

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

Мацитентан-ФС, 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: натрий, мальтитол (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 таблетки белого или почти белого цвета.

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

Препарат Мацитентан-ФС, в виде монотерапии или в виде комбинированной терапии, показан для долгосрочного лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет с функциональным классом (ФК) II и III по классификации ВОЗ, включая идиопатическую и наследственную ЛАГ, ЛАГ, ассоциированную с заболеваниями соединительной ткани и ЛАГ, ассоциированную с компенсированным простым врожденным пороком сердца.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Лечение препаратом должно проводиться врачом, имеющим опыт лечения ЛАГ.

Препарат Мацитентан-ФС применяют в дозе 10 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки.

Пропуск дозы

Препарат Мацитентан-ФС необходимо принимать каждый день в одно и то же время. Если пациент пропустил дозу препарата Мацитентан-ФС, 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. Однако, в связи с ограниченным опытом применения у пациентов старше 75 лет, препарат Мацитентан-ФС следует применять с осторожностью у данной группы пациентов.

Пациенты с нарушением функции почек

На основании данных фармакокинетических исследований коррекция дозы не требуется у пациентов с нарушением функции почек. Клинические данные о применении препарата Мацитентан-ФС у пациентов с ЛАГ и сопутствующей почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина мл/мин) отсутствуют. Препарат Мацитентан-ФС 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 препарата Мацитентан-ФС у пациентов с ЛАГ и сопутствующей печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени отсутствуют. Применение препарата Мацитентан-ФС при печеночной недостаточности тяжелой степени или при клинически значимом повышении активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН) противопоказано (см. раздел 4.3).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Мацитентан-ФС у детей и подростков в возрасте до 18 лет не были установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Мацитентан-ФС применяют 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.
- 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 верхней границей нормы (ВГН).
- Почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина <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 тяжелой степени перед началом лечения препаратом Мацитентан-ФС.
- 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).
- При совместном применении с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, Зверобой продырявленный, карбамазепин, фенитоин).
- При совместном применении с умеренными двойными ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 (например, флуконазол и амиодарон).
- При совместном применении с умеренным ингибитором изофермента CYP3A4 (например, ципрофлоксацин, циклоспорин, дилтиазем, эритромицин, верапамил) и умеренным ингибитором изофермента CYP2C9 (например, миконазол, пиперин).

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

Функция печени

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

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 Мацитентан-ФС 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-ФС 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 и 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-ФС 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 препарата Мацитентан-ФС 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 мацитентата. Следует избегать совместного применения мацитентана с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицином, Зверобоем продырявленным, 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, интраконазолом, 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 совместном применении мацитентана с умеренными двойными ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 (например, флуконазол и амиодарон) (см. раздел 4.5).

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 4.5).

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-ФС. В связи с этим, необходимо регулярно контролировать АД и гемоглобин у таких пациентов. Опыт применения мацитентана у пациентов на гемодиализе отсутствует, следовательно, прием препарата Мацитентан-ФС не рекомендуется у данной группы пациентов.

Женщины с сохраненным детородным потенциалом

Во время терапии препаратом Мацитентан-ФС рекомендуется ежемесячно проводить тест на беременность.

Вспомогательные вещества

Натрий

Одна таблетка препарата Мацитентан-ФС содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), то есть по сути не содержит натрия.

Мальтитол

Препарат Мацитентан-ФС содержит мальтитол, поэтому пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот препарат.

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.

Мацитентан 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 (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-транспортером (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-ФС 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 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 в дозе 400 мг в день, умеренным двойным ингибитором изоферментов CYP3A4 и CYP2C9, степень воздействия мацитентана может увеличиться примерно в 3,8 раз на основании метода

фармакокинетического моделирования. Однако, не было установлено клинически значимое изменение степени воздействия активного метаболита мацитентана.

Неточность данного фармакокинетического моделирования должна приниматься во внимание. Необходимо 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: 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 плацебоконтролируемого 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: мацитентан 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 препаратом Мацитентан-ФС 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-ФС и в течение 1 месяца после его завершения.

Во время терапии препаратом рекомендуется ежемесячно проводить тест на беременность.

Беременность

Данные по применению препарата Мацитентан-ФС во время беременности отсутствуют. В доклинических исследованиях установлена репродуктивная токсичность мацитентана. Применение препарата Мацитентан-ФС 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 Мацитентан-ФС 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

Мацигентан оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Исследования по оценке воздействия препарата Мацитентан-ФС 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, SERAPHIN, с участием 742 пациентов с симптоматической ЛАГ. 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.

Табличное резюме нежелательных реакций

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

Для обозначения частоты НР используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
<i>Инфекции и инвазии</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 гемоглобина ⁵
	Часто	лейкопения ⁶ , тромбоцитопения ⁷
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Нечасто	реакции гиперчувствительности (например, ангионевротический отек, кожный зуд, кожная сыпь) ¹
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Очень часто	головная боль
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Часто	артериальная гипотензия ² , приливы
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Часто	«заложенность» носа ¹
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Часто	повышение активности «печеночных» трансаминаз ⁴

Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	периферические отеки, задержки жидкости ³
---	-------------	---

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

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 приемом антагонистов рецепторов к эндотелину-1, включая мацитентан, отмечают периферические отеки/задержку жидкости. В долгосрочном двойном слепом исследовании у пациентов с ЛАГ частота периферических отеков 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 легочным фиброзом периферические отеки 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 отеков определялась в 13,4 – 16,1 % случаев в группе мацитентана 10 мг и в 6,2 – 4,5 % случаев в группе плацебо.

Отклонения лабораторных показателей

⁴ «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 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 $11 \times 10^9/\text{л}$.

Долгосрочная безопасность

Из 742 пациентов, участвовавших в клиническом исследовании, SERAPHIN, 550 перешли в долгосрочное исследование открытого продолжения терапии (когорты 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 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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (499) 578-06-70 (доб.187), +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru, npr@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.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

Мацитентан является антагонистом рецепторов к эндотелину-1 (ЕТ), 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. Мацитентан обладает высокой афинностью и продолжительно блокирует рецепторы к эндотелину-1 гладкомышечных клеток легочных артерий. Это предотвращает эндотелин-опосредованную активацию системы вторичных мессенджеров, действие которых приводит к вазоконстрикции и пролиферации гладкомышечных клеток.

Эффективность

Эффективность у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ)

В рандомизированном, двойном слепом, многоцентровом, плацебо-контролируемом, с оценкой клинических событий, в параллельных группах, исследовании 3 фазы (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 (ФК) ЛАГ по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) был определен как II, III и IV, соответственно, у 52 %, 46 % и 2 % пациентов. Средний возраст пациентов составлял 46 лет (диапазон 12-85 лет). 20 пациентов были в возрасте от 12 до 18 лет.

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

Риск развития первичной комбинированной конечной точки (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 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

Мацицентан и его активный метаболит в высокой степени (более 99 %) связываются с белками плазмы крови, главным образом, с альбумином и, в меньшей степени, с $\alpha 1$ -кислым гликопротеином. Мацицентан и его активный метаболит свободно распределяются в тканях, их кажущийся объем распределения составляет 50 л и 40 л, соответственно.

Биотрансформация

Метацитентан 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

Мацицентан 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 (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.

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

Мальтитол

Гипролоза растворимая

Крахмал кукурузный

Кроскармеллоза натрия

Полисорбат 80

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

Пленочная оболочка:

Гипромеллоза E5 или D5

Титана диоксид (E171)

Полиэтиленгликоль 6000

Полисорбат 80

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка/банка в пачке) для того, чтобы защитить от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 7 или 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 14, 28 или 30 таблеток помещают в банку из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия из полиэтилена высокого давления. Свободное пространство заполняют ватой медицинской гигроскопичной. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 3 контурных ячейковых упаковки по 10 таблеток или по 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 7 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества. Пачки из картона помещают в групповую упаковку.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества. Пачки из картона помещают в групповую упаковку.

На пачку могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов.

На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги.

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 «Фармасинтез-Тюмень»

625059, Тюменская обл., г. Тюмень, тракт Велижанский 7 км, д. 2

Тел.: +7 (3452) 69-45-10

Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Фармасинтез-Тюмень»

625059, г. Тюмень, 7-ой км Велижанского тракта, д. 2

Тел: 8-800-100-1550

Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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