

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МАЦИТЕНТАН, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: мацитентан.

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

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лецитин соевый (см. разделы 4.3. 4.4.)

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки от белого до почти белого цвета, покрытые оболочкой, с одной стороны наносится гравировка «10».

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат МАЦИТЕНТАН, в виде монотерапии или в виде комбинированной терапии, показан для долгосрочного лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) у взрослых пациентов с функциональным классом (ФК) II и III по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), включая идиопатическую и наследственную ЛАГ, ЛАГ, ассоциированную с 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 принимают внутрь в дозе 10 мг (1 таблетка) 1 раз в день, независимо от времени приема пищи.

Пропуск дозы

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

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

Пациенты с почечной недостаточностью

На основании данных фармакокинетических исследований коррекция дозы не требуется у пациентов с нарушением функции почек. Клинические данные о применении препарата МАЦИТЕНТАН у пациентов с ЛАГ и сопутствующей почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин) отсутствуют.

Препарат МАЦИТЕНТАН не рекомендуется принимать пациентам находящимся на гемодиализе (см. раздел 4.3.).

Пациенты с печеночной недостаточностью

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 у пациентов с ЛАГ и сопутствующей печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени отсутствуют. Применение препарата МАЦИТЕНТАН 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 препарата МАЦИТЕНТАН у детей и подростков в возрасте до 18 лет не были установлены.

Данные отсутствуют (см. раздел 4.3.).

Способ применения

Для перорального приема.

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.;
- Повышенная чувствительность к белку сои (препарат содержит лецитин, полученный из сои);
- 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 ВГН;
- Почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) <30 мл/мин), в том числе, и при необходимости проведения диализа (нет клинических данных);
- Возраст до 18 лет (ограниченный опыт клинического применения).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Анемия тяжелой степени перед началом лечения мацитентаном;
- 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).

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 (АРЭ). 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 4.2. и 4.3.). Необходимо проводить тесты для определения активности «печеночных» ферментов до начала лечения мацитентаном.

Необходимо соблюдать осторожность при нарушении функции печени умеренной степени (7 – 9 баллов по шкале Чайлд-Пью). 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 мацитентаном можно лишь у пациентов без клинических симптомов поражения печени при нормализации активности «печеночных» трансаминаз.

Гемоглобин

Как и при применении других АРЭ, 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 АРЭ 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 приема мацитентана 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. 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, итраконазолом, кетоконазолом, вориконазолом, кларитромицином, телитромицином, нефазодом, 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 умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, ципрофлоксацин, циклоспорин, дилтиазем, эритромицин, верапамил) и умеренными ингибиторами изофермента CYP2C9 (например, миконазол, пиперин) (см. раздел 4.5.).

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью средней ($30 \text{ мл/мин} < \text{КК} < 50 \text{ мл/мин}$) 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 у данной группы пациентов не рекомендуется.

Необходимо соблюдать осторожность при назначении мацитентана пациентам с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, применением лекарств и токсинов (клинические данные ограничены).

Вспомогательные вещества

Препарат МАЦИТЕНТАН содержит соевый лецитин (продукт сои, аналог соевое масло). Пациентам с повышенной чувствительностью к белку сои противопоказано применение препарата (см. раздел 4.3.).

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.

Мацинтентан 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.

Мацитентан 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 экстружии 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 CYP3A4 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

Применение у женщин детородного возраста/Контрацепция у мужчин и женщин

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

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 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 грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

У самцов животных отмечено развитие тестикулярной атрофии после применения мацитентана. У пациентов, принимавших АРЭ, 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 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 (взрослых и подростков) с симптомной 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.

Для обозначения частоты НР используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$ случаев); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$) и частота не установлена (частота не может быть определена из имеющихся данных).

Класс системы органов	НР и частота
<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.

Нарушения со стороны сосудов	Часто: артериальная гипотензия ² , приливы.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто: «заложенность» носа ¹ .
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто: повышение активности «печеночных» трансаминаз ⁴ .
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Часто: усиление маточного кровотечения ⁸ .
Общие расстройства и реакции в месте введения	Очень часто: периферические отеки, задержка 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 АРЭ, 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 приемом АРЭ, 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 составила 21,9% и 20,5%, 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 кончиков пальцев на фоне системной склеродермии частота НР в виде периферических отеков составила 13,4 – 16,1% в группе мацитентана 10 мг и в 6,2–4,5% в группе плацебо.

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 $0,7 \times 10^9$ /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.

⁸ Включает случаи обильного менструального кровотечения, аномального маточного кровотечения, межменструального кровотечения, маточного/вагинального кровотечения, полименореи и нерегулярных менструаций. Частота основана на продолжительности воздействия на женщин.

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.

Дети (в возрасте от ≥ 2 до < 18 лет)

Безопасность мацитентана была изучена в исследовании III фазы TOMORROW у детей с ЛАГ. Всего 72 пациента в возрасте ≥ 2 лет и до 18 лет были рандомизированы для проведения терапии мацитентаном. Средний возраст пациентов на момент включения составил 10,5 лет (диапазон от 2,1 года до 17,9 года). Медиана длительности терапии в этом рандомизированном исследовании составила 168,4 недели (диапазон от 12,9 недели до 312,4 недели).

В целом, профиль безопасности в этой педиатрической популяции соответствовал наблюдаемому во взрослой популяции. Помимо нежелательных реакций, описанных в таблице выше, отмечались следующие нежелательные реакции у детей: инфекции верхних дыхательных путей (31,9%), ринит (8,3%) и гастроэнтерит (11,1%).

Дети (в возрасте от >1 месяца до < 2 лет)

Еще 11 пациентов в возрасте от ≥ 1 месяца до < 2 лет получали мацитентан без рандомизации – 9 пациентов в группе открытой терапии в рамках исследования TOMORROW и 2 пациента из Японии в исследовании РАН3001. На момент включения диапазон возраста пациентов в исследовании TOMORROW составил от 1,2 года до 1,9 года, а медиана длительности терапии – 37,1 недели (диапазон: 7,0–72,9 недели). На момент включения возраст 2 пациентов в исследовании РАН3001 составил 21 месяц и 22 месяца.

В целом, профиль безопасности этой педиатрической популяции соответствовал наблюдаемому во взрослой популяции, как и в педиатрической популяции в возрасте от ≥ 2 до < 18 лет, однако крайне ограниченный объем клинических данных безопасности не позволяет сделать достоверных выводов по безопасности применения препарата в педиатрической популяции в возрасте < 2 лет.

Безопасность мацитентана у детей в возрасте < 2 лет не установлена (см. раздел 4.2.).

Сообщения 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

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

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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 ЛАГ.

Код АТХ: C02KX04

Механизм действия

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

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). 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

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

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

Особые группы пациентов

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

Почечная недостаточность

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.

Печеночная недостаточность

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

маннитол

целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

повидон К-29/32

кросповидон

полисорбат 80 (твин 80)

магния стеарат

Пленочная оболочка:

сухая смесь пленочной оболочки:

поливиниловый спирт частично гидролизированный

титана диоксид

тальк

лецитин соевый

камедь ксантановая

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание упаковки

На производственной площадке Айзонт Драг Ресет Солониз Нвт. Лтд. Индия:

По 15 таблеток в контурной ячейковой упаковке из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 2 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению в пачке картонной. По 30 таблеток во флакон с контейнером содержащий силикагель и ватой, запаивается комбинированным материалом из фольги алюминиевой и пленки из ПЭТ, с крышкой с защитой от детей. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

На производственной площадке ООО «АЗТ ФАРМА К.Б.», Россия:

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги печатной лакированной. По 3 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

«Метигринс Фарма», Латвия

Адрес: г. Рига, Анниньмуйжас бульвар 41-105, LV-1067, Латвия

Телефон: +37129630500

Адрес электронной почты: info@metigrinspharma.com

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Реглек», Россия

Адрес: 115583 г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Орехово – Борисово Южное, ул. Генерала Белова, дом 26, этаж 10, помещ./ком. 1/1001.

Телефон: +7 499 444 12 56.

Адрес электронной почты: pv@reglek.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата МАЦИТЕНТАН доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC