

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

МАЦИТЕНТАН-29Ф, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: мацитентан

Каждая таблетка содержит 10,00 мг мацитентана.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

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

Препарат МАЦИТЕНТАН-29Ф, 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 Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), включая идиопатическую и наследственную ЛАГ, ЛАГ, ассоциированную с заболеваниями соединительной ткани и ЛАГ, ассоциированную с компенсированным простым врожденным пороком сердца.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом должно проводиться врачом, имеющим опыт лечения ЛАГ.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза составляет 10 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки.

Особые группы пациентов*Пожилые пациенты*

Коррекция дозы не требуется у пациентов в возрасте 65 лет и старше. Однако, в связи с ограниченным опытом применения у пациентов старше 75 лет, мацитентан следует применять с осторожностью у данной группы пациентов (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы не требуется у пациентов с нарушением функции почек. Клинические данные о применении мацитентана у пациентов с ЛАГ и сопутствующей почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин) отсутствуют.

Мацитентан не рекомендуется применять у пациентов, находящихся на гемодиализе (см. раздел 4.3).

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы не требуется у пациентов с нарушением функции печени. Клинические данные о применении мацитентана у пациентов с ЛАГ и сопутствующей печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени отсутствуют. Применение мацитентана при печеночной недостаточности тяжелой степени или при повышении активности «печеночных» трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН) противопоказано (см. раздел 4.3).

Дети

Безопасность и эффективность мацитентана у детей и подростков в возрасте до 18 лет не были установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, независимо от времени приёма пищи. Таблетка, покрытая плёночной оболочкой, не предназначена для разламывания и, в связи с этим, ее следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством воды.

Препарат МАЦИТЕНТАН-29Ф необходимо принимать каждый день в одно и то же время. Если пациент пропустил дозу препарата МАЦИТЕНТАН-29Ф, ее нужно принять как можно быстрее, и затем продолжить регулярный приём препарата в обычное время. Не следует принимать одновременно две таблетки препарата, чтобы восполнить пропущенную дозу.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к мацитентану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- применение препарата у женщин с сохраненным детородным потенциалом, не пользующихся надежными методами контрацепции;
- тяжелая степень печеночной недостаточности (10 баллов и выше по шкале Чайлда-Пью), как в случае диагностированного цирроза печени, так и без него;
- исходное повышение активности «печеночных» трансаминаз аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 3 раза по сравнению с ВГН;
- почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин), в том числе, и при необходимости проведения диализа (нет клинических данных).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- анемия тяжелой степени до начала лечения мацитентаном;
- у пациентов с ЛАГ I ФК по классификации ВОЗ (недостаточно клинических данных);
- у пациентов старше 75 лет (ограниченный опыт применения);
- нарушение функции печени средней степени тяжести (7 - 9 баллов по шкале Чайлда-Пью);
- у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, применением лекарственных средств и токсинов (клинические данные ограничены);
- при совместном применении с мощными ингибиторами изофермента СУР3А4 (например, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон, ритонавир и саквинавир);
- при совместном применении с мощными индукторами изофермента СУР3А4 (например, рифампицин, Зверобой продырявленный, карбамазепин, фенитоин).

Функция печени

Повышение активности «печеночных» трансаминаз (АЛТ и АСТ) ассоциируется с ЛАГ и с применением других антагонистов рецепторов к эндотелину-1. Не следует начинать терапию мацитентаном при печеночной недостаточности тяжелой степени или при исходном повышении активности «печеночных» трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с ВГН. Необходимо проводить тесты для определения активности «печеночных» ферментов до начала лечения и в период лечения мацитентаном. Следует контролировать клиническое состояние пациентов для выявления признаков печеночной недостаточности и ежемесячно определять активность АЛТ и АСТ. В случае длительного необъяснимого повышения активности «печеночных» трансаминаз, а также в случаях, когда такое повышение сопровождается повышением концентрации билирубина более чем в 2 раза по сравнению с ВГН или клиническими симптомами поражения печени (например, желтуха), применение препарата необходимо прекратить. Возобновить терапию мацитентаном можно лишь у пациентов без клинических симптомов поражения печени при нормализации активности «печеночных» трансаминаз.

Гемоглобин

Как и при применении других антагонистов рецепторов к эндотелину-1, лечение мацитентаном может сопровождаться снижением гемоглобина. В плацебо-контролируемых исследованиях мацитентан-зависимое снижение гемоглобина не было прогрессирующим, показатели стабилизировались после первых 4–12 недель лечения и оставались стабильными в течение длительного лечения. Имеются сообщения о случаях

анемии, при которой требовалось проведение гемотрансфузии в период лечения мацитентаном. Применение мацитентана не рекомендуется у пациентов с анемией тяжелой степени до начала лечения. Следует проводить определение гемоглобина до начала лечения препаратом МАЦИТЕНТАН-29Ф и периодически - в течение лечения.

Веноокклюзионная болезнь легких

Имеются сообщения о случаях отека легких при применении сосудорасширяющих средств (в основном, простагличина) у пациентов с веноокклюзионной болезнью легких. Следовательно, если на фоне приема мацитентана у пациентов с ЛАГ появляются признаки отека легких, необходимо учитывать возможность веноокклюзионного заболевания.

Совместное применение с мощными индукторами изофермента СУРЗА4

При одновременном применении с мощными индукторами изофермента СУРЗА4 может наблюдаться снижение эффективности мацитентата. Следует избегать совместного применения мацитентана с мощными индукторами изофермента СУРЗА4 (например, рифампицином, Зверобоем продырявленным, карбамазепином, фенитоином) (см. раздел 4.5).

Совместное применение с мощными ингибиторами изофермента СУРЗА4

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении мацитентана с мощными ингибиторами изофермента СУРЗА4 (например, интраконазолом, кетоконазолом, вориконазолом, кларитромицином, телитромицином, нефазодоном, ритонавиром и саквинавиром) (см. раздел 4.5).

Функция почек

Пациенты с почечной недостаточностью средней ($30 \text{ мл/мин} < \text{КК} < 50 \text{ мл/мин}$) и тяжелой ($\text{КК} < 30 \text{ мл/мин}$) степени тяжести имеют более высокий риск развития артериальной гипотензии и анемии при применении мацитентана. В связи с этим, необходимо регулярно контролировать артериальное давление и гемоглобин у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести. Опыт применения мацитентана у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени и на гемодиализе отсутствует, следовательно, прием препарата МАЦИТЕНТАН-29Ф не рекомендуется у данной группы пациентов.

Пациенты старше 75 лет

В связи с ограниченным опытом применения у пациентов старше 75 лет, мацитентан следует применять с осторожностью у данной группы пациентов.

Женщины с сохраненным детородным потенциалом

Во время терапии мацитентаном рекомендуется ежемесячно проводить тест на беременность.

Вспомогательные вещества

Препарат МАЦИТЕНТАН-29Ф содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный лекарственный препарат. Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть по сути не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования in vitro

Изоферменты цитохрома P450: CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19 участвуют в метаболизме мацитентана и формировании его метаболитов (см. раздел 5.2). Мацитентан и его активный метаболит не характеризуются клинически значимым ингибирующим или индуцирующим действием на изоферменты цитохрома P450.

Мацицентан и его активный метаболит в клинически значимых концентрациях не являются ингибиторами транспортных систем печени и почек, в том числе транспортных белков органических анионно-транспортных полипептидов (OATP1B1 и OATP1B3). Мацитентан и его активный метаболит не являются значимыми субстратами OATP1B1 и OATP1B3, а поступают в клетки печени путем пассивной диффузии.

Мацицентан и его активный метаболит в клинически значимых концентрациях не являются ингибиторами выводящих печёночного или почечного транспортёров, в том числе белка, ассоциированного с лекарственной мультирезистентностью (P-gp, MDR-1), а также белка экстрюзии лекарственных препаратов и токсинов (MATE1 и MATE2-K). Мацитентан не является субстратом Pgp/MDR-1.

В клинически значимых концентрациях мацитентан и его активный метаболит не взаимодействуют с белками, участвующими в транспорте солей желчных кислот в печени, то есть с экспортирующей помпой желчных кислот (BSEP) и натрий-таурохолатным полипептидным ко-транспортёром (NTCP).

Исследования in vivo

Мощные индукторы изофермента CYP3A4

Совместное применение с рифампицином, мощным индуктором изофермента CYP3A4, в дозе 600 мг в день, приводило к снижению равновесной степени воздействия мацитентана на 79 %, однако, не изменяло степень воздействия активного метаболита. Необходимо учитывать снижение эффективности мацитентана при совместном применении с мощными индукторами изофермента CYP3A4, такими как рифампицин. Следует избегать совместного применения мацитентана с мощными индукторами изофермента CYP3A4

(например, рифампицином, Зверобоем продырявленным, карбамазепином, фенитоином)
(см. раздел 4.4).

Кетоконазол

Совместное применение кетоконазола, мощного ингибитора изофермента CYP3A4, в дозе 400 мг 1 раз в день сопровождалось двукратным повышением степени воздействия мацитентана в плазме крови. Предполагаемое приблизительно трёхкратное увеличение степени воздействия мацитентана при совместном применении с кетоконазолом в дозе 200 мг 2 раза в день было установлено при помощи метода фармакокинетического моделирования. Необходимо принимать во внимание неточности данного моделирования. Степень воздействия активного метаболита мацитентана при этом уменьшалась на 26 %. Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении мацитентана с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (см. раздел 4.4).

Варфарин

Совместное многократное применение мацитентана в дозе 10 мг 1 раз в день и варфарина в дозе 25 мг, однократно, не влияло на концентрацию в плазме крови S-варфарина (субстрат изофермента CYP2C9) или R-варфарина (субстрат изофермента CYP3A4). Фармакодинамический эффект варфарина на международное нормализованное отношение не изменялся при совместном применении с мацитентаном. Варфарин не оказывал влияния на фармакокинетику мацитентана и его активного метаболита.

Силденафил

При достижении равновесного состояния степень воздействия силденафила, применяемого в дозе 20 мг 3 раза в день, повысилась на 15 % при одновременном применении мацитентана в дозе 10 мг 1 раз в день. В свою очередь, силденафил, являющийся субстратом изофермента CYP3A4, не оказывал влияния на фармакокинетику мацитентана, но вызывал снижение степени воздействия активного метаболита мацитентана на 15 %. Данные изменения не имеют клинической значимости. Более того, эффективность и безопасность мацитентана в лечении ЛАГ при совместном применении с силденафилом были подтверждены в рамках плацебо-контролируемого исследования.

Циклоспорин А

Совместное применение с циклоспорином А в дозе 100 мг 2 раза в день, ингибитором изофермента CYP3A4 и транспортного полипептида органических анионов, не оказывало влияния на концентрации мацитентана и его активного метаболита в крови в клинически значимой степени.

Гормональные контрацептивы

Мацицентан в дозе 10 мг один раз в день не влиял на фармакокинетику пероральных контрацептивных препаратов (норэтистерона в дозе 1 мг и этинилэстрадиола в дозе 35 мкг).

Препараты-субстраты белка резистентности рака молочной железы
Мацитентан в дозе 10 мг 1 раз в день не оказывает влияния на фармакокинетику препаратов, являющихся субстратами белка резистентности рака молочной железы (риоцигуат 1 мг; розувастатин 10 мг).

Дети

Исследования взаимодействия с другими лекарственными средствами проводились только с участием взрослых.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Применение у женщин детородного возраста/Контрацепция у мужчин и женщин

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

Во время терапии препаратом рекомендуется ежемесячно проводить тест на беременность.

Беременность

Данные по применению мацитентана во время беременности отсутствуют. В доклинических исследованиях установлена репродуктивная токсичность мацитентана. Применение мацитентана при беременности и у женщин с сохраненным детородным потенциалом, не пользующихся надежными методами контрацепции, противопоказано (см. раздел 4.3).

Лактация

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

Влияние на сперматогенез

Развитие тестикулярной атрофии было отмечено у самцов животных после применения мацитентана. Значимость результатов этих доклинических исследований для человека не установлена, но риск нарушения сперматогенеза исключить нельзя.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Мацицентан оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Исследования по оценке воздействия мацитентана на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Тем не менее, мацитентан может вызывать нежелательные реакции (НР) (например, головную боль, артериальную гипотензию), что может оказывать отрицательное влияние на управление транспортными средствами и работу с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность мацитентана оценивали в рамках клинического исследования с участием 742 пациентов с симптоматической ЛАГ. Наиболее часто встречающимися НР у пациентов с ЛАГ были назофарингит (14,0 %), головная боль (13,6 %) и анемия (13,2 %). Большинство НР были от легкой до средней степени тяжести.

Резюме нежелательных реакций

НР, связанные с применением мацитентана, представлены ниже и классифицированы согласно системе MedRA.

Для обозначения частоты НР используется следующая классификация:

очень часто	$\geq 1/10$;
часто	от $\geq 1/100$ до $<1/10$;
нечасто	от $\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$;
редко	от $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$;
очень редко	$<1/10\ 000$

и частота не установлена (частота не может быть определена из имеющихся данных).

Инфекционные и паразитарные заболевания

Очень часто: назофарингит, бронхит.

Часто: фарингит, гриппоподобный синдром, инфекция мочевыводящих путей.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто: анемия, снижение уровня гемоглобина⁵.

Часто: лейкопения⁶, тромбоцитопения⁷.

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: реакции гиперчувствительности (например, ангионевротический отек, кожный зуд, кожная сыпь)¹.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: артериальная гипотензия².

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: «заложенность» носа¹.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: повышение активности «печёночных» трансаминаз⁴.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень часто: периферические отеки/задержка жидкости³.

¹ Данные получены в рамках рутинного фармаконадзора с частотой, основанной на результатах плацебо-контролируемых клинических исследований.

Описание отдельных нежелательных реакций

² Следует отметить, что появление артериальной гипотензии было связано с применением любых антагонистов рецепторов к эндотелину-1, включая мацитентан. У пациентов с ЛАГ случаи артериальной гипотензии наблюдались у 7,0 % пациентов, получавших мацитентан, и у 4,4 % - в группе плацебо.

³ Из других НР, связанных с приёмом антагонистов рецепторов к эндотелину-1, включая мацитентан, отмечают периферические отёки/задержку жидкости. В долгосрочном двойном слепом исследовании у пациентов с ЛАГ частота периферических отёков как НР в группе мацитентана 10 мг и группе плацебо была определена в 21,9 % и 20,5 % случаях, соответственно. В двойном слепом исследовании у пациентов с идиопатическим лёгочным фиброзом периферические отёки как НР зарегистрированы в группе мацитентана и плацебо у 11,8 % и 6,8 % пациентов, соответственно. В двух двойных слепых исследованиях у пациентов с дигитальными язвами, ассоциированными с системным склерозом, частота НР в виде периферических отёков определялась в 13,4 - 16,1 % случаев в группе мацитентана 10 мг и в 6,2-4,5 % случаев в группе плацебо.

⁴ «Печёночные» трансаминазы: частота повышения активности «печёночных» трансаминаз (АЛТ/АСТ) > 3 раз по сравнению с ВГН составила 3,4 % у пациентов с ЛАГ, принимавших мацитентан, и у 4,5 % - в группе плацебо. Повышение активности > 5 раз по сравнению с ВГН наблюдалось у 2,5 % пациентов, принимавших мацитентан, и у 2 % - в группе плацебо.

⁵ Гемоглобин: применение мацитентана в дозе 10 мг сопровождалось снижением гемоглобина по сравнению с плацебо, в среднем, на 10 г/л. Снижение гемоглобина ниже 100 г/л наблюдалось у 8,7 % пациентов, принимавших мацитентан в дозе 10 мг, и у 3,4 % пациентов - в группе плацебо.

⁶ Лейкоциты: у пациентов с ЛАГ, получавших мацитентан, наблюдалось снижение содержания лейкоцитов от исходных значений, в среднем, на $0,7 \times 10^9/\text{л}$. В группе плацебо снижения содержания лейкоцитов не наблюдалось.

⁷ Тромбоциты: лечение мацитентаном сопровождалось снижением содержания тромбоцитов, в среднем, на $17 \times 10^9/\text{л}$, а в группе плацебо - на $11 \times 10^9/\text{л}$.

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

109074, г.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

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9 Передозировка

Симптомы

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

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: C02KX04.

Механизм действия

Мацигентан является антагонистом рецепторов к эндотелину-1 (ЭТ), способным связываться с рецепторами эндотелина типов А и В (ЭТ_А и ЭТ_В). Эндотелин является медиатором различных эффектов, включая вазоконстрикцию, индукцию фиброза, клеточную пролиферацию, гипертрофию и воспаление.

Фармакодинамические эффекты

Мацигентан обладает высокой афинностью и продолжительно блокирует рецепторы к эндотелину-1 гладкомышечных клеток лёгочных артерий. Это предотвращает эндотелин-опосредованную активацию системы вторичных мессенджеров, действие которых приводит к вазоконстрикции и пролиферации гладкомышечных клеток.

Клиническая эффективность и безопасность

В рандомизированном, двойном слепом, многоцентровом, плацебо-контролируемом, с оценкой клинических событий, в параллельных группах, исследовании 3 фазы (АС-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] один раз в день). Функциональный класс 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 – лекарственные средства и токсины, у 1 % пациентов - ВИЧ-инфекция.

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

К моменту завершения терапии 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 месяцев 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 месяцев 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 приёма мацитентана продолжался в течение всего исследования.

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

После 6 месяцев лечения мацитентаном легочное сосудистое сопротивление снизилось, в среднем, на 36,5 %, а сердечный индекс повысился на 0,58 л/мин/м², в сравнении с плацебо.

Дети

Безопасность и эффективность мацитентана у детей и подростков в возрасте до 18 лет не были установлены. Данные отсутствуют.

5.2 Фармакокинетические свойства

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 включительно.

Абсорбция

После приема внутрь препарат всасывается в желудочно-кишечном тракте, а максимальная концентрация мацитентана в плазме крови достигается приблизительно через 8 ч. Снижение концентрации мацитентана и его активного метаболита в плазме крови происходит медленно - период полувыведения мацитентана и его активного метаболита составляет 16 ч и 48 ч, соответственно.

Приём пищи не влияет на всасывание мацитентана, поэтому препарат можно принимать вне зависимости от времени ее приёма.

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 α_1 -кислым гликопротеином. Мацицентан и его активный метаболит свободно распределяются в тканях, их кажущийся объем распределения составляет 50 л и 40 л, соответственно.

Биотрансформация

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 транспортёров, включая белок, ассоциированный с лекарственной мультирезистентностью (P-gp, MDR-1) и белками-переносчиками семейства MATE (MATE1 и MATE2-K). 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 том числе, с экспортной помпой солей желчных кислот (BSEP) и натрий-таурохолатным полипептидным ко-транспортёром (NTCP).

Элиминация

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

Особые группы пациентов

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

Пациенты с нарушением функции почек

Отмечено, что концентрация мацитентана и его активного метаболита в плазме крови пациентов с почечной недостаточностью тяжёлой степени тяжести (клиренс креатинина <30 мл/мин) повышалась в 1,3 и 1,6 раза, соответственно. Тем не менее, это повышение расценивается как не имеющее клинической значимости.

Пациенты с нарушением функции печени

Концентрация мацитентана в плазме крови 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая (102)

Кроскармеллоза натрия

Повидон К-30

Натрия стеарилфумарат

Полисорбат 80

Пленочная оболочка:

Опадрай II 88A180021 белый, в его составе:

Поливиниловый спирт, частично гидролизированный

Тальк

Титана диоксид

Глицерол монокаприлокапрат

Натрия лаурилсульфат

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки и специальное оборудование для использования, введения или имплантации

По 28 таблеток в банку из полиэтилена высокой плотности, укупоренную винтовой крышкой из полиэтилена высокой плотности с впаянным влагопоглотителем (силикагелем) и контролем первого вскрытия. Одна банка вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

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

Российская Федерация

ООО «29 февраля»

192148, г. Санкт-Петербург, проспект Железнодорожный, д. 40, лит. Д, пом. 5-Н

тел. +7 (812) 703-06-84

адрес электронной почты: product@29-february.com

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «29 февраля»

192148, г. Санкт-Петербург, проспект Железнодорожный, д. 40, лит. Д, пом. 5-Н.

тел.: +7 (812) 703-06-84

адрес электронной почты: product@29-february.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.11.2022 № 27463
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата МАЦИТЕНТАН-29Ф доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.