

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

МАЦИТЕНТАН ЛАНЦЕТ, 10 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: мацитентан.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого цвета.

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

МАЦИТЕНТАН ЛАНЦЕТ в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии показан для долгосрочного лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) у взрослых пациентов с II и III функциональным классом (ФК) по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), включая:

- идиопатическую и наследственную ЛАГ;
- ЛАГ, ассоциированную с заболеваниями соединительной ткани;
- ЛАГ, ассоциированную с компенсированным простым врожденным пороком сердца.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Рекомендованная доза составляет 10 мг один раз в день.

Пропуск дозы

Если пациент пропустил дозу препарата МАЦИТЕНТАН ЛАНЦЕТ, 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.

Лечение препаратом МАЦИТЕНТАН ЛАНЦЕТ должно проводиться врачом, имеющим опыт лечения ЛАГ.

Особые группы пациентов*Лица пожилого возраста*

У пациентов старше 65 лет коррекции режима дозирования не требуется.

Опыт применения мацитентана у пожилых пациентов старше 75 лет ограничен, в связи с чем препарат у данной группы пациентов должен применяться с осторожностью.

Пациенты с почечной недостаточностью

Отсутствие значимых изменений фармакокинетических параметров у пациентов с нарушением функции почек позволяет не проводить у них коррекцию режима дозирования. В настоящее время отсутствуют клинические данные о применении препарата МАЦИТЕНТАН ЛАНЦЕТ у пациентов с ЛАГ и сопутствующим нарушением функции почек тяжёлой степени - клиренс креатинина (КК) < 30 мл/мин. МАЦИТЕНТАН ЛАНЦЕТ не рекомендуется применять у пациентов, находящихся на гемодиализе (см. раздел 4.3).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Отсутствие значимых изменений фармакокинетических параметров у пациентов с нарушением функции печени лёгкой, средней или тяжёлой степени позволяет не проводить у них коррекцию режима дозирования. Вместе с тем, клинический опыт применения мацитентана у пациентов с ЛАГ и сопутствующим нарушением функции печени средней или тяжёлой степени отсутствует.

Применение препарата МАЦИТЕНТАН ЛАНЦЕТ у больных с ЛАН и сопутствующей печёночной недостаточности тяжёлой степени или при клинически значимом повышении активности «печёночных» трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границы нормы (ВГН) противопоказано.

Применение мацитентана при печеночной недостаточности тяжелой степени или при повышении активности «печеночных» трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН) противопоказано (см. раздел 4.3).

Дети

Безопасность и эффективность мацитентана у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь. Таблетка, покрытая плёночной оболочкой, не предназначена для разламывания, её следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством воды.

Препарат МАЦИТЕНТАН ЛАНЦЕТ необходимо принимать каждый день в одно и то же время, независимо от времени приёма пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к мацитентану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Беременность;
- Период лактации;
- Применение препарата у женщин с сохранённым детородным потенциалом, не пользующихся надёжными методами контрацепции;
- Тяжёлая степень печёночной недостаточности (10 баллов и выше по шкале Чайлда-Пью), как в случае диагностированного цирроза печени, так и без него;
- Исходное повышение активности «печёночных» трансаминаз аланинаминотрансфе-

разы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН);

- Почечная недостаточность тяжёлой 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

Мацитентан следует применять с осторожностью у пациентов:

- с анемией тяжёлой степени перед началом лечения;
- с ЛАГ ФК I по классификации ВОЗ - отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения мацитентана не установлено (недостаточно клинических данных);
- старше 75 лет (ограниченный опыт применения);
- с нарушением функции печени умеренной степени (7-9 баллов по шкале Чайлда-Пью);
- с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, применением лекарств и токсинов (клинические данные ограничены);
- при совместном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (такими как, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон, ритонавир и саквинавир);
- при совместном применении с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (такими как, рифампицин, Зверобой продырявленный, карбамазепин, фенитоин);
- при совместном применении с умеренными двойными ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 (такими как, флуконазол и амиодарон);
- при совместном применении с умеренным ингибитором изофермента CYP3A4 (такими как, ципрофлоксацин, циклоспорин, дилтиазем, эритромицин, верапамил) и умеренным ингибитором изофермента CYP2C9 (например, миконазол, пиперин).

Функция печени

Повышение активности «печёночных» трансаминаз (АЛТ и АСТ) ассоциировалось с ЛАГ и с применением антагонистов рецепторов к эндотелину-1 (АРЭ-1). Не следует начинать терапию мацитентаном при печёночной недостаточности тяжёлой степени или при исходном повышении активности «печёночных» трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с ВГН. Необходимо проводить тесты для определения активности «печёночных» ферментов до начала лечения мацитентаном.

Следует контролировать клиническое состояние пациентов для выявления признаков печёночной недостаточности, рекомендуется ежемесячное определение активности 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 необхо-

димо прекратить. Возобновить терапию мацитентаном можно лишь у пациентов без клинических симптомов поражения печени при нормализации активности «печёночных» трансаминаз.

Гемоглобин

Как и при применении других АРЭ-1, лечение мацитентаном может сопровождаться снижением уровня 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 АРЭ-1. Применение препарата не рекомендуется у пациентов с анемией тяжёлой степени до начала лечения. Следует проводить определение гемоглобина до начала лечения мацитентаном и периодически - в течение лечения.

Веноокклюзионная болезнь лёгких

Имеются сообщения о случаях развития отёка лёгких при применении сосудорасширяющих средств (в основном, простагличина) у пациентов с веноокклюзионной болезнью лёгких. При появлении на фоне приёма мацитентана у пациентов с ЛАГ признаков отёка лёгких следует учитывать возможность веноокклюзионного заболевания.

Совместное применение с индукторами и ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2C9

При одновременном применении с препаратами, индуцирующими изофермент CYP3A4 может наблюдаться снижение эффективности мацитентана, а с препаратами, ингибирующими изоферменты CYP3A4 и CYP2C9 может наблюдаться усиление его токсичности.

Следует избегать совместного применения мацитентана с:

- мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицином, Зверобоем продырявленным, карбамазепином, фенитоином);
- мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, интраконазолом, кетоконазолом, вориконазолом, кларитромицином, телитромицином, нефазодоном, ритонавиром и саквинавиром);
- умеренными двойными ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 (например, флуконазолом и амиодароном);
- умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, ципрофлоксацином, циклоспорином, дилтиаземом, эритромицином и верапамилом) и умеренными ингибиторами изофермента CYP2C9 (например, миконазолом и пиперином).

Нарушение функции почек

Пациенты с почечной недостаточностью средней ($30 \text{ мл/мин} < \text{КК} < 50 \text{ мл/мин}$) и тяжелой ($\text{КК} < 30 \text{ мл/мин}$) степени тяжести имеют более высокий риск развития артериальной гипотензии и анемии при применении мацитентана. В связи с этим, необходимо регулярно контролировать АД и гемоглобин у таких пациентов. Опыт применения мацитентана у пациентов, находящихся на гемодиализе, отсутствует, в связи с чем приём мацитентана не рекомендуется у данной группы пациентов.

Лица пожилого возраста

Опыт клинического применения мацитентана у пожилых пациентов старше 75 лет ограничен, в связи с чем мацитентан должен применяться с осторожностью у данной группы пациентов.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования in vitro

Изофермент цитохрома $\text{P}_{450} \text{CYP3A4}$ - основной изофермент, участвующий в метаболизме мацитентана и образовании его активного метаболита, меньшее участие также принимают изоферменты CYP2C8 , CYP2C9 и CYP2C19 . Мацитентан и его активный метаболит не обладает клинически значимым ингибирующим или индуцирующим действием на изоферменты цитохрома P_{450} .

Мацигентан 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 печёночного или почечного транспортёров, в том числе белка, ассоциированного с лекарственной мультирезистентностью (P-gp , MDR-1), а также белка экстррузии 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-транспортёром (NTCP).

Исследования in vivo (исследования взаимодействия с другими лекарственными средствами проводились только с участием взрослых)

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 воз-

действия 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).

Кетоконазол: совместное применение кетоконазола, мощного ингибитора изофермента CYP3A4, в дозе 400 мг 1 раз в день сопровождалось двукратным повышением степени воздействия мацитентана в плазме крови. Предполагаемое приблизительно трёхкратное 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.

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 (метод фармакокинетического моделирования), при этом не было установлено клинически значимое изменение степени воздействия активного метаболита мацитентана. Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении мацитентана с умеренными двойными ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 (например, флуконазол и амиодарон) (см. раздел «Особые указания»). 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 «Особые указания»).

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 назначении мацитентана в дозе 10 мг 1 раз в день. В свою очередь, силденафил, являющийся субстратом изофермента CYP3A4, не оказывал влияния на фармакокинетику мацитентана, но вызывал снижение степени воздействия активного метаболита мацитентана на 15%. Данные изменения не имеют клинической значимости. Более того, эффективность и безопасность мацитентана в лечении ЛАГ при совместном применении с силденафилом были подтверждены в рамках плацебо-контролируемого исследования.

Циклоспорин А: совместное применение с циклоспорином А (ингибитором изофермента

СУР3А4 и транспортного полипептида органических анионов) в дозе 100 мг 2 раза в день не оказывало влияния на концентрации мацитентана и его активного метаболита в крови в клинически значимой степени.

Гормональные контрацептивы: 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).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Лечение мацитентаном у женщин детородного возраста, следует начинать только после подтверждения отсутствия беременности, после проведения консультаций по вопросам контрацепции и при применении надежного метода контрацепции. Женщинам не следует беременеть в течение 1 месяца после прекращения лечения мацитентаном. Во время лечения мацитентаном рекомендуется ежемесячно проводить тесты на беременность в целях раннего выявления беременности.

Беременность

Данные о применении мацитентана во время беременности отсутствуют. Мацитентан при всех тестируемых дозах проявлял тератогенность у кроликов и у крыс. У обоих видов отмечались сердечно-сосудистые пороки и аномалии сращения челюстных дуг. В исследованиях на животных была продемонстрирована репродуктивная токсичность. Потенциальный риск у человека пока неизвестен. Применение мацитентана противопоказано во время беременности и у женщин детородного возраста, которые не используют надежный метод контрацепции.

Лактация

У крыс во время лактации происходит экскреция мацитентана и его метаболитов с грудным молоком. Не установлено, проникает ли мацитентан в грудное молоко женщин. Нельзя исключить риск для ребенка, которого кормят грудью. Мацитентан противопоказан во время грудного вскармливания.

Фертильность

Развитие тестикулярной тубулярной атрофии было отмечено у самцов животных после применения мацитентана. Значимость результатов этих доклинических исследований для человека не установлена, но риск нарушения сперматогенеза исключить нельзя.

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

Мацитентан оказывает незначительное влияние на способность к управлению транспортным средством или работе с механизмами. Исследования влияния препарата на способность к управлению автотранспортом и работе с механизмами не проводились. Тем не менее, пациенты, у которых мацитентан вызывает такие побочные явления как головная боль и/или, артериальная гипотензия, должны быть проинформированы о необходимости воздерживаться от выполнения работ, требующих быстроты психомоторных реакций (в том числе от вождения автомобиля).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто сообщались следующие нежелательные реакции (НР): назофарингит (14%), головная боль (13.6%) и анемия (13.2%). Большинство данных реакций были лёгкой или умеренной интенсивности.

Безопасность мацитентана была оценена в долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании, в котором приняли участие 742 пациентов с симптоматической ЛАГ. Средняя продолжительность лечения составила 103.9 недели для пациентов, получавших мацитентан в дозе 10 мг, и 85.3 недели для пациентов, получавших плацебо.

Нежелательные реакции, полученные в результате основного клинического исследования, представлены в таблице ниже.

Табличное резюме нежелательных реакций

Категории частоты возникновения определялись по следующему принципу: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$), очень редкие ($< 1/10\ 000$), неизвестной частоты (нельзя определить на основании доступных данных).

Классы систем органов	Частота	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	Очень часто	Назофарингит
	Очень часто	Бронхит
	Часто	Фарингит
	Часто	Гриппоподобный синдром
	Часто	Инфекция мочевыводящих путей
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Анемия, снижение гемоглобина ⁵
	Часто	Лейкопения ⁶
	Часто	Тромбоцитопения ⁷
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Повышение активности aminотрансфераз ⁴
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Реакции гиперчувствительности (например, ангионевротический отек, зуд, сыпь) ¹
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Артериальная гипотензия ²
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Заложенность носа ¹

Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень часто	Отек, задержка жидкости ³
---	-------------	--------------------------------------

¹ Данные, получены из объединенных плацебо-контролируемых исследований

Описание отдельных нежелательных реакций

² Артериальная гипотензия была связана с применением АРЭ-1, включая мацитентан. В долгосрочном двойном «слепом» исследовании у пациентов с ЛАГ артериальная гипотензия имела место у 7% пациентов, получавших мацитентан, и у 4.4% - в группе плацебо. Это соответствует 3.5 случаям на 100 пациенто-лет при применении мацитентана в дозе 10 мг в сравнении с 2.7 случаев на 100 пациенто-лет при приеме плацебо.

³ Отеки/задержка жидкости были связаны с применением АРЭ, включая мацитентан. 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 2 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 в лабораторных показателях

⁴ *Печеночные аминотрансферазы:* частота повышения активности «печёночных» аминотрансфераз (АЛТ/АСТ) > 3 раз по сравнению с ВГН составила 3.4% у пациентов с ЛАГ, принимавших мацитентан в дозе 10 мг, и у 4.5% - в группе плацебо в двойном «слепом» исследовании у пациентов с ЛАГ. Повышение активности > 5 раз по сравнению с ВГН наблюдалось у 2.5% пациентов, принимавших мацитентан в дозе 10 мг, и у 2% - в группе плацебо.

⁵ *Гемоглобин:* в двойном «слепом» исследовании у пациентов с ЛАГ применение мацитентана в дозе 10 мг сопровождалось снижением гемоглобина по сравнению с плацебо, в среднем, на 1 г/дл. Снижение гемоглобина по отношению к исходному уровню до уровня ниже 10 г/дл наблюдалось у 8.7% пациентов, принимавших мацитентан в дозе 10 мг, и у 3.4% пациентов - в группе плацебо.

⁶ *Лейкоциты:* в двойном «слепом» исследовании у пациентов с ЛАГ, получавших мацитентан в дозе 10 мг, наблюдалось снижение содержания лейкоцитов от исходных значений, в среднем, на $0.7 \times 10^9/\text{л}$, в сравнении с отсутствием изменений у пациентов, получавших плацебо.

⁷ *Тромбоциты:* в двойном «слепом» исследовании у пациентов с ЛАГ, получавших мацитентан в дозе 10 мг, отмечалось снижение содержания тромбоцитов, в среднем, на $17 \times 10^9/\text{л}$, в сравнении со снижением в среднем на $11 \times 10^9/\text{л}$ у пациентов, получавших плацебо.

Применение у детей

Безопасность и эффективность мацитентана у лиц моложе 18 лет пока не установлены.

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.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Российская Федерация, 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»:

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

4.9. Передозировка

У здоровых добровольцев мацитентан применялся в виде однократной дозы до 600 мг. При этом наблюдались такие нежелательные реакции, как головная боль, тошнота и рвота. При передозировке показана соответствующая поддерживающая терапия. Принимая во внимание высокую степень связывания мацитентана с белками плазмы крови, применение диализа будет малоэффективно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: C02KX04

Механизм действия

Мацигентан является антагонистом рецепторов к эндотелину-1 (ЕТ), способным связываться с рецепторами эндотелина типов А и В (ЕТА и ЕТВ). Эндотелин является медиатором различных эффектов, включая вазоконстрикцию, индукцию фиброза, клеточную пролиферацию, гипертрофию и воспаление. Мацигентан обладает высокой афинностью и продолжительно блокирует рецепторы к эндотелину-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 «слепо», многоцентровом, плацебо-контролируемом, с оценкой клинических событий, в параллельных группах, исследовании 3 фазы (АС-055-302/SERAPHIN), 742 пациента с симптоматической ЛАГ с целью оценки долгосрочного эффекта в отношении частоты осложнений или летальности были рандомизированы в 3 группы (плацебо [250 пациентов]; мацитентан 3 мг [250 пациентов] и мацитентан 10 мг [242 пациента] один раз в день).

На исходном уровне большинство включенных в исследование пациентов (64%) получали стабильную дозу специфического препарата для лечения ЛАГ: пероральные ингибиторы фосфодиэстеразы (61%) и/или ингаляционные/пероральные простаноиды (6%).

Первичной конечной точкой исследования было время появления первого случая заболеваемости или смертности, за период до окончания двойного «слепого» лечения. К таким случаям относились смерть, атриальная септостомия, трансплантация легкого или начало внутривенного (в/в) или подкожного (п/к) введения простаноидов, или иное ухудшение течения

ЛАГ. Под «другим ухудшением» в течении ЛАГ подразумевалось наличие всех 3 из следующих элементов: стойкое снижение расстояния, проходимого за 6 минут (6MWD), по меньшей мере на 15% от исходного; усугубление симптомов ЛАГ (ухудшение ФК по классификации ВОЗ или недостаточность правых отделов сердца) и необходимость добавления нового препарата для лечения ЛАГ. Все случаи были подтверждены независимым экспертным комитетом, ослепленным по типу лечения.

Наблюдение за статусом жизни пациентов продолжалось до завершения исследования (ЗИ). ЗИ устанавливалось после того, как было достигнуто предварительно определенное количество событий, соответствовавших основному критерию эффективности. За период от завершения лечения (ЗЛ) до ЗИ пациенты могли получать мацитентан в открытом режиме в дозе 10 мг или альтернативный препарат для лечения ЛАГ. В целом медиана длительности двойного слепого лечения составляла 115 недель (максимум до 188 недель применения мацитентана).

Средний возраст всех пациентов составил 46 лет (от 12 до 85 лет, в том числе 20 пациентов до 18 лет, 706 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет и 16 пациентов в возрасте 75 лет и старше); большинство пациентов составляли лица европеоидной расы (55%), большая часть были женского пола (77%). ФК ЛАГ по классификации ВОЗ был определен как II, III и IV, соответственно, у 52%, 46% и 2% пациентов.

Наиболее частой этиологией в исследуемой популяции была идиопатическая или наследственная ЛАГ (57%), на втором месте - ЛАГ, обусловленная заболеваниями соединительной ткани (31%), ЛАГ, связанная с компенсированным простым врожденным пороком сердца (8%), и ЛАГ, ассоциированная с другими этиологическими факторами (лекарственные препараты и токсины [3%] и ВИЧ [1%]).

Лечение мацитентаном в дозе 10 мг привело к 45% снижению риска составного показателя осложнений/летальности в период до ЗЛ в сравнении с плацебо [рисунок 1 и таблица 1]. Эффект лечения устанавливался рано и имел стойкий характер.

Эффективность мацитентана в дозе 10 мг в отношении основного оценочного показателя имела стабильный характер в подгруппах, различавшихся по возрасту, полу, этническому происхождению, географическому региону, этиологии заболевания и по тому, проводилась ли в них монотерапия или терапия в комбинации с другими препаратами для лечения ЛАГ, а также в подгруппах с разными ФК по классификации ВОЗ (I/II и III/IV).

Количество случаев смерти по любой причине до ЗИ на фоне лечения мацитентаном в дозе 10 мг составило 35, в сравнении с 44 в группе плацебо.

Риск смерти, обусловленной ЛАГ, или госпитализации по поводу ЛАГ до ЗЛ у пациентов, получавших мацитентан в дозе 10 мг, снизился на 50% (ОР 0.50; 97.5% ДИ: 0.34–0.75; лог-ранговый $p < 0.0001$) (50 случаев), в сравнении с плацебо (84 случаев). Через 36 месяцев 44.6% пациентов в группе плацебо и 29.4% пациентов в группе, получавшей мацитентан в дозе 10 мг (абсолютное снижение риска = 15.2%) были госпитализированы по поводу ЛАГ или умерли от причин, связанных с ЛАГ.

Рисунок 1. Кривые Каплана-Мейера для первого случая заболеваемости - смертности в исследовании SERAPHIN

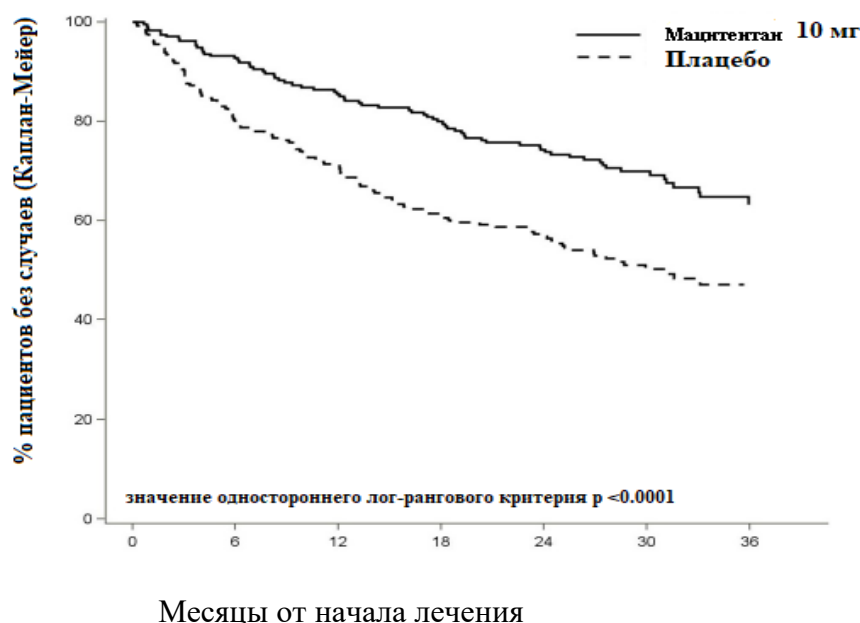


Таблица 1. Краткий обзор исходов случаев

Конечные точки и статистические данные	Пациенты с явлениями		Сравнение исследуемых препаратов: мацитентан 10 мг в сравнении с плацебо			
	Плацебо (N=250)	Мацитентан 10 мг (N=242)	Абсолютное снижение риска	Относительное снижение риска (97.5% ДИ)	HR ^a (97.5% ДИ)	Лог-ранговый критерий, значение p
Явление осложнения/ смерти ^b	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0.55 [0.39; 0.76].	<0.0001
Летальные исходы ^c p (%)	19 (7.6%)	14 (5.8%)	2%	36% (-42%; 71%)	0.64 [0.29; 1.42].	0.20
Ухудшение течения ЛАГ p (%)	93 (37.2%)	59 (24/4%)	13%	49% (27%; 65%)	0.51 [0.35; 0.73].	<0.0001
Начало введения в/в / п/к проста-ноидов p (%)	6 (2.4%)	1 (0.4%)	2%			

^a = На основании модели пропорциональных рисков Кокса

^b = % пациентов с данным случаем через 36 месяцев = $100 \times (1 - \text{критерий КМ})$

Способность переносить физическую нагрузку оценивали в качестве вторичной конечной точки. Через 6 месяцев лечения мацитентаном в дозе 10 мг отмечено увеличение 6MWD с поправкой на плацебо в среднем на 22 метра. Оценка 6MWD в соответствии с функциональным классом сопровождалась увеличением плацебо-корректированного расстояния у пациентов с ФК III/IV по классификации ВОЗ в среднем на 37 метров и у пациентов с ФК I/II по классификации ВОЗ на 12 метров. На протяжении исследования увеличение 6MWD, достигнутое за счет применения мацитентана, носило стойкий характер.

Лечение мацитентаном в дозе 10 мг в течение 6 месяцев привело к улучшению ФК по классификации ВОЗ на 74% относительно плацебо.

Мацитентан в дозе 10 мг способствовал улучшению качества жизни, оцениваемого по опроснику SF-36.

Оценка гемодинамических показателей проводилась в подгруппе пациентов (плацебо

[N=67], мацитентан 10 мг [N=57]) после 6-месячного лечения. У пациентов, получавших мацитентан 10 мг, медиана снижения легочного сосудистого сопротивления составила 36.5%, а увеличение сердечного индекса соответствовало 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 приёма 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.

Приём пищи не влияет на всасывание мацитентана, поэтому препарат можно принимать вне зависимости от времени её приёма.

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 адьфа₁-кислым гликопротеином. Мацицентан и его активный метаболит свободно распределяются в тканях, их кажущийся объём 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

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.

Почечная недостаточность

Отмечено, что концентрация мацитентана и его активного метаболита в плазме крови пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести ($КК < 30$ мл/мин) повышалась в 1,3 и 1,6 раза, соответственно. Тем не менее, это повышение расценивается как не имеющее клинической значимости.

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;
Повидон К-30;
Микрокристаллическая целлюлоза тип 102;
Полисорбат 80;
Кросповидон тип А;
Магния стеарат.

Оболочка:

Поливиниловый спирт;
Макрогол 3350;
Тальк;
Титана диоксид (E171).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 28 таблеток в банку полимерную из полиэтилена высокой плотности (HDPE) для лекарственных средств с завинчивающейся крышкой. Допускается использование крышки с контролем первого вскрытия и с защитой от вскрытия детьми.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем и карточкой для пациентов в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, или работы с ним

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

АО «Ланцет»

Юридический адрес: 109147, город Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Таганский, улица Воронцовская, дом 35Б, корпус 3, помещение 1/Ц

Фактический адрес: 109147, г. Москва, ул. Воронцовская, д. 35Б, корп. 3

Телефон: +7 (495) 646-56-65, +7 (495) 646-56-66

E-mail: PV@lancetpharm.ru; info@lancetpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

АО «Ланцет»

109147, г. Москва, ул. Воронцовская, д. 35Б, корп. 3

Телефон: +7 (495) 646-56-65, +7 (495) 646-56-66

E-mail: PV@lancetpharm.ru; info@lancetpharm.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003126)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата МАЦИТЕНТАН ЛАНЦЕТ 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