекарственной мультирезистентностью (P-gp, MDR-1) и белками-переносчиками семейства MATE (MATE1 и MATE2-K). Мацитентан ингибирует белок резистентности рака молочной железы (BCRP) в клинически значимой концентрации в кишечнике. Мацитентан не является субстратом P-gp/MDR-1. В клинически значимых концентрациях мацитентан и его активный метаболит не взаимодействуют с белками-переносчиками солей желчных кислот печени, в т.ч., с экспортной помпой солей желчных кислот (BSEP) и натрий-таурохолатным полипептидным ко-транспортером (NTCP).

### *Выведение*

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

### *Фармакокинетика в особых клинических случаях*

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

*Нарушение функции почек.* Отмечено, что концентрация мацитентана и его активного метаболита в плазме крови пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (КК <30 мл/мин) повышалась в 1.3 и 1.6 раза соответственно. Тем не менее, это повышение расценивается как не имеющее клинической значимости.

*Нарушение функции печени.* Концентрация мацитентана в плазме крови пациентов с печеночной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени тяжести снижалась на 21%, 34% и 6% соответственно, а его активного метаболита — на 20%, 25% и 25% соответственно. Данное изменение расценивается как не имеющее клинической значимости.

## **Показания препарата Опсамит®**

Легочная артериальная гипертензия II-III функциональных классов по классификации ВОЗ.

Для длительного лечения в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии у взрослых пациентов:

- с первичной (идиопатической и наследственной) легочной артериальной гипертензией;
- с легочной артериальной гипертензией и компенсированным врожденным неосложненным пороком сердца;
- с легочной артериальной гипертензией и заболеваниями соединительной ткани.