

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Мацитентан ПСК, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: мацитентан.

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 39,7 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки круглые, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, поверхность таблеток гладкая. На изломе цвет таблеток белый или почти белый.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Лекарственный препарат Мацитентан ПСК в виде монотерапии или в виде комбинированной терапии показан для долгосрочного лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) у взрослых пациентов с функциональным классом (ФК) II и III по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), включая идиопатическую и наследственную ЛАГ, ЛАГ, ассоциированную с заболеваниями соединительной ткани и ЛАГ, ассоциированную с компенсированным простым врожденным пороком сердца.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Мацитентан ПСК должно проводиться врачом, имеющим опыт лечения ЛАГ.

Режим дозирования

Рекомендованная доза составляет 10 мг один раз в день.

Пропуск дозы

Если пациент пропустил дозу препарата Мацитентан ПСК, её нужно принять как можно быстрее, и затем продолжить регулярный прием препарата в обычное время. Не следует принимать одновременно две таблетки препарата, чтобы восполнить пропущенную дозу.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется у пациентов в возрасте 65 лет и старше. Однако, в связи с ограниченным опытом приема пациентами старше 75 лет, препарат Мацитентан ПСК следует использовать с осторожностью у данной группы пациентов (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции печени

На основании данных фармакокинетических исследований коррекция дозы не требуется у пациентов с нарушением функции печени лёгкой, средней и тяжёлой степени. Клинические данные о приеме препарата Мацитентан ПСК пациентами с ЛАГ и сопутствующей печёночной недостаточностью средней и тяжёлой степени отсутствуют. Прием препарата Мацитентан ПСК при печёночной недостаточности тяжёлой степени или при клинически значимом повышении активности «печёночных» трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН) противопоказан (см. раздел 4.3).

Пациенты с нарушением функции почек

На основании данных фармакокинетических исследований коррекция дозы не требуется у пациентов с нарушением функции почек. Клинические данные о приеме препарата Мацитентан ПСК пациентами с ЛАГ и сопутствующей почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин) отсутствуют. Препарат Мацитентан ПСК не рекомендуется принимать пациентам, находящимся на гемодиализе (см. раздел 4.3).

Дети

Безопасность и эффективность приема мацитентана у детей в возрасте до 18 лет не были установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.

Таблетка, покрытая плёночной оболочкой, не предназначена для разламывания и, в связи с этим, ее следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством воды. Таблетки можно принимать независимо от времени приёма пищи.

Препарат Мацитентан ПСК необходимо принимать каждый день в одно и то же время.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к мацитентану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность (см. раздел 4.6);
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6);
- Прием препарата женщинами с сохранённым детородным потенциалом, не пользующихся надежными 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 - аланинаминотрансферазы (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

Следует с осторожностью принимать препарат Мацитентан ПСК:

- При анемии тяжёлой степени перед началом лечения препаратом Мацитентан ПСК;
- У пациентов с ЛАГ I ФК по классификации ВОЗ (недостаточно клинических данных);
- Нарушение функции печени умеренной степени (7 - 9 баллов по шкале Чайлда-Пью);
- У пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, прием лекарств и токсинов (клинические данные ограничены);
- При совместном использовании с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон, ритонавир и саквинавир);
- При совместном использовании с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, Зверобой продырявленный, карбамазепин, фенитоин);
- При совместном использовании с умеренными двойными ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 (например, флуконазол и амиодарон);
- При совместном использовании с умеренным ингибитором изофермента CYP3A4 (например, цiproфлоксацин, циклоспорин, дилтиазем, эритромицин, верапамил) и умеренным ингибитором изофермента CYP2C9 (например, миконазол, пиперин).

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

Пациенты с нарушением функции печени

Повышение активности «печёночных» трансаминаз (АЛТ и АСТ) ассоциировалось с ЛАГ и с применением антагонистов рецепторов к эндотелину-1. Не следует начинать терапию препаратом Мацитентан ПСК при печёночной недостаточности тяжёлой

степени или при исходном повышении активности «печёночных» трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с ВГН (см. разделы 4.2 и 4.3). Необходимо проводить тесты для определения активности «печёночных» ферментов до начала лечения препаратом Мацитентан ПСК.

Следует контролировать клиническое состояние пациентов для выявления признаков печёночной недостаточности, и рекомендовано ежемесячно определять активность АЛТ и АСТ. В случае длительного необъяснимого клинически значимого повышения активности «печёночных» трансаминаз, а также в случаях, когда такое повышение сопровождается повышением концентрации билирубина более чем в 2 раза по сравнению с ВГН или клиническими симптомами поражения печени (например, желтуха), прием препарата необходимо прекратить. Возобновить терапию препаратом Мацитентан ПСК можно лишь у пациентов без клинических симптомов поражения печени при нормализации активности «печёночных» трансаминаз.

Гемоглобин

Как и при применении других антагонистов рецепторов к эндотелину-1, лечение препаратом Мацитентан ПСК 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 ПСК и другими антагонистами рецепторов к эндотелину-1. Прием препарата Мацитентан ПСК не рекомендуется у пациентов с анемией тяжёлой степени до начала лечения. Следует проводить определение гемоглобина до начала лечения препаратом Мацитентан ПСК и периодически – в течение лечения.

Веноокклюзионная болезнь лёгких

Имеются сообщения о случаях отёка легких при применении сосудорасширяющих средств (в основном, простациклина) у пациентов с веноокклюзионной болезнью лёгких. Следовательно, если на фоне приёма препарата Мацитентан ПСК у пациентов с ЛАГ появляются признаки отёка лёгких, 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 приема мацитентана с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например,

рифампицином, Зверобоем продырявленным, карбамазепином, фенитоином) (см. раздел 4.5).

Совместное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4

Необходимо соблюдать осторожность при совместном приеме мацитентана с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, итраконазолом, кетоконазолом, вориконазолом, кларитромицином, телитромицином, нефазодоном, ритонавиром и саквинавиром) (см. раздел 4.5).

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

Необходимо соблюдать осторожность при совместном приеме мацитентана с умеренными двойными ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 (например, флуконазол и амиодарон) (см. раздел 4.5).

Необходимо соблюдать осторожность при совместном приеме мацитентана с умеренным ингибитором изофермента CYP3A4 (например, ципрофлоксацин, циклоспорин, дилтиазем, эритромицин, верапамил) и умеренным ингибитором изофермента CYP2C9 (например, миконазол, пиперин) (см. раздел 4.5).

Пациенты с нарушением функции почек

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

Женщины с сохранённым детородным потенциалом

Во время терапии препаратом Мацитентан ПСК рекомендуется ежемесячно проводить тест на беременность (см. раздел 4.6).

Вспомогательные вещества

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования *in vitro*

Изофермент цитохрома P450 CYP3A4 – основной изофермент, участвующий в метаболизме мацитентана и образовании его активного метаболита, с небольшим участием изоферментов CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19 (см. раздел 5.2). Мацитентан и его активный метаболит не характеризуются клинически значимым ингибирующим или индуцирующим действием на изоферменты цитохрома P450.

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 P-gp/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*

Мощные индукторы изофермента CYP3A4

Совместный прием 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 ПСК при совместном приеме с мощными индукторами изофермента CYP3A4, такими как рифампицин. Следует избегать совместного приема мацитентана с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицином, Зверобоем продырявленным, карбамазепином, фенитоином) (см. раздел 4.4).

Кетоконазол

Совместное применение кетоконазола, мощного ингибитора изофермента CYP3A4, в дозе 400 мг 1 раз в день сопровождалось двукратным повышением степени экспозиции 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 приеме мацитентана с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (см. раздел 4.4).

Флуконазол

При совместном применении с флуконазолом в дозе 400 мг в день, умеренным двойным ингибитором изоферментов CYP3A4 и CYP2C9, степень воздействия мацитентана может увеличиться примерно в 3,8 раз на 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 приеме мацитентана с умеренными двойными ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 (например, флуконазол и амиодарон) (см. раздел 4.4).

Необходимо соблюдать осторожность при совместном приеме мацитентана с умеренным ингибитором изофермента CYP3A4 (например, ципрофлоксацин, циклоспорин, дилтиазем, эритромицин, верапамил) и умеренным ингибитором изофермента CYP2C9 (например, миконазол, пиперин) (см. раздел см. раздел 4.4).

Варфарин

Совместный многократный прием мацитентана в дозе 10 мг 1 раз в день и варфарина в дозе 25 мг, однократно, не влиял 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 приеме 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 приеме 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 приеме 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

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

Препараты-субстраты белка резистентности рака молочной железы

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

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Лечение препаратом Мацигентан ПСК женщин с сохранённым репродуктивным потенциалом следует начинать только после подтверждения отсутствия беременности. Данные по использованию препарата Мацигентан ПСК во время беременности отсутствуют. В доклинических исследованиях установлена репродуктивная токсичность мацитентана. Прием препарата Мацигентан ПСК при беременности и у женщин с сохранённым детородным потенциалом, не пользующихся надежными методами контрацепции, противопоказан (см. раздел 4.3).

Лактация

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

Фертильность

Влияние на сперматогенез

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

Контрацепция у мужчин и женщин

Врачи обязаны дать рекомендации по предупреждению беременности, а пациенткам следует использовать надёжные методы контрацепции в период лечения препаратом Мацигентан ПСК и в течение 1 месяца после его завершения.

Во время терапии препаратом рекомендуется ежемесячно проводить тест на беременность.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Мацитентан оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Исследования по оценке воздействия препарата Мацитентан ПСК на способность к управлению транспортным средством и работе с механизмами не проводились. Тем не менее, препарат Мацитентан ПСК может вызывать нежелательные эффекты (например, головную боль, артериальную гипотензию), что может оказывать отрицательное влияние на управление транспортным средством и работу с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность приема мацитентана оценивали в рамках клинического исследования SERAPHIN с участием 742 пациентов с симптоматической ЛАГ. Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями (НР) у пациентов с ЛАГ были назофарингит (14 %), головная боль (13,6 %) и анемия (13,2 %). Большинство НР были от легкой до средней степени тяжести.

Резюме нежелательных реакций

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

Для обозначения частоты НР используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$ случаев); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$) и частота не установлена (частота не может быть определена из имеющихся данных).

Инфекции и инвазии

Очень часто: назофарингит, бронхит.

Часто: фарингит, гриппоподобный синдром, инфекция мочевыводящих путей.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто: анемия, снижение гемоглобина⁵.

Часто: лейкопения⁶, тромбоцитопения⁷.

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: реакции гиперчувствительности (например, ангионевротический отёк, кожный зуд, кожная 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 «печёночных» трансаминаз⁴.

Общие нарушения и реакции в месте введения

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

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

⁵ Гемоглобин: прием мацитентана в дозе 10 мг сопровождался снижением гемоглобина по сравнению с плацебо, в среднем, на 10 г/л. Снижение гемоглобина ниже 100 г/л наблюдалось у 8,7 % пациентов, принимавших мацитентан в дозе 10 мг, и у 3,4 % пациентов - в группе плацебо.

⁶ Лейкоциты: у пациентов с ЛАГ, получавших мацитентан, наблюдалось снижение

содержания лейкоцитов от исходных значений, в среднем, на $6,7 \times 10^9/\text{л}$. В группе плацебо снижения содержания лейкоцитов не наблюдалось.

⁷ *Тромбоциты*: лечение препаратом мацитентан сопровождалось снижением содержания тромбоцитов, в среднем, на $17 \times 10^9/\text{л}$, а в группе плацебо – на $11 \times 10^9/\text{л}$.

Долгосрочная безопасность

Из 742 пациентов, участвовавших в клиническом исследовании SERAPHIN, 550 перешли в долгосрочное исследование открытого продолжения терапии (когорта открытого продолжения терапии включала 182 пациента, продолживших прием мацитентана в дозе 10 мг, и 368 пациентов, получавших плацебо или мацитентан в дозе 3 мг и перешедших на мацитентан в дозе 10 мг). По данным долгосрочного наблюдения за этими 550 пациентами с медианой длительности лечения 3,3 года и максимальной длительностью 10,9 года профиль безопасности соответствовал описанному выше для фазы двойной слепой терапии исследования SERAPHIN.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом или медицинской сестрой. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29

Факс: + 375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: <http://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских

изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства
здравоохранения Республики Казахстан

010000, район Байконур, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве

Здравоохранения Кыргызской Республики

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: +996 (312) 21-92-86

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт: <http://www.pharm.kg>

Республика Армения

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика
Э. Габриеляна»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/4

Телефон: +374 (10) 23-16-82; +374 (10) 23-08-96; +374 (60) 83-00-73

Горячая линия отдела мониторинга безопасности лекарств: +374 (10) 20 05 05, +374
(96) 22 05 05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт: <http://www.pharm.am>

4.9 Передозировка

Симптомы

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

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: C02KX04

Механизм действия

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

В рандомизированном, двойном слепом, многоцентровом, плацебо-контролируемом, с оценкой клинических событий, в параллельных группах, исследовании 3 фазы (AC-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 (прогрессирование заболевания/смерть) к моменту завершения терапии снизился на 45 % на фоне лечения мацитентаном по сравнению с плацебо. Клинический эффект отмечался на ранних сроках лечения, был продолжительным и не зависел от возраста, пола, расы, страны проживания, этиологии заболевания, 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 мацитентаном в дозе 10 мг в течение 6 месяцев сопровождалось улучшением ФК ЛАГ в 74 % случаев и повышением качества жизни пациентов (по результатам оценки опросника SF-36), по сравнению с плацебо.

После 6 месяцев лечения мацитентаном легочное сосудистое сопротивление снизилось, в среднем, на 36,5 %, а сердечный индекс повысился на 0,58 л/мин/м², в сравнении с плацебо.

5.2 Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические параметры мацитентана и его активного метаболита изучали, в основном, у здоровых добровольцев. Концентрация мацитентана в плазме крови у пациентов с ЛАГ была в 1,2 раза выше, чем у здоровых добровольцев. Концентрация в плазме крови активного метаболита, который приблизительно в 5 раз менее активен, чем мацитентан, была приблизительно в 1,3 раза выше у пациентов с ЛАГ, чем у здоровых добровольцев. На фармакокинетику мацитентана у пациентов с ЛАГ не влияла тяжесть заболевания. После повторного применения фармакокинетические параметры мацитентана изменялись пропорционально в дозах до 30 мг включительно.

Абсорбция

После 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

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 объём 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 изоферментом CYP3A4 (около 99 %) с небольшим участием изоферментов CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19. Активный метаболит мацитентана циркулирует в плазме крови и может оказывать фармакологическое действие, сходное с действием мацитентана. Другие пути метаболизма не вносят вклад в фармакологическое действие. Для этих путей метаболизма изофермент CYP2C9 играет основную роль с небольшим участием изоферментов CYP2C8, CYP2C19 и CYP3A4.

Элиминация

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

Особые группы пациентов

Возраст, пол, этническая принадлежность

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 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.

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

Ядро таблетки:

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

Лактозы моногидрат

Кроскармеллоза натрия

Гипромеллоза Е5

Натрия стеарилфумарат

Кремния диоксид коллоидный

Пленочная оболочка:

Поливиниловый спирт, частично гидролизированный

Титана диоксид

Макрогол

Тальк

Краситель индигокармин алюминиевый лак Е132

Краситель железа оксид красный Е172

Краситель железа оксид черный Е172

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

2 года

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 или 14 таблеток в блистеры из ПВХ/ПЭ/ПВДХ/Алю или ПВХ/ПВДХ/ Алю или Алю/Алю. По 1 или 3 блистеров по 10 таблеток или по 1 или 2 блистеров по 14 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

На пачку из картона может быть нанесена этикетка контрольного вскрытия.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская область, г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: 8 (499) 400 16 99; 8 (496) 218 19 19

Электронная почта: office1@rusbiopharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПСК Фарма»

141983, Московская область, г.о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1

Телефон: 8 (800) 234 16 99

Электронная почта: pv@rusbiopharm.ru

Республика Беларусь

ООО «ФармАссистенс»

220131, г. Минск, пер. Кольцова, 4-ый, д. 51, 4 этаж, оф. 54

Телефон: +375 29 640 42 86

Электронная почта: pv@pharmassistance.by

Республика Казахстан

ТОО «Prime Asia»

050000, г. Алматы, мкр-н Нур Алатау, ул. Темирбек Кожакеев, д. 70

Телефон: +7 (702) 822 50 01

Электронная почта: primeasiallckz@gmail.com

Кыргызская Республика

ОсОО «Медсервис.KG»

720051, г. Бишкек, ул. Курманжан Датка, д. 131-133

Телефон: +996 312 36-90-39

Электронная почта: medservice.kg@mail.ru

Республика Армения

ООО «Рудиум Традинг»

г. Ереван, ул. Кочарян, д. 18/52

Телефон: +3 749 566 36 68

Электронная почта: rudiumtrading@gmail.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первой регистрации

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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