

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Мацитентан

наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг

лекарственная форма, дозировка

Айзант Драг Ресеч Солюшнз Пвт.Лтд., Индия / ООО «АЗТ ФАРМА К.Б.», Россия

наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения изменения « » _____ 20 г.

Старая редакция	Новая редакция
<p>Фармакокинетика</p> <p>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.</p> <p>Всасывание</p> <p>После приема внутрь препарат всасывается в желудочно-кишечном тракте, а</p>	<p>Фармакокинетика</p> <p>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.</p> <p>Всасывание</p> <p>После приема внутрь препарат всасывается в желудочно-кишечном тракте, а</p>

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

Мацитентан 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. Мацитентан 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

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

Мацитентан 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. Мацитентан и его активный метаболит свободно распределяются в тканях, их кажущийся объем распределения составляет 50 л и 40 л, соответственно.

Биотрансформация

Мацитентан имеет 4 пути метаболизма. Окислительное депропилирование сульфамидной группы приводит к образованию активного метаболита. Данная реакция осуществляется системой цитохрома P450, в основном изоферментов CYP3A4 (около 99%) с небольшим участием изофермента CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19. Активный метаболит мацитентана циркулирует в плазме крови и может оказывать фармакологическое

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

действием, 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.

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

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 %,

метаболита - на 20 %, 25 % и 25 %, соответственно. Данное изменение расценивается как не имеющее клинической значимости.

<p>соответственно.</p> <p>Данное изменение расценивается как не имеющее клинической значимости.</p>	
<p>С ОСТОРОЖНОСТЬЮ</p> <ul style="list-style-type: none">• 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 Чайлд- Пью);• У пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, применением лекарств и токсинов (клинические данные ограничены);• При совместном применении с мощными ингибиторами изофермента СУР3А4 (например итраконазол, кетоконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон, ритонавир и саквинавир);• При совместном применении с мощными индукторами изофермента СУР3А4 (например рифампицин, Зверобой продырявленный, карбамазепин, фенитоин).	<p>С ОСТОРОЖНОСТЬЮ</p> <ul style="list-style-type: none">• Анемия тяжелой степени перед началом лечения препаратом Мацитентан;• 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 СУР3А4 (например итраконазол, кетоконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон, ритонавир и саквинавир);• При совместном применении с мощными индукторами изофермента СУР3А4 (например рифампицин, зверобой продырявленный, карбамазепин, фенитоин).• При совместном применении с умеренными двойными

	<p>ингибиторами изоферментов СYP3A4 и СYP2C9 (например, флуконазол и амиодарон);</p> <ul style="list-style-type: none">• При совместном применении с умеренными ингибиторами изофермента СYP3A4 (например, ципрофлоксацин, циклоспорин, дилтиазем, эритромицин, верапамил) и умеренным ингибитором изофермента СYP2C9 (например, миконазол, пиперин).
<p>ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ</p> <p><i>Беременность</i></p> <p><i>Применение у женщин детородного возраста/Контрацепция у мужчин и женщин</i></p> <p>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.</p> <p>Во время терапии препаратом рекомендуется ежемесячно проводить тест на беременность.</p> <p><i>Беременность</i></p>	<p>ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ</p> <p><i>Беременность</i></p> <p><i>Применение у женщин детородного возраста/Контрацепция у мужчин и женщин</i></p> <p>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.</p> <p>Во время терапии препаратом рекомендуется ежемесячно проводить тест на беременность.</p> <p><i>Беременность</i></p>

<p>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»).</p> <p>Грудное вскармливание</p> <p>Не установлено, проникает ли мацитентан в грудное молоко. При необходимости применения препарата мацитентан грудное вскармливание следует прекратить.</p> <p>Влияние на сперматогенез</p> <p>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.</p>	<p>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»).</p> <p>Грудное вскармливание</p> <p>Не установлено, проникает ли мацитентан в грудное молоко. При необходимости применения препарата мацитентан грудное вскармливание следует прекратить.</p> <p>Влияние на сперматогенез</p> <p>У самцов животных отмечено развитие тестикулярной атрофии после применения мацитентана. У пациентов, принимающих антагонисты рецепторов к эндотелину, наблюдалось снижение числа сперматозоидов. Мацитентан, как и другие препараты данного класса, может неблагоприятно влиять на сперматогенез.</p>
<p>СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ</p> <p>Лечение препаратом должно проводиться врачом, имеющим опыт лечения ЛАГ.</p> <p>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</p>	<p>СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ</p> <p>Лечение препаратом должно проводиться врачом, имеющим опыт лечения ЛАГ.</p> <p>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</p>

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)

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.

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,

<p>отсутствуют. Мацитентан не рекомендуется применять у пациентов, находящихся на гемодиализе (см. раздел «Противопоказания»),</p> <p>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»).</p> <p>Дети</p> <p>Безопасность и эффективность препарата Мацитентан у детей в возрасте до 18 лет не были установлены. Данные отсутствуют (см. раздел «Противопоказания»).</p>	<p>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»).</p> <p>Дети</p> <p>Безопасность и эффективность препарата Мацитентан у детей в возрасте до 18 лет не были установлены. Данные отсутствуют (см. раздел «Противопоказания»).</p>
<p>ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ</p> <p>Безопасность применения препарата Мацитентан оценивали в рамках клинического исследования с участием 742 пациентов с симптоматической ЛАГ. Наиболее часто встречающимися нежелательными лекарственными реакциями (НР) у</p>	<p>ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ</p> <p>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</p>

<p>пациентов с ЛАГ были назофарингит (14 %), головная боль (13,6 %) и анемия (13,2 %). Большинство НР были от легкой до средней степени тяжести.</p> <p>НР, связанные с применением мацитентана, представлены ниже и классифицированы согласно системе MedDRA.</p> <p>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).</p> <p>Инфекционные и паразитарные заболевания</p> <p><i>Очень часто:</i> назофарингит, бронхит.</p> <p><i>Часто:</i> фарингит, гриппоподобный синдром, инфекция мочевыводящих путей.</p> <p>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</p> <p><i>Очень часто:</i> анемия, снижение уровня гемоглобина⁵.</p> <p><i>Часто:</i> лейкопения⁶, тромбоцитопения⁷.</p> <p>Нарушения со стороны иммунной системы</p> <p><i>Нечасто:</i> реакции гиперчувствительности (например ангионевротический отек, кожный зуд, сыпь)¹.</p> <p>Нарушения со стороны нервной системы</p>	<p>назофарингит (14 %), головная боль (13,6 %) и анемия (13,2 %). Большинство НР были от легкой до средней степени тяжести. Кроме того, представлены сведения о нежелательных реакциях, выявленных в ходе пострегистрационного применения НР, связанные с применением мацитентана, представлены ниже и классифицированы согласно системе MedDRA.</p> <p>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).</p> <p>Инфекционные и паразитарные заболевания</p> <p><i>Очень часто:</i> назофарингит, бронхит.</p> <p><i>Часто:</i> фарингит, гриппоподобный синдром, инфекция мочевыводящих путей.</p> <p>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</p> <p><i>Очень часто:</i> анемия, снижение уровня гемоглобина⁵.</p> <p><i>Часто:</i> лейкопения⁶, тромбоцитопения⁷.</p> <p>Нарушения со стороны иммунной системы</p> <p><i>Нечасто:</i> реакции гиперчувствительности (например, ангионевротический отек, кожный зуд, сыпь)¹.</p> <p>Нарушения со стороны нервной системы</p> <p><i>Очень часто:</i> головная боль.</p>
--	---

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

Нарушения со стороны сосудов

Часто: артериальная гипотензия², приливы.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: «заложенность» носа¹.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: повышение активности «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. 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 антагонистов рецепторов к эндотелину-1, включая мацитентан, отмечают периферические отеки/задержку жидкости. В долгосрочном двойном слепом

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

исследованиях 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

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.

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.

Безопасность длительной терапии

Из 742 пациентов, участвовавших в регистрационном двойном слепом исследовании SERAPHIN, 550 перешли в долгосрочное исследование открытого продолжения терапии (когорты открытого продолжения терапии включала 182 пациента, продолживших прием мацитентана в дозе 10 мг, 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.

**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 экстррузии лекарственных препаратов и токсинов (MATE1 и MATE2-K). Мацитентан не является субстратом P-gp/MDR-1.

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ
ЛЕКАРСТВЕННЫМИ
ПРЕПАРАТАМИ**

Исследования in vitro

Изоферменты цитохрома P450 CYP3A4 – основной изофермент, участвующий в метаболизме мацитентана и образовании его активного метаболита, с небольшим участием изоферментов CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19 (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 экстррузии лекарственных препаратов и токсинов

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.

(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

<p>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»).</p> <p><i>Варфарин:</i> 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.</p> <p><i>Силденафил:</i> при достижении равновесного состояния экспозиция силденафила, применяемого в дозе 20 мг 3 раза в день, повысилась на 15 % при одновременном применении мацитентана в</p>	<p>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»).</p> <p><i>Флуконазол:</i> при совместном применении с флуконазолом в дозе 400 мг в день, умеренным двойным ингибитором изоферментов CYP3A4 и CYP2C9, степень воздействия мацитентана может увеличиваться примерно в 3,8 раз основании метода фармакокинетического моделирования. Однако, не было установлено клинически значимое изменение степени воздействия активного метаболита мацитентана. Неточность данного фармакокинетического моделирования должна приниматься во внимание. Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении мацитентана с умеренными двойными ингибиторами изоферментов CYP3A4 и</p>
---	--

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

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 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

железы (риоцигуат 1 мг; розувастатин 10 мг).

Дети

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

метаболита мацитентана на 15 %. Данные изменения не имеют клинической значимости. Более того, эффективность и безопасность мацитентана в лечении ЛАГ при совместном применении с силденафилом были подтверждены в рамках плацебо-контролируемого исследования.

Циклоспорин А: совместное применение с циклоспорином А в дозе 100 мг 2 раза в день, ингибитором изофермента СYP3A4 и транспортного полипептида органических анионов, не оказывало 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 «печеночных» трансаминаз, а также в случаях, когда такое повышение сопровождается повышением концентрации билирубина более чем в 2 раза по сравнению с ВГН или клиническими симптомами поражения печени (например желтуха), применение препарата необходимо прекратить. Возобновить терапию препаратом Мацитентан можно лишь у пациентов без клинических симптомов поражения печени при нормализации активности «печеночных» трансаминаз.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

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

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 (см. раздел «Противопоказания» и «Способ применения и дозы»). Необходимо проводить тесты для определения активности «печеночных» ферментов до начала 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 «печеночных» трансаминаз, а также в случаях, когда такое повышение сопровождается повышением концентрации билирубина более чем в 2 раза по сравнению с ВГН или клиническими симптомами поражения печени (например, желтуха), применение препарата необходимо прекратить. Возобновить терапию препаратом

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 приема препарата Мацитентан у пациентов с ЛАГ появляются признаки отека легких, необходимо учитывать возможность веноокклюзионного заболевания.

Совместное применение с мощными индукторами изофермента CYP3A4

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 приема препарата Мацитентан у пациентов с ЛАГ появляются признаки отека легких,

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 мл/мин < КК <50 мл/мин) и тяжелой (КК <30 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,

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»).

Совместное применение с умеренными двойными ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 и в комбинации с умеренным ингибитором изофермента CYP3A4 и умеренным ингибитором CYP2C9.

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 сохраненными детородным
потенциалом***

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

Необходимо соблюдать осторожность при
совместном применении мацитентана с
умеренными двойными ингибиторами
изоферментов CYP3A4 и CYP2C9
(например, флуконазол и амиодарон) (см.
раздел «Взаимодействие с другими
лекарственными средства»).
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
«Взаимодействие с другими
лекарственными средства»).

Нарушение функции почек

Пациенты с почечной недостаточностью
средней (30 мл/мин < КК <50 мл/мин) и
тяжелой (КК <30 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.

***Женщины с сохраненными детородным
потенциалом***

	<p>Для раннего выявления беременности во время терапии препаратом мацитентан рекомендуется ежемесячно проводить тест на беременность.</p>
<p>ФОРМА ВЫПУСКА</p> <p>По 15 таблеток в контурной ячейковой упаковке из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги.</p> <p>По 2 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.</p> <p>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.</p> <p>По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.</p>	<p>ФОРМА ВЫПУСКА</p> <p><u>На производственной площадке Айзант Драг Ресеч Солюшнз Пвт. Лтд. Индия:</u></p> <p>По 15 таблеток в контурной ячейковой упаковке из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги.</p> <p>По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.</p> <p>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.</p> <p>По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.</p> <p><u>На производственной площадке ООО «АЗТ ФАРМА К.Б.», Россия:</u> По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги печатной лакированной.</p> <p>По 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.</p>
<p>НАИМЕНОВАНИЕ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ И АДРЕС ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПЛОЩАДКИ / ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ:</p>	<p>НАИМЕНОВАНИЕ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ И АДРЕС ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПЛОЩАДКИ:</p> <p>Айзант Драг Ресеч Солюшнз Пвт.Лтд., Индия</p>

**Айзант 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

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

ООО «АЗТ ФАРМА К.Б.», Россия

Адрес: г. Москва, ул. Твардовского д. 8.

**ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ
ПРЕТЕНЗИИ:**

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.

Конт. тел.: +7 499 444 12 56.

Email: mail@reglek.ru

www.reglek.ru

Директор
«Метигринс Фарма», Латвия



Корнеев И.Н.