

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

МАЦИТЕНТАН ВЕЛФАРМ, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: мацитентан.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Препарат представляет собой круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета.

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

Препарат МАЦИТЕНТАН ВЕЛФАРМ показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

- В виде монотерапии или в виде комбинированной терапии, препарат показан для долгосрочного лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) у взрослых пациентов с функциональным классом (ФК) II и III по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), включая идиопатическую и наследственную ЛАГ; ЛАГ, ассоциированную с системными 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 МАЦИТЕНТАН ВЕЛФАРМ принимают в дозе 10 мг (1 таблетка) 1 раз в день.

Пропуск дозы

Препарат МАЦИТЕНТАН ВЕЛФАРМ необходимо принимать каждый день в одно и то же время. Если пациент пропустил дозу, её 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 МАЦИТЕНТАН ВЕЛФАРМ 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 лёгкой, средней и тяжёлой степени. Клинические данные о применении мацитентана у пациентов с ЛАГ и сопутствующей печёночной недостаточностью средней и тяжёлой степени отсутствуют. Применение препарата МАЦИТЕНТАН ВЕЛФАРМ при печёночной недостаточности тяжёлой степени или при клинически значимом повышении активности «печёночных» трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН)) противопоказано (см. раздел 4.3).

Дети

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

Способ применения

Внутрь.

Препарат принимают независимо от времени приема пищи.

Таблетка, покрытая плёночной 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 сохранённым детородным потенциалом, не пользующихся надёжными методами контрацепции.
- Тяжёлая степень печёночной 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 аспартатаминотрансфераза (АСТ) более чем в 3 раза по сравнению с ВГН.
- Почечная недостаточность тяжелой степени (КК <30 мл/мин), в том числе, и при необходимости диализа (нет клинических данных).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Следует с осторожностью принимать препарат:

- при нарушении 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).

Особые указания

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) ассоциируется с ЛАГ и с применением других антагонистов рецепторов эндотелина-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 (см. разделы 4.3 и 4.2). Необходимо проводить тесты для определения активности «печеночных» ферментов до начала лечения мацитентаном.

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

«печёночных» трансаминаз, а также в случаях, когда такое повышение сопровождается повышением концентрации билирубина более чем в 2 раза по сравнению с ВГН или клиническими симптомами поражения печени (например, желтуха), применение препарата необходимо прекратить. Возобновить терапию мацитентаном можно лишь у пациентов без клинических симптомов поражения печени при нормализации активности «печеночных» трансаминаз.

Гемоглобин

Как и при применении других антагонистов рецепторов эндотелина-1, лечение мацитентаном 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 рецепторов эндотелина-1 зарегистрированы случаи анемии, при которой требовалось проведение гемотрансфузии. Применение препарата не рекомендуется у пациентов с анемией тяжелой степени до начала лечения. Концентрацию гемоглобина следует измерить до начала лечения мацитентаном и далее повторять анализ в соответствии с клинической необходимостью.

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 приёма мацитентана у пациентов с ЛАГ появляются признаки отека легких, необходимо учитывать возможность веноокклюзионной болезни.

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 артериальное давление 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 у данной группы пациентов не рекомендуется.

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). Мацитентан и его активный метаболит не характеризуются клинически значимым ингибирующим или индуцирующим действием на изоферменты цитохрома P450.

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

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

В клинически значимых концентрациях мацитентан и его активный метаболит не взаимодействуют с белками, участвующими в транспорте солей желчных кислот в печени, то есть с экспортирующей помпой желчных кислот (BSEP) и натрий-таурохолатным полипептидным ко-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 мацитентана при совместном применении с мощными индукторами изофермента CYP3A4, такими как рифампицин. Следует избегать совместного применения мацитентана с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицином, Зверобоем продырявленным, карбамазепином, фенитоином) (см. раздел 4.4).

Кетоконазол

Совместное применение кетоконазола, мощного ингибитора изофермента CYP3A4, в дозе 400 мг 1 раз в день сопровождалось двукратным повышением 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 СYP3A4 и транспортного полипептида органических анионов, не оказывало клинически значимого влияния на равновесную экспозицию мацитентана и его активного метаболита в крови.

Гормональные контрацептивы

Мацигентан 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)

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

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

Беременность

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

Лактация

Не установлено, проникает ли мацитентан в грудное молоко. При необходимости применения препарата 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. Мацитентан, 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

Мацицентан 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 реакции (НР) (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 симптомной ЛАГ (исследование SERAPHIN). Наиболее часто встречающимися 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.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены в соответствии с поражением органов и систем органов в последовательности медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Частота возникновения определялась в соответствии со следующими категориями: 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).

Инфекции и инвазии: очень часто – назофарингит, бронхит; часто – фарингит, гриппоподобный синдром, инфекция мочевыводящих путей.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – анемия, снижение концентрации гемоглобина⁵; часто – лейкопения⁶, тромбоцитопения⁷.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – реакции гиперчувствительности (например, ангионевротический отек, кожный зуд, кожная сыпь)¹.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль.

Нарушения со стороны сосудов: часто – артериальная гипотензия², приливы.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

часто – «заложенность» носа¹.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение активности «печёночных» трансаминаз⁴.

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто – периферические отеки, задержка жидкости³.

Примечания:

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 рецептора эндотелина-1, включая мацитентан. В долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с ЛАГ случаи артериальной гипотензии наблюдались у 7,0 % пациентов, получавших мацитентан, и у 4,4 % – в группе плацебо.

³ – Из других НР, связанных с приёмом антагонистов рецептора эндотелина-1, включая мацитентан, отмечают периферические отёки/задержку жидкости. В долгосрочном двойном слепом исследовании у пациентов с ЛАГ частота периферических отёков как НР в группе мацитентана 10 мг и группе плацебо составила в 21,9 % и 20,5 %, соответственно. В двойном слепом исследовании у пациентов с идиопатическим лёгочным фиброзом периферические отёки как НР зарегистрированы в группе мацитентана и плацебо у 11,8 % и 6,8 % пациентов, соответственно. В двух двойных слепых исследованиях у пациентов с дигитальными язвами кончиков пальцев на фоне системной склеродермии частота НР в виде периферических отёков составила 13,4–16,1 % в группе мацитентана 10 мг и 6,2–4,5 % в группе плацебо.

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

⁵ – Гемоглобин: применение мацитентана в дозе 10 мг сопровождалось снижением концентрации 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.

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

⁷ – Тромбоциты: лечение мацитентаном сопровождалось снижением содержания тромбоцитов, в среднем, на 17×10^9 /л, а в группе плацебо – на 11×10^9 /л.

Безопасность длительной терапии

Из 742 пациентов, участвовавших в регистрационном двойном слепом 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 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

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (800) 550-99-03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: C02KX04.

Механизм действия

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

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

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность у пациентов с ЛАГ

В рандомизированном, двойном слепом, многоцентровом, плацебо-контролируемом, с событийным дизайном, проводимом в параллельных группах, исследовании 3 фазы (АС-055-302/SERAPHIN), 742 пациента с симптомной 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, 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 – лекарственные средства и токсины, у 1 % пациентов – ВИЧ-инфекция.

Риск развития первичной комбинированной конечной точки (прогрессирование заболевания/смерть) к моменту завершения терапии снизился на 45 % на фоне лечения мацитентаном по сравнению с плацебо. Клинический эффект отмечался на ранних сроках лечения, был продолжительным и не зависел от возраста, пола, расы, страны проживания, этиологии заболевания, 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, 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 скорректированное по плацебо увеличение средней дистанции на 22 метра по результатам теста с 6-минутной ходьбой

(Т6МХ) (97,5 % 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

Мацицентан и его активный метаболит в высокой степени (более 99 %) связываются с белками плазмы крови, главным образом, с альбумином и, в меньшей степени, с α_1 -кислым гликопротеином. Мацицентан и его активный метаболит свободно распределяются в тканях, их кажущийся объем распределения составляет 50 л и 40 л, соответственно.

Биотрансформация

Мацицентан 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 (клиренс креатинина <30 мл/мин) повышалась в 1,3 и 1,6 раза, соответственно. Тем не менее, это повышение расценивается как не имеющее клинической значимости.

Пациенты с нарушением функции печени

Концентрация мацитентана в плазме крови пациентов с печеночной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени тяжести снижалась на 21 %, 34 % и 6 %, соответственно, а его активного метаболита – на 20 %, 25 % и 25 %, соответственно. Данное изменение расценивается как не имеющее клинической значимости.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Маннитол

Кросповидон

Повидон

Полисорбат

Целлюлоза микрокристаллическая 102

Магния стеарат

Пленочная оболочка таблетки

Сухая смесь для пленочного покрытия белого цвета:

Поливиниловый спирт

Макрогол

Тальк

Титана диоксид (E171)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

По 1, 2, 3, 4 (по 7 таблеток), или по 1, 2, 3 (по 10 таблеток) контурных ячейковых упаковок с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм-М» (ООО «Велфарм-М»)

124460, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Силино, г. Зеленоград, проспект Генерала Алексеева, д. 50

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм-М» (ООО «Велфарм-М»)

124460, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Силино, г. Зеленоград, проспект Генерала Алексеева, д. 50

Тел.: +7 (495) 780-00-70

e-mail: safety@velpharm-m.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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