

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

Мацимант, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: мацитентан.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг мацитентана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки круглой формы, двояковыпуклые, покрытые оболочкой от белого или почти белого цвета до белого с желтоватым оттенком цвета.

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

Препарат Мацимант 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

Препарат Мацимант применяют внутрь в дозе 10 мг (1 таблетка) 1 раз в день, независимо от времени приема пищи.

Пропуск дозы

Препарат Мацимант необходимо принимать каждый день в одно и то же время. Если пациент пропустил дозу препарата Мацимант, 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

Коррекция дозы не требуется у пациентов в возрасте 65 лет и старше.

Пациенты с нарушением функции почек

На основании данных фармакокинетических исследований 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 (КК) < 30 мл/мин) отсутствуют. Препарат Мацимант не рекомендуется применять у пациентов, находящихся на гемодиализе (см. раздел 4.3).

Пациенты с нарушением функции печени

На основании данных фармакокинетических исследований коррекция дозы не требуется у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени. Клинические данные о применении мацитентана у пациентов с ЛАГ и сопутствующей печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени отсутствуют. Применение препарата Мацимант при печеночной недостаточности тяжелой степени или при клинически значимом 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 (см. раздел 4.3).

Способ применения

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

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 (см. раздел 4.6).
- Тяжелая степень печеночной недостаточности (10 баллов и выше по шкале Чайлд-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 (КК) < 30 мл/мин), в том числе, и при необходимости диализа (нет клинических данных).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Анемия тяжёлой степени перед началом лечения препаратом Мацимант.
- У пациентов с ЛАГ I ФК по классификации ВОЗ (недостаточно клинических данных).
- Нарушение функции печени умеренной степени (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью).
- У пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, применением лекарств и токсинов (клинические данные ограничены).
- При совместном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон, ритонавир и саквинавир) (см. раздел 4.5).
- При совместном применении с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, Зверобой продырявленный, карбамазепин, фенитоин) (см. раздел 4.5).
- При совместном применении с умеренными двойными ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 (например, флуконазол и амиодарон) (см. раздел 4.5).
- При совместном применении с умеренным ингибитором изофермента CYP3A4 (например, ципрофлоксацин, циклоспорин, дилтиазем, эритромицин, верапамил) и умеренным ингибитором изофермента CYP2C9 (например, миконазол, пиперин) (см. раздел 4.5).

Нарушение функции печени

Повышение активности «печеночных» трансаминаз (АЛТ и АСТ) ассоциируется с ЛАГ и с применением других антагонистов рецепторов эндотелина-1. Не следует начинать терапию препаратом Мацимант при печеночной недостаточности тяжелой степени или при исходном повышении активности «печеночных» трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с ВГН (см. разделы 4.2 и 4.3). Необходимо проводить тесты для определения активности «печеночных» ферментов до начала лечения препаратом Мацимант.

Следует контролировать клиническое состояние пациентов для выявления признаков печеночной недостаточности, и рекомендовано ежемесячно определять активность АЛТ и АСТ. В случае длительного необъяснимого клинически значимого 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 препаратом Мацимант можно лишь у пациентов без клинических симптомов поражения печени при нормализации активности «печеночных» трансаминаз.

Гемоглобин

Как и при применении других антагонистов рецепторов эндотелина-1, лечение препаратом Мацимант может сопровождаться снижением гемоглобина. В плацебо-контролируемых исследованиях снижение гемоглобина, связанное с применением мацитентана, не было прогрессирующим, показатели стабилизировались после первых 4–12 недель лечения и оставались стабильными в течение длительного лечения. При применении мацитентана и других антагонистов рецепторов эндотелина-1 зарегистрированы случаи анемии, при которой требовалось проведение гемотрансфузии. Концентрацию гемоглобина следует измерить до начала лечения препаратом Мацимант и далее повторять анализ в соответствии с клинической необходимостью.

Веноокклюзионная болезнь легких

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

Совместное применение с мощными индукторами изофермента CYP3A4

При одновременном применении с мощными индукторами изофермента CYP3A4 может наблюдаться снижение эффективности мацитентана.

Нарушение функции почек

У пациентов 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 повышен риск развития артериальной гипотензии и анемии при применении мацитентана. В связи с этим, необходимо регулярно контролировать АД и гемоглобин у таких пациентов. Опыт клинического применения мацитентана у пациентов с ЛАГ и почечной недостаточностью тяжелой степени отсутствует, поэтому при назначении терапии в данной популяции следует соблюдать осторожность. Опыт применения мацитентана у пациентов на гемодиализе отсутствует, следовательно, применение препарата Мацимант у данной группы пациентов не рекомендуется.

Женщины с сохраненным детородным потенциалом

Во время терапии препаратом Мацимант рекомендуется ежемесячно проводить тест на беременность.

Вспомогательные вещества

Препарат Мацимант содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы и синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние мацитентана на экспозицию других лекарственных средств

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). Мациентан 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 полипептидов, транспортирующих органические анионы (OATP1B1 и OATP1B3). Мациентан и его активный метаболит не являются значимыми субстратами OATP1B1 и OATP1B3, а поступают в клетки печени путем пассивной диффузии.

Мациентан и его активный метаболит в клинически значимых концентрациях не являются ингибиторами выводящих печеночных или почечных транспортеров, в том числе белка, ассоциированного с лекарственной мультирезистентностью (P-gp, MDR-1), а также белка экстррузии лекарственных препаратов и токсинов (MATE1 и MATE2-K). Мациентан 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, то есть с экспортирующей помпой желчных кислот (BSEP) и натрий-таурохолатным полипептидным ко-транспортером (NTCP).

Влияние других лекарственных средств на экспозицию мацитентана

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 экспозиции мацитентана на 79 %,

однако не изменяло экспозицию активного метаболита. Необходимо учитывать снижение эффективности препарата Мацимант 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 экспозиции мацитентана в плазме крови. При совместном применении с кетоконазолом в дозе 200 мг 2 раза в день, исходя из фармакокинетического моделирования, основанного на физиологических принципах, предполагается приблизительно трехкратное увеличение экспозиции мацитентана. При интерпретации этих данных необходимо учитывать неточности, присущие моделированию. Экспозиция 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 в дозе 400 мг в день, умеренным двойным ингибитором изоферментов CYP3A4 и CYP2C9, по данным фармакокинетического моделирования, основанного на физиологических принципах, экспозиция мацитентана может увеличиться примерно в 3,8 раза. Тем не менее, клинически значимое изменение экспозиции активного метаболита мацитентана не было установлено. При интерпретации этих данных необходимо учитывать неточности, присущие моделированию. Следует соблюдать осторожность при совместном применении мацитентана с умеренными двойными ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 (например, флуконазол и амиодарон) (см. раздел 4.4).

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении мацитентана с умеренным ингибитором изофермента CYP3A4 (например, ципрофлоксацин, циклоспорин, дилтиазем, эритромицин, верапамил) и умеренным ингибитором изофермента CYP2C9 (например, миконазол, пиперин) (см. раздел 4.4).

Варфарин

Многократное применение мацитентана в дозе 10 мг 1 раз в день не влияло на концентрацию в плазме крови S-варфарина (субстрат изофермента CYP2C9) или R-варфарина (субстрат изофермента CYP3A4) после приема разовой дозы варфарина 25 мг. Фармакодинамический эффект варфарина на международное нормализованное

отношение не изменялся при совместном применении с мацитентаном. Варфарин не влиял на фармакокинетику мацитентана и его активного метаболита.

Силденафил

Равновесная экспозиция 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 влиял на фармакокинетику мацитентана, но вызывал снижение экспозиции 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 клинически значимого влияния на равновесную экспозицию мацитентана и его активного метаболита в крови.

Гормональные контрацептивы

Мацинтан 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 (BCRP)

Мацинтан 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

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Лечение препаратом Мацимант 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 Мацимант и в течение 1 месяца после его завершения.

Для раннего выявления беременности во время терапии препаратом Мацимант рекомендуется ежемесячно проводить тест на беременность.

Беременность

Данные по применению мацитентана во время беременности отсутствуют. В доклинических исследованиях установлена репродуктивная токсичность мацитентана. Применение препарата Мацимант 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 препарата Мацимант грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

У самцов животных отмечено развитие тестикулярной атрофии после применения мацитентана. У пациентов, принимавших антагонисты рецепторов к эндотелину, наблюдалось снижение числа сперматозоидов. Мациентан, как и другие препараты данного класса, может неблагоприятно влиять на сперматогенез у мужчин.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Мациентан оказывает 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

Безопасность применения мацитентана оценивали в рамках клинического исследования с участием 742 пациентов с симптоматической ЛАГ (исследование SERAPHIN).

Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями (НР) у пациентов с ЛАГ были назофарингит (14 %), головная боль (13,6 %) и анемия (13,2 %). Большинство НР были от легкой до средней степени тяжести. Кроме того, представлены сведения о НР, выявленных в ходе пострегистрационного применения.

Табличное резюме нежелательных реакций

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

Частота встречаемости оценивалась следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системы органов/ частота возникновения НР	НР
<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 , приливы
<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 $0,7 \times 10^9/\text{л}$. В группе плацебо снижения содержания лейкоцитов не наблюдалось.

³ Тромбоциты: лечение мацитентаном сопровождалось снижением содержания тромбоцитов в среднем на $17 \times 10^9/\text{л}$, а в группе плацебо – на $11 \times 10^9/\text{л}$.

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 НР, 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.

Безопасность длительной терапии

Из 742 пациентов, участвовавших в регистрационном двойном слепом исследовании SERAPHIN, 550 перешли в долгосрочное исследование открытого продолжения терапии (когорта открытого продолжения терапии включала 182 пациента, продолживших прием мацитентана в дозе 10 мг, и 368 пациентов, получавших плацебо или мацитентан в дозе 3 мг и перешедших на мацитентан в дозе 10 мг).

По данным долгосрочного наблюдения за этими 550 пациентами с медианой длительности лечения 3,3 года и максимальной длительностью 10,9 года профиль безопасности соответствовал описанному выше для фазы двойной слепой терапии исследования SERAPHIN.

Сообщение о подозреваемых НР

Важно сообщать о подозреваемых НР после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых НР лекарственного препарата через национальные системы сообщения о НР государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 17 231 85 14

Факс: +375 17 252 53 58

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения
«Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК

Адрес: 010000, г. Астана, ул. Иманова, 13

Телефон: +7 7172 78 98 28

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

Республика Армения

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика
Э. Габриеляна»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: +374 60 83 00 73

Сайт: www.pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800-800-26-26, + 996-312-21-92-88

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт: www.pharm.kg

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

Мацицентан является антагонистом рецепторов эндотелина-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. Мацитентан 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.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ)

В рандомизированном, двойном слепом, многоцентровом, плацебо-контролируемом, событийном дизайном, проводимом 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] один раз в день). 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 системных 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 (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, применения в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами для лечения ЛАГ, а также выраженности симптомов ЛАГ (I/II или III/IV ФК по классификации ВОЗ).

К моменту завершения терапии у пациентов, получавших мацитентан, риск смерти или госпитализации, связанной с ухудшением течения ЛАГ, снизился 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 скорректированное по плацебо увеличение средней дистанции на 22 метра по результатам теста с 6-минутной ходьбой (Т6МХ) (97,5 % доверительный интервал (ДИ): 3–41; $p = 0,0078$). При оценке динамики Т6МХ, в зависимости от функционального класса ЛАГ, установлено, что через 6 месяцев

лечения мацитентаном скорректированное по плацебо увеличение Т6МХ у пациентов с ЛАГ III/IV ФК (97,5 % ДИ: 5–69) составило 37 метров, а у пациентов с ЛАГ I/II ФК (97,5 % ДИ: 8–33) – 12 метров. Прирост Т6МХ 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 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.

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.

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

Распределение

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

Биотрансформация

Мацитентан 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.

Пациенты с нарушением функции почек

Отмечено, что концентрация мацитентана и его активного метаболита в плазме крови пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК < 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 (тип 102)

Натрия крахмалгликолят (тип А)

Повидон К30

Магния стеарат

Полисорбат 80

Пленочная оболочка:

Композиция для оболочки белого цвета:

Поливиниловый спирт

Титана диоксид (E171)

Макрогол (полиэтиленгликоль) 3350/4000

Тальк

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7, 10 или 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке, состоящей из плёнки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3 или 4 контурных ячейковых упаковок упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

На рынке могут быть представлены не все объёмы упаковок.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Изварино Фарма»

Адрес: 108817, г. Москва, км Внуковское шоссе 5-й (п. Внуковское), двлд. 1, стр. 1

Телефон: +7 (495) 232-56-55

Факс: +7 (495) 232-56-54

Электронная почта: info@izvarino-pharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Кыргызская Республика, Республика Армения, Республика

Беларусь

ООО «Изварино Фарма»

Адрес: 108817, г. Москва, км Внуковское шоссе 5-й (п. Внуковское), двлд. 1, стр. 1

Телефон: +7 (495) 232-56-55

Факс: +7 (495) 232-56-54

Электронная почта: info@izvarino-pharma.ru

Республика Казахстан

ТОО «ЛЕКАРСТВЕННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ» (Лекарственная безопасность)

Адрес: 050047, Казахстан, город Алматы, Алатауский район, Микрорайон Саялы, д. 16,
кв. 8

Телефон: +7 (777) 064 27 02; +7 (499) 504-15-19

Электронная почта: adversereaction@drugsafety.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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