



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

РУКОВОДИТЕЛЬ

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074
Телефон: (495) 698 45 38; (495) 698 15 74

12.11.2020 № *014-2139/20*

На № _____ от _____

О новых данных по безопасности
лекарственного препарата Опсамит®
(МНН- мацитентан)



2407779

Субъекты обращения
лекарственных средств

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по организации и проведению фармаконадзора доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств и специалистов в области здравоохранения письмо ООО «Джонсон & Джонсон» о новых данных по безопасности лекарственного препарата Опсамит® (мацитентан), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг.

Приложение: на 5 л. в 1 экз.

А.В. Самойлова

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ В ОБЛАСТИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

**Новые данные, касающиеся одновременного применения препарата
Опсамит® с двойными умеренными ингибиторами СYP3A4/СYP2C9,
которые могут привести к повышению экспозиции препарата Опсамит®
(мацитентан 10 мг)**

Краткий обзор: Новые данные по метаболизму мацитентана

- Были выявлены новые аспекты потенциального межлекарственного взаимодействия (МЛВ) с мацитентаном
- Установлено, что СYP2C9 отвечает за метаболизм 26% мацитентана, что отличается от более раннего нашего представления о том, что на его долю приходится лишь незначительный вклад
- Одновременное применение флуконазола (400 мг 1р/сут.) может привести к увеличению экспозиции мацитентана в 3,8 раза из-за двойного ингибирования двух наиболее важных путей метаболизма
- Рекомендованная доза мацитентана 10 мг остается такой же, как указано в Инструкции по медицинскому применению (ИМП) лекарственного препарата.

Основные сведения по проблеме безопасности

Эта информация основана на обзоре новых доступных данных о МЛВ с флуконазолом (400 мг 1р/сут), в которых были выявлены новые аспекты взаимодействия. Проведена повторная количественная оценка вклада ферментов СYP, участвующих в метаболизме мацитентана, в условиях *in vitro* с использованием модели ФКОФ (фармакокинетическая модель, основанная на

физиологии). Было обнаружено, что CYP2C9 отвечает за метаболизм 26% мацитентана, что отличается от более раннего нашего представления о том, что на его долю приходится лишь незначительный вклад.

Кроме того, влияние флуконазола (двойного умеренного ингибитора CYP2C9 и CYP3A4) на фармакокинетику мацитентана также исследовали методами ФКОФ. Одновременное применение флуконазола (400 мг 1р/сут) может привести к увеличению экспозиции мацитентана в 3,8 раза из-за двойного ингибирования двух наиболее важных путей метаболизма.

Также были проанализированы данные клинических исследований и случаев пострегистрационного применения мацитентана 10 мг. Были выявлены случаи одновременного применения мацитентана 10 мг с двойными ингибиторами CYP3A4/CYP2C9, такими как флуконазол и амиодарон. Обзор показал, что одновременное применение флуконазола/амиодарона с мацитентаном 10 мг встречалось нечасто (у 1-5% пациентов). Также было установлено, что при таком одновременном применении флуконазола/амиодарона и мацитентана 10 мг проблемы безопасности отсутствовали.

Рекомендации по одновременному применению с ингибиторами CYP3A4 и CYP2C9

В ИМП препарата Опсамит® (мацитентан 10 мг) планируется внесение следующей новой информации:

Раздел «Особые указания»

Одновременное применение с умеренными двойными или комбинированными ингибиторами CYP3A4 и CYP2C9

Следует проявлять осторожность при одновременном применении мацитентана с умеренными двойными ингибиторами CYP3A4 и CYP2C9

(например, флуконазолом и амиодароном) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Следует также проявлять осторожность при одновременном применении мацитентана с умеренным ингибитором CYP3A4 (например, ципрофлоксацином, циклоспорином, дилтиаземом, эритромицином, верапамилом) и умеренным ингибитором CYP2C9 (например, миконазолом, пиперином) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»

Исследования *in vitro*

Фермент цитохрома P450 CYP3A4 является основным ферментом, участвующим в метаболизме мацитентана и в образовании его активных метаболитов, а вклад ферментов CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19 незначителен (см. раздел «Фармакокинетика»). Мацитентан и его активный метаболит не оказывают клинически значимого ингибирующего или индуцирующего влияния на ферменты цитохрома P450.

Исследования *in vivo*

Флуконазол: на основании данных моделирования ФКОФ, применение флуконазола 400 мг в сутки, умеренного двойного ингибитора CYP3A4 и CYP2C9, может увеличить экспозицию мацитентана примерно в 3,8 раза. Однако клинически значимого изменения экспозиции активного метаболита мацитентана не отмечалось. Необходимо учитывать неточности такого моделирования. Следует проявлять осторожность при одновременном применении мацитентана с умеренными двойными ингибиторами CYP3A4 и CYP2C9 (например, флуконазолом и амиодароном) (см. раздел «Особые указания»).

Следует также проявлять осторожность при одновременном применении мацитентана с умеренным ингибитором CYP3A4 (например, ципрофлоксацином, циклоспорином, дилтиаземом, эритромицином, верапамилом) и умеренным ингибитором CYP2C9 (например, миконазолом, пиперином) (см. раздел «Особые указания»).

Раздел «Фармакокинетика»

Биотрансформация

Мацигентан имеет четыре основных пути метаболизма. Окислительное депропилирование сульфамидной группы приводит к образованию фармакологически активного метаболита. Эта реакция зависит от системы цитохрома P450, главным образом CYP3A4 (примерно 99%), при незначительном вкладе CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19. Активный метаболит циркулирует в плазме человека и может влиять на фармакологический эффект. В других метаболических путях образуются продукты, не обладающие фармакологической активностью. В этих путях ведущую роль играет CYP2C9 при незначительном участии CYP2C8, CYP2C19 и CYP3A4.

Компания подтверждает, что это новое обновление информации по МЛВ не приводит к каким-либо изменениям рекомендуемой дозы мацитентана 10 мг один раз в сутки, указанной в ИМП.

Показания к применению (ИМП препарата Опсамит®; Для полной информации, пожалуйста, обратитесь к ИМП препарата Опсамит®)

Опсамит®, в виде монотерапии или в виде комбинированной терапии, показан для долгосрочного лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) у взрослых пациентов с функциональным классом (ФК) II и III по классификации ВОЗ, включая идиопатическую и наследственную ЛАГ, ЛАГ, ассоциированную с

заболеваниями соединительной ткани и ЛАГ, ассоциированную с компенсированным простым врожденным пороком сердца.

Чтобы сообщить о нежелательных явлениях, обратитесь напрямую в компанию.

Обратите внимание на важность сообщения о нежелательных явлениях, что является незаменимым инструментом для подтверждения сохраняющегося положительного соотношения риска и пользы мацитентана в условиях реальной клинической практики.

По всем вопросам просим обращаться напрямую в ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2, контактные телефоны: тел.: +7 (495) 755-83-57, факс: +7 (495) 755-83-58

С уважением,
Георгий Звонарёв,
Менеджер по Фармаконадзору

Georgiy
Zvonarev

Digitally signed by Georgiy Zvonarev
DN: c=US, o=JNJ, ou=Subscribers,
0.9.2342.19200300.100.1.1=80004919,
cn=Georgiy Zvonarev
Reason: I am approving this document.
Date: 2020.10.30 12:49:52 +03'00'
Adobe Reader version: 11.0.10