

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МАЦИТЕНТАН, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: мацитентан.

Каждая таблетка содержит 10,0 мг мацитентана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 57,8 мг, кроскармеллоза натрия (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 белого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Мацинтентан, в виде монотерапии или в виде комбинированной терапии, показан для долгосрочного лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) у взрослых пациентов с II и III функциональными классами (ФК) 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

По 10 мг 1 раз в сутки.

Пропуск дозы

Если пациент пропустил дозу препарата МАЦИТЕНТАН, ее нужно принять как можно быстрее и затем продолжить регулярный прием препарата в обычное время. Не следует принимать одновременно две таблетки препарата, чтобы восполнить пропущенную дозу.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов в возрасте 65 лет и старше коррекции дозы не требуется. 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

Согласно данным фармакокинетических исследований, у пациентов с нарушением функции почек коррекции дозы не требуется. Клинические данные о применении мацитентана у пациентов с ЛАГ и сопутствующей почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) <30 мл/мин) отсутствуют. Мацитентан не рекомендуется применять у пациентов, находящихся на гемодиализе (см. раздел 4.3).

Пациенты с нарушением функции печени

Согласно данным фармакокинетических исследований, у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени коррекции дозы не требуется. Клинические данные по применению 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 в возрасте до 18 лет не были установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат МАЦИТЕНТАН применяют внутрь 1 раз в день независимо от приема пищи. Таблетка, покрытая пленочной оболочкой, не предназначена для разламывания, поэтому ее следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством воды. Препарат МАЦИТЕНТАН необходимо принимать каждый день в одно и то же время.

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 репродуктивным потенциалом, не использующих надежные методы 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.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

У пациентов с ЛАГ I ФК по классификации ВОЗ отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения мацитентана не установлено.

Функция печени

Повышение активности «печеночных» трансаминаз (АЛТ и АСТ) ассоциируется с ЛАГ и с применением 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 рекомендовано 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, желтухой), применение препарата необходимо прекратить.

Возобновить терапию препаратом МАЦИТЕНТАН 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 препаратом МАЦИТЕНТАН 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 или другими антагонистами рецепторов к эндотелину-1. Применение препарата не рекомендуется у пациентов с анемией тяжелой степени до начала лечения. Следует проводить определение гемоглобина до начала лечения препаратом МАЦИТЕНТАН и периодически в процессе 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 препарата МАЦИТЕНТАН у пациентов с ЛАГ появляются признаки отека легких, необходимо учитывать возможность веноокклюзионного заболевания.

Совместное применение с мощными индукторами изофермента CYP3A4

При одновременном применении с мощными индукторами изофермента CYP3A4 может наблюдаться снижение эффективности мацитентана. Следует избегать совместного применения мацитентана с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицином, препаратами зверобоя продырявленного, карбамазепином, фенитоином) (см. раздел 4.5).

Совместное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении мацитентана с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, итраконазолом, кетоконазолом,

вориконазолом, кларитромицином, телитромицином, нефазодоном, ритонавиром и саквинавиром) (см. раздел 4.5).

Совместное применение с умеренными двойными ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 и в комбинации с умеренным ингибитором изофермента CYP3A4 и умеренным ингибитором изофермента CYP2C9

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении мацитентана с умеренными двойными ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 (например, флуконазолом и амиодароном) (см. раздел 4.5).

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении мацитентана с умеренным ингибитором изофермента CYP3A4 (например, ципрофлоксацином, циклоспорином, дилтиаземом, эритромицином, верапамилом) и умеренным ингибитором изофермента CYP2C9 (например, миконазолом, пиперином) (см. раздел 4.5).

Нарушение функции почек

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

Вспомогательные вещества

Препарат МАЦИТЕНТАН содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, т.е. по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования *in vitro*

Изофермент цитохрома P450 CYP3A4 – основной изофермент, участвующий в метаболизме мацитентана и образовании его активного метаболита с небольшим участием изоферментов CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19 (см. раздел 5.2). Мацитентан и его активный метаболит не характеризуются клинически значимым ингибирующим или индуцирующим действием на изоферменты цитохрома P450.

Мациентан 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.

Мацигентан и его активный метаболит в клинически значимых концентрациях не являются ингибиторами выводящих печеночного или почечного транспортеров, в том числе белка, ассоциированного с лекарственной мультрезистентностью (MDR-1), P-гликопротеина (P-gp), а также белка экстрюзии лекарственных препаратов и токсинов (MATE1 и MATE2-K). Мацигентан не является субстратом P-gp/MDR-1.

В клинически значимых концентрациях мацитентан и его активный метаболит не взаимодействуют с белками, участвующими в транспорте солей желчных кислот в печени, т.е. с экспортирующей помпой желчных кислот (BSEP) и натрий-таурохолатным полипептидным котранспортером (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 препарата МАЦИТЕНТАН при совместном применении с мощными индукторами изофермента CYP3A4, такими как рифампицин. Следует избегать совместного применения мацитентана с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицином, препаратами на основе зверобоя продырявленного, 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 трехкратное 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).

Флуконазол

При совместном применении с флуконазолом (умеренным двойным ингибитором изоферментов CYP3A4 и CYP2C9) в дозе 400 мг в день степень воздействия мацитентана может увеличиться примерно в 3,8 раза на основании метода фармакокинетического моделирования. Однако не было установлено клинически значимого изменения степени воздействия активного метаболита мацитентана. Неточность данного фармакокинетического моделирования должна приниматься во внимание. Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении мацитентана с умеренными двойными ингибиторами изофермента CYP3A4 и CYP2C9 (например, флуконазолом и амиодароном) (см. раздел 4.4).

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении мацитентана с умеренным ингибитором изофермента CYP3A4 (например, ципрофлоксацином, циклоспорином, дилтиаземом, эритромицином, верапамилом) и умеренным ингибитором CYP2C9 (например, миконазолом, пиперином) (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 (МНО) 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 (ингибитором изофермента CYP3A4 и транспортного полипептида органических анионов) в дозе 100 мг 2 раза в день 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

Мацицентан в дозе 10 мг 1 раз в день не оказывал 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 препаратом МАЦИТЕНТАН 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 препаратом МАЦИТЕНТАН и в течение 1 месяца после его завершения.

Во время терапии препаратом рекомендуется ежемесячно проводить тест на беременность.

Беременность

Данные по применению препарата МАЦИТЕНТАН во время беременности отсутствуют. В доклинических исследованиях установлена репродуктивная токсичность мацитентана. Потенциальный риск для человека неизвестен. Применение препарата МАЦИТЕНТАН при беременности и у женщин с сохраненным детородным потенциалом, не использующих надежные методы контрацепции, противопоказано (см. раздел 4.3).

Лактация

Не установлено, проникает ли мацитентан в грудное молоко. В исследованиях у крыс мацитентан и его метаболиты выделялись с грудным молоком. Риски для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, не могут быть исключены. При необходимости применения препарата МАЦИТЕНТАН грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

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

Мацитентан может оказывать незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Исследования по оценке воздействия мацитентана на способность к управлению транспортным средством и работе с механизмами не проводились. Тем не менее, мацитентан может вызывать нежелательные эффекты (например, головную боль, артериальную гипотензию), что может оказывать отрицательное влияние на управление транспортным средством и работу с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями были назофарингит (14%), головная боль (13,6%) и анемия (13,2%). Выраженность большинства нежелательных реакций варьировала от легкой до средней степени тяжести.

Табличное резюме нежелательных реакций

Безопасность применения мацитентана оценивали в рамках долгосрочного плацебо-контролируемого клинического исследования с участием 742 пациентов с симптоматической ЛАГ. Средняя продолжительность лечения составила 103,9 недели в группе мацитентана 10 мг и 85,3 недели в группе плацебо. Нежелательные реакции, связанные с применением мацитентана по результатам данного клинического исследования, представлены в таблице 1.

Для обозначения частоты нежелательных реакций применена следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\,000$) и частота неизвестна (частота не может быть определена по имеющимся данным).

Таблица 1. Нежелательные реакции, выявленные при применении мацитентана

Системы органов/частота возникновения нежелательных реакций	Нежелательные реакции
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>	
Очень часто	Назофарингит, бронхит
Часто	Фарингит, гриппоподобный синдром, инфекция мочевыводящих путей
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Очень часто	Анемия, снижение уровня гемоглобина ¹
Часто	Лейкопения ² , тромбоцитопения ³
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Нечасто	Реакции гиперчувствительности (ангионевротический отек, кожный зуд, сыпь) ⁴
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто	Головная боль
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Часто	Артериальная гипотензия ⁵
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Часто	Ощущение заложенности носа ⁴
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Часто	Повышение активности «печеночных» трансаминаз ⁶
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	
Очень часто	Периферические отеки, задержка жидкости ⁷

¹ Гемоглобин: применение мацитентана в дозе 10 мг сопровождалось снижением уровня гемоглобина по сравнению с плацебо в среднем на 10 г/л. Снижение уровня гемоглобина ниже 100 г/л наблюдалось у 8,7% пациентов, принимавших мацитентан в дозе 10 мг, и у 3,4% пациентов в группе плацебо.

² Лейкоциты: у пациентов с ЛАГ, получавших мацитентан, наблюдалось снижение содержания лейкоцитов по сравнению с исходными значениями в среднем на $0,7 \times 10^9$ /л. В группе плацебо снижения содержания лейкоцитов не наблюдалось.

³ Тромбоциты: лечение мацитентаном сопровождалось снижением содержания тромбоцитов в среднем на 17×10^9 /л, а в группе плацебо – на 11×10^9 /л.

⁴ Данные получены по результатам объединенных плацебо-контролируемых клинических исследований.

⁵ Следует отметить, что появление артериальной гипотензии было связано с применением любых антагонистов рецепторов к эндотелину-1, включая мацитентан. У пациентов с ЛАГ, получавших мацитентан, артериальная гипотензия наблюдалась в 7,0% случаев, в группе плацебо – в 4,4% случаев. Это соответствовало 3,5 случая на 100 пациенто-лет в группе мацитентана 10 мг по сравнению с 2,7 случая на 100 пациенто-лет в группе плацебо.

⁶ «Печеночные» трансаминазы: частота повышения активности «печеночных» трансаминаз (АЛТ/АСТ) >3 раз по сравнению с ВГН составила 3,4% у пациентов с ЛАГ, принимавших

мацитентан, и 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.

⁷ Из других нежелательных реакций, связанных с приемом антагонистов рецепторов к эндотелину-1, включая мацитентан, отмечают отеки и задержку жидкости. В долгосрочном двойном слепом исследовании у пациентов с ЛАГ частота отеков в группе мацитентана 10 мг и группе плацебо была определена в 21,9 и 20,5% случаев соответственно. В двойном слепом исследовании у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом периферические отеки как нежелательная лекарственная реакция зарегистрированы у 11,8 и 6,8% пациентов в группах мацитентана и плацебо соответственно. В двух двойных слепых клинических исследованиях у пациентов с дигитальными язвами, ассоциированными с системным склерозом, нежелательные реакции в виде периферических отеков определялись в 13,4–16,1% случаев в группе мацитентана 10 мг и в 6,2–4,5% случаев в группе плацебо.

Долгосрочная безопасность

Долгосрочное наблюдение за 550 пациентами при средней длительности лечения 3,3 года и максимальной длительности лечения 10,9 года показало профиль безопасности, соответствующий описанному выше, по результатам основного клинического исследования.

Дети

Безопасность мацитентана у детей и подростков до 18 лет не установлена.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: npr@roszdravnadzor.gov.ru

Форму сообщения можно заполнить онлайн на сайте external.roszdravnadzor.ru (требуется регистрация пользователя).

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан

г. Нур-Султан, ул. А. Иманова, 13

Тел: + 7 (7172) 78-98-28

Электронная почта: farm@dari.kz

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, Беларусь, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а
Тел.: +375 17 231-85-14
Электронная почта: rceth@rceth.by

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.

Фармакодинамика

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

Эффективность

Эффективность у пациентов с ЛАГ

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом плацебо-контролируемом с оценкой клинических событий в параллельных группах исследовании III 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. ФК ЛАГ по классификации ВОЗ был определен как II, III и IV у 52, 46 и 2% пациентов соответственно. 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 (заболеваемость и смертность, связанные с ЛАГ) 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) ходьбы на 22 м по результатам теста с 6-минутной ходьбой (97,5% доверительный интервал (ДИ) 3–41; $p=0,0078$). При оценке динамики СД в зависимости от ФК ЛАГ установлено, что через 6 месяцев лечения мацитентаном СД увеличилась на 37 м у пациентов с ЛАГ III/IV ФК (97,5% ДИ 5–69) и на 12 м – 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 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 качества жизни (SF-36 Health Status Survey, 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 по сравнению с плацебо.

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 примерно 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 часов. Снижение концентрации мацитентана и его активного метаболита в плазме крови происходит медленно – период полувыведения мацитентана и его активного метаболита составляет 16 и 48 часов соответственно.

Прием пищи не влияет на всасывание мацитентана, поэтому его можно принимать независимо 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 α_1 -кислым

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

Биотрансформация

Мацигентан имеет 4 пути метаболизма. Окислительное депропилирование сульфамидной группы приводит к образованию активного метаболита. Данная реакция осуществляется системой цитохрома P450, в основном изоферментом CYP3A4 (около 99%), с небольшим участием изоферментов CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19. Активный метаболит мацитентана циркулирует в плазме крови и может оказывать фармакологическое действие, сходное с действием мацитентана. Другие пути метаболизма не вносят вклад в фармакологическое действие. Для этих путей метаболизма изофермент CYP2C9 играет основную роль с небольшим участием изоферментов CYP2C8, CYP2C19 и CYP3A4.

Элиминация

Мацигентан 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.

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат
Целлюлоза микрокристаллическая тип 102
Повидон K25
Кроскармеллоза натрия
Магния стеарат
Полисорбат 80

Пленочная оболочка

Опадрай белый:
Поливиниловый спирт

Макрогол 4000
Тальк
Титана диоксид

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

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 содержимое первичной упаковки

По 28 таблеток в банку полимерную (из полиэтилена высокой плотности) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полипропилена) с контролем первого вскрытия.

На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

Каждую банку вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного.

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 соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО «Р-Фарм», Российская Федерация
123154, г. Москва, ул. Берзарины, д. 19, к. 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37
Факс: +7 (495) 956-79-38
E-mail: info@rpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

АО «Р-Фарм», Российская Федерация
150061, Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15
Телефон/факс: +7 (4852) 40-30-20
E-mail: info@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Казахстан
ТОО «Р-Фарм Казахстан»

050059, Республика Казахстан, г. Алматы, пр. Аль-Фараби, Г/Г, ПФЦ «Нурлы-Тау»,
блок 5Б, 13 этаж
Тел.: +7 (727) 325 0100
E-mail: safety_KZ@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Беларусь
220035, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Тимирязева, д. 72, оф. 1210
Тел.: +375 33 357 58 65
E-mail: safety_BY@rpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата МАЦИТЕНТАН доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети Интернет: <http://ees.eaeunion.org/>.