

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Мацитентан

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 007149-300621

СОГ ЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Мацитентан

Международное непатентованное наименование: мацитентан

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Действующее вещество: мацитентан 10 мг

Вспомогательные вещества: маннитол 26,26 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) 28,35 мг, повидон К-29/32 2,1 мг, кросповидон 2,8 мг, полисорбат 80 (твин 80) 0,14 мг, магния стеарат 0,35 мг.

Пленочная оболочка: сухая смесь пленочной оболочки (Опадрай АМВ⁴ белый (ОУ-В-28920) производства Колоркон Эйша Пвт. Лимитед, Индия): 2,80 мг: поливиниловый спирт частично гидролизированный 1,275 мг, титана диоксид 0,896 мг, тальк 0,560 мг, лецитин соевый 0,056 мг, камедь ксантановая 0,013 мг.

Описание:

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

Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство - эндотелиновых рецепторов антагонист

Код АТХ: С02КХ04

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Мацитентан является антагонистом рецепторов к эндотелину-1 (ЕТ), способным связываться с рецепторами эндотелина типов А и В (ЕТ_А и ЕТ_В). Эндотелин является медиатором различных эффектов, включая вазоконстрикцию, индукцию фиброза, клеточную пролиферацию, гипертрофию и воспаление. Мацитентан обладает высокой афинностью и продолжительно блокирует рецепторы к эндотелину-1 гладкомышечных клеток лёгочных артерий. Это предотвращает эндотелин-опосредованную активацию системы вторичных мессенджеров, действие которых приводит к вазоконстрикции и пролиферации гладкомышечных клеток.

Эффективность

Эффективность у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ)

В рандомизированном, двойном слепом, многоцентровом, плацебо-контролируемом, с оценкой клинических событий, в параллельных группах, исследовании 3 фазы (АС-055-302/SERAPHIN), 742 пациента с симптоматической ЛАГ были рандомизированы в 3 группы (плацебо [250 пациентов]; мацитентан 3 мг [250 пациентов] и мацитентан 10 мг [242 пациента] один раз в день). Функциональный класс (ФК) ЛАГ по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) был определен как II, III и IV, соответственно, у 52 %, 46 % и 2 % пациентов. Средний возраст пациентов составлял 46 лет (диапазон 12-85 лет). 20 пациентов были в возрасте от 12 до 18 лет.

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

Риск развития первичной комбинированной конечной точки (заболеваемость и смертность, связанные с ЛАГ) к моменту завершения терапии снизился на 45 % на фоне лечения препаратом Мацитентан по сравнению с плацебо. Клинический эффект отмечался на ранних сроках лечения, был продолжительным и не зависел от возраста, пола, расы, страны проживания, этиологии заболевания, вида сопутствующего лечения, а также выраженности симптомов ЛАГ (I/II или III/IV ФК по классификации ВОЗ).

К моменту завершения терапии у пациентов, получавших мацитентан, риск смертельного исхода или число случаев госпитализации, связанной с ухудшением течения ЛАГ, снизились на 50 % по сравнению с группой плацебо.

Толерантность к физической нагрузке оценивали как вторичную конечную точку. Через 6 месяцев лечения мацитентаном в дозе 10 мг отмечено увеличение средней дистанции (СД) на 22 метра по результатам теста с 6-минутной ходьбой (97,5 % ДИ: 3 - 41; $p = 0,0078$). При оценке динамики СД в зависимости от функционального класса ЛАГ установлено, что через 6 месяцев лечения мацитентаном СД увеличилась на 37 метров у пациентов с ЛАГ III/IV ФК (97,5 % ДИ: 5 - 69) и на 12 метров - у пациентов с ЛАГ I/II ФК (97,5 % ДИ: 8 - 33), по сравнению с плацебо. Прирост СД на фоне приёма мацитентана продолжался в течение всего исследования.

Также отмечено, что лечение препаратом мацитентан 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 препаратом мацитентан легочное сосудистое сопротивление снизилось, в среднем, на 36,5 %, а сердечный индекс повысился на 0,58 л/мин/м², в

сравнении с плацебо.

Фармакокинетика

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.

Всасывание

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.

Приём пищи не влияет на всасывание мацитентана, поэтому его можно принимать вне зависимости от времени 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 α 1-кислым гликопротеином. Мацицентан и его активный метаболит свободно распределяются в тканях, их кажущийся объем распределения составляет 50 л и 40 л, соответственно.

Метаболизм

Метаболизм мацитентана в основном осуществляется путем окислительного депропилирования сульфамидной группы, при участии изоферментов цитохрома P450 CYP3A4 (99%) и, в меньшей степени, изоферментов CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19, и завершается образованием активного метаболита. Активный метаболит мацитентана циркулирует в плазме крови и может оказывать фармакологическое действие, сходное с действием мацитентана. Как мацитентан, так и его активный метаболит, в клинически значимых концентрациях не оказывают выраженного ингибирующего или индуцирующего действия на изоферменты цитохрома P450; они, также, не являются ингибиторами транспортных систем печени и почек, включая транспортные белки органических анионно-транспортных полипептидов (OATP1B1 и OATP1B3). Несмотря на

то, что мацитентан и его активный метаболит не являются субстратами OATP1B1 и OATP1B3, они проникают в клетки печени путем пассивной диффузии. Как мацитентан, так и его активный метаболит, в клинически значимых концентрациях не являются ингибиторами выводящих печеночного или почечного транспортёров, включая белок, ассоциированный с лекарственной мультирезистентностью (P-gp, MDR-1) и белками-переносчиками семейства MATE (MATE1 и MATE2-K). Мацитентан не является субстратом P-gp/MDR-1. В клинически значимых концентрациях мацитентан и его активный метаболит не взаимодействуют с белками - переносчиками солей желчных кислот печени, в том числе, с экспортной помпой солей желчных кислот (BSEP) и натрий-таурохолатным полипептидным ко-транспортёром (NTCP).

Выведение

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.

Нарушение функции почек

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

Нарушение функции печени

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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

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

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к мацитентану и/или любому из компонентов препарата;
- Редко встречающаяся врождённая непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, или повышенная чувствительность к белку сои (препарат содержит лактозу и 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 Чайлда-Пью), как в случае диагностированного цирроза печени, так и без него;
- Исходное повышение активности «печеночных» трансаминаз - аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН);
- Почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин), в том числе, и при необходимости диализа (нет клинических данных);
- Возраст до 18 лет (ограниченный опыт клинического применения).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- Анемия тяжелой степени перед началом лечения препаратом Мацитентан;
- У пациентов с ЛАГ I ФК по классификации ВОЗ (недостаточно клинических данных);
- У пациентов старше 75 лет (ограниченный опыт применения);
- Нарушение функции печени умеренной степени (7 - 9 баллов по шкале Чайлда-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).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Применение у женщин детородного возраста/Контрацепция у мужчин и женщин

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

Во время терапии препаратом рекомендуется ежемесячно проводить тест на беременность.

Беременность

Данные по применению препарата мацитентан во время беременности отсутствуют. В доклинических исследованиях установлена репродуктивная токсичность мацитентана. Применение препарата мацитентан при беременности и у женщин с сохраненным детородным потенциалом, не пользующихся надежными методами контрацепции, противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Грудное вскармливание

Не установлено, проникает ли мацитентан в грудное молоко. При необходимости применения препарата мацитентан грудное вскармливание следует прекратить.

Влияние на сперматогенез

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

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Лечение препаратом должно проводиться врачом, имеющим опыт лечения ЛАГ.

Препарат мацитентан применяют внутрь в дозе 10 мг (1 таблетка) 1 раз в день, независимо от времени приёма пищи. Таблетка, покрытая плёночной оболочкой, не предназначена для разламывания и, в связи с этим, ее следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством воды.

Мацитентан необходимо принимать каждый день в одно и то же время. Если пациент пропустил дозу препарата мацитентан, ее 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

Пожилые пациенты: коррекция дозы не требуется у пациентов в возрасте 65 лет и старше. Однако, в связи с ограниченным опытом применения у пациентов старше 75 лет,

Мацитентан следует применять с осторожностью у данной группы пациентов (см. раздел «С осторожностью»).

Пациенты с нарушением функции почек: на основании данных фармакокинетических исследований коррекция дозы не требуется у пациентов с нарушением функции почек. Клинические данные о применении препарата мацитентан у пациентов с ЛАГ и сопутствующей почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин) отсутствуют. Мацитентан не рекомендуется применять у пациентов, находящихся на гемодиализе (см. раздел «Противопоказания»),

Пациенты с нарушением функции печени: на основании данных фармакокинетических исследований коррекция дозы не требуется у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени. Клинические данные о применении препарата мацитентан у пациентов с ЛАГ и сопутствующей печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени отсутствуют. Применение препарата Мацитентан при печеночной недостаточности тяжелой степени или при повышении активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН) противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Мацитентан у детей в возрасте до 18 лет не были установлены. Данные отсутствуют (см. раздел «Противопоказания»).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Безопасность применения препарата Мацитентан оценивали в рамках клинического исследования с участием 742 пациентов с симптоматической ЛАГ. Наиболее часто встречающимися нежелательными лекарственными 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.

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

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

Инфекционные и паразитарные заболевания

Очень часто: назофарингит, бронхит.

Часто: фарингит, гриппоподобный синдром, инфекция мочевыводящих путей.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто: анемия, снижение уровня гемоглобина⁵.

Часто: лейкопения⁶, тромбоцитопения⁷.

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: реакции гиперчувствительности (например ангионевротический отек, кожный зуд, сыпь)¹.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: артериальная гипотензия².

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: «заложенность» носа¹.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: повышение активности «печеночных» трансаминаз⁴.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень часто: периферические отеки/задержка жидкости³.

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

² Следует отметить, что появление артериальной гипотензии было связано с применением любых антагонистов рецепторов к эндотелину-1, включая мацитентан. У пациентов с ЛАГ случаи артериальной гипотензии наблюдались у 7,0 % пациентов, получавших Мацитентан, и у 4,4 % - в группе плацебо.

³ Из других НР, связанных с приемом антагонистов рецепторов к эндотелину-1, включая мацитентан, отмечают периферические отеки/задержку жидкости. В долгосрочном двойном слепом исследовании у пациентов с ЛАГ частота периферических отеков как НР в группе мацитентана 10 мг и группе плацебо была определена в 21,9% и 20,5% случаях, соответственно. В двойном слепом исследовании у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом периферические отеки как НР зарегистрированы в группе мацитентана и плацебо у 11,8% и 6,8% пациентов, соответственно. В двух двойных слепых исследованиях у пациентов с дигитальными язвами, ассоциированными с системным склерозом, частота НР в виде периферических отеков определялась в 13,4-16,1 %% случаев в группе мацитентана 10 мг и в 6,2-4,5 %% случаев в группе плацебо.

Отклонения в лабораторных показателях

⁴ «Печеночные» 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 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 препаратом Мацитентан сопровождалось снижением содержания тромбоцитов, в среднем, на 17×10^9 /л, а в группе плацебо - на 11×10^9 /л.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

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

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

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Исследования in vitro

Изоферменты цитохрома P450: CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19 участвуют в метаболизме мацитентана и формировании его метаболитов (см. раздел «Фармакокинетика»). 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 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.

Мацицентан и его активный метаболит в клинически значимых концентрациях не являются ингибиторами выводящих печеночного или почечного 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 P-gp/MDR-1.

В клинически значимых концентрациях мацитентан и его активный метаболит не взаимодействует с белками, участвующими в транспорте солей желчных кислот в печени, то есть с экспортирующей помпой желчных кислот (BSEP) и натрий-таурохолатным полипептидным ко-транспортером (NTCP).

Исследования in vivo

Мощные индукторы изофермента CYP3A4: совместное применение с рифампицином, мощным индуктором изофермента CYP3A4, в дозе 600 мг в день, приводило к снижению равновесной степени воздействия мацитентана на 79%, однако, не изменяло степень воздействия активного метаболита. Необходимо учитывать снижение эффективности препарата Мацитентан 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 «Особые указания»).

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 трехкратное увеличение степени воздействия мацитентана при совместном применении с кетоконазолом в дозе 200 мг 2 раза в день было установлено при помощи метода фармакокинетического моделирования. Необходимо принимать во внимание неточности данного моделирования. Степень воздействия активного метаболита мацитентана при этом уменьшалась на 26%. Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении мацитентана с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (см. раздел «Особые указания»).

Варфарин: совместное 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 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 оказывал влияния 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 влияния на концентрации мацитентана и его активного метаболита в крови в клинически значимой степени.

Гормональные контрацептивы: мацитентан в дозе 10 мг один раз в день не влиял на фармакокинетику пероральных контрацептивных препаратов (норэтистерона в дозе 1 мг и этинилэстрадиола в дозе 35 мкг).

Препараты-субстраты белка резистентности рака молочной железы: мацитентан в дозе 10 мг 1 раз в день не оказывает влияния на фармакокинетику препаратов, являющихся субстратами белка резистентности рака молочной железы (риоцигуат 1 мг; розувастатин 10 мг).

Дети

Исследования взаимодействия с другими лекарственными средствами проводились только с участием взрослых.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Функции печени

Повышение активности «печеночных» трансаминаз (АЛТ и АСТ) ассоциируется с ЛАГ и с применением других антагонистов рецепторов к эндотелину-1. Не следует начинать терапию препаратом мацитентан при печеночной недостаточности тяжелой степени или при исходном повышении активности «печеночных» трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с ВГН. Необходимо проводить тесты для определения активности «печеночных» ферментов до начала лечения и в период лечения препаратом мацитентан. Следует контролировать клиническое состояние пациентов для выявления признаков печеночной недостаточности и ежемесячно определять активность АЛТ и АСТ. В случае длительного необъяснимого 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 препаратом Мацитентан можно лишь у пациентов без клинических симптомов поражения печени при нормализации активности «печеночных» трансаминаз.

Гемоглобин

Как и при применении других антагонистов рецепторов к эндотелину-1, лечение препаратом Мацитентан может сопровождаться снижением гемоглобина. В плацебо-контролируемых исследованиях мацитентан-зависимое снижение гемоглобина не было прогрессирующим, показатели стабилизировались после первых 4-12 недель лечения и оставались стабильными в течение длительного лечения. Имеются сообщения о случаях анемии, при которой требовалось проведение гемотрансфузии в период лечения препаратом Мацитентан. Применение препарата не рекомендуется у пациентов с анемией тяжелой степени до начала лечения. Следует проводить определение гемоглобина до начала лечения препаратом Мацитентан и периодически - в течение лечения.

Веноокклюзионная болезнь легких

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

Совместное применение с мощными индукторами изофермента CYP3A4

При одновременном применении с мощными индукторами изофермента CYP3A4 может наблюдаться снижение эффективности мацитентана. Следует избегать совместного применения мацитентана с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицином, Зверобоем продырявленным, карбамазепином, фенитоином) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Совместное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении мацитентана с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, интраконазолом, кетоконазолом, вориконазолом, кларитромицином, телитромицином, нефазодоном, ритонавиром и саксинавиром) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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 препарата Мацитентан. В связи с этим, необходимо регулярно контролировать АД и гемоглобин у таких пациентов. Опыт применения

мацитентана у пациентов на гемодиализе отсутствует, следовательно, прием препарата Мацитентан не рекомендуется у данной группы пациентов.

Пациенты старше 75 лет

В связи с ограниченным опытом применения у пациентов старше 75 лет, Мацитентан следует применять с осторожностью у данной группы пациентов.

Женщины с сохраненным детородным потенциалом

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

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЕНИЯ АВТОМОБИЛЕМ И РАБОТЫ С МЕХАНИЗМАМИ

Мацитентан может оказывать незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Исследование по оценке воздействия препарата Мацитентан 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.

ФОРМА ВЫПУСКА

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 из ПЭНД с контейнером содержащий силикагель и ватой, запаивается комбинированным материалом из фольги алюминиевой и пленки из ПЭТ, с крышкой из ПП с защитой от детей.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

НАИМЕНОВАНИЕ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ И АДРЕС ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПЛОЩАДКИ / ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ:

Айзанг Драг Ресеч Солюшнз Пвт.Лтд., Индия

Адрес: Участок № 172 и 173, Аппарел Парк Роуд, Дулапалли Вилладж, Дундигал-Гандимаисамма Мандал, Медчал-Малкхаджири Дистрикт-500 100, Теленгана, Индия

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС КОМПАНИИ ВЛАДЕЛЬЦА РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ:

«Метигринс Фарма», Латвия

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

О развитии нежелательных реакций, связанных с приемом препарата, сообщать:

+7 (495) 477-53-06; +7 (916) 557-62-74

Email: PV@expert-lc.ru

Директор

«Метигринс Фарма», Латвия

