

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Максицентан, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: мацитентан.

Каждая таблетки содержит 10,00 мг мацитентана.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Максицентан, 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 должно проводиться врачом, имеющим опыт лечения ЛАГ.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза составляет 10 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки.

Пропуск дозы

Препарат Максицентан необходимо принимать каждый день в одно и то же время. Если пациент пропустил дозу препарата Максицентан, 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 4.4).

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы не требуется у пациентов с нарушением функции почек. Клинические данные о применении мацитентана у пациентов с ЛАГ и сопутствующей почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин) отсутствуют.

Мацицентан не рекомендуется применять у пациентов, находящихся на гемодиализе (см. раздел 4.3).

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы не требуется у пациентов с нарушением функции печени. Клинические данные о применении мацитентана у пациентов с ЛАГ и сопутствующей печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени отсутствуют. Применение мацитентана при печеночной недостаточности тяжелой степени или при повышении активности «печеночных» трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН) противопоказано (см. раздел 4.3).

Дети

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

Способ применения

Внутрь, 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.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к мацитентану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- 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 аспаратаминотрансферазы (АСТ) более чем в 3 раза по сравнению с ВГН;
- почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин), в том числе, и при необходимости проведения диализа (нет клинических данных);
- аллергия на арахис или сою.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Анемия тяжелой степени перед началом лечения препаратом Максикентан.
- 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, применением лекарств и токсинов (клинические данные ограничены).
- При совместном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон, ритонавир и саквинавир).
- При совместном применении с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, Зверобой продырявленный, карбамазепин, фенитоин).
- При совместном применении с умеренными двойными ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 (например, флуконазол и амиодарон).
- При совместном применении с умеренным ингибитором изофермента CYP3A4 (например, ципрофлоксацин, циклоспорин, дилтиазем, эритромицин, верапамил) и умеренным ингибитором изофермента CYP2C9 (например, миконазол, пиперин).

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

Нарушение функции печени

Повышение активности «печеночных» трансаминаз (АЛТ и АСТ) ассоциируется с ЛАГ и с применением других антагонистов рецепторов эндотелина-1. Не следует начинать терапию препаратом Максикентан при печеночной недостаточности тяжелой степени или при исходном повышении активности «печеночных» трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с ВГН (см. разделы 4.3 и 4.2). Необходимо проводить тесты для

определения активности «печеночных» ферментов до начала лечения препаратом Максидентан.

Следует контролировать клиническое состояние пациентов для выявления признаков печеночной недостаточности и рекомендовано ежемесячно определять активность АЛТ и АСТ. В случае длительного необъяснимого клинически значимого повышения активности «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 Максидентан можно лишь у пациентов без клинических симптомов поражения печени при нормализации активности «печеночных» трансаминаз.

Гемоглобин

Как и при применении других антагонистов рецепторов эндотелина-1, лечение препаратом Максидентан может сопровождаться снижением гемоглобина. В плацебо-контролируемых исследованиях снижение гемоглобина, связанное с применением мацитентана, не было прогрессирующим, показатели стабилизировались после первых 4-12 недель лечения и оставались стабильными в течение длительного лечения. При применении препарата Максидентан и других рецепторов эндотелина-1 зарегистрированы случаи анемии, при которой требовалось проведение гемотрансфузии. Применение препарата не рекомендуется у пациентов с анемией тяжелой степени до начала лечения. Концентрацию гемоглобина следует измерить до начала лечения препаратом Максидентан и далее повторять анализ в соответствии с клинической необходимостью.

Веноокклюзионная болезнь легких

Имеются сообщения о случаях отека легких при применении сосудорасширяющих средств (в основном, простаглицлина) у пациентов с веноокклюзионной болезнью легких. Следовательно, если на фоне приёма препарата Максидентан 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 мацитентата. Следует избегать совместного применения мацитентана с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицином, Зверобоем продырявленным, карбамазепином, фенитоином) (см. раздел 4.5).

Совместное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении мацитентана с мощными ингибиторами изофермента СYP3A4 (например, интраконазолом, кетоконазолом, вориконазолом, кларитромицином, телитромицином, нефазодоном, ритонавиром и саквинавиром) (см. раздел 4.5).

Совместное применение с умеренными двойными ингибиторами изоферментов СYP3A4 и СYP2C9 и в комбинации с умеренным ингибитором изофермента СYP3A4 и умеренным ингибитором изофермента СYP2C9

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении мацитентана с умеренными двойными ингибиторами изоферментов СYP3A4 и СYP2C9 (например, флуконазол и амиодарон) (см. раздел 4.5).

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении мацитентана с умеренным ингибитором изофермента СYP3A4 (например, ципрофлоксацин, циклоспорин, дилтиазем, эритромицин, верапамил) и умеренными ингибиторами изофермента СYP2C9 (например, миконазол, пиперин) (см. раздел 4.5).

Нарушение 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 применении препарата Максидентан. В связи с этим, необходимо регулярно контролировать АД и гемоглобин у таких пациентов. Опыт клинического применения мацитентана у пациентов с ЛАГ и почечной недостаточностью тяжелой степени отсутствует, поэтому при назначении терапии в данной популяции следует соблюдать осторожность. Опыт применения мацитентана у пациентов на гемодиализе отсутствует, следовательно, применение препарата Максидентан у данной группы пациентов не рекомендуется.

Женщины с сохраненным детородным потенциалом

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

Вспомогательные вещества

Препарат Максидентан содержит соевый лецитин. Пациентам с аллергией на арахис или сою не следует принимать данный лекарственный препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования *in vitro*

Изофермент цитохрома P450 – СYP3A4 – 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 характеризуется клинически значимым ингибирующим или индуцирующим действием на изоферменты цитохрома P450.

Мацицентан и его активный метаболит в клинически значимых концентрациях не являются ингибиторами транспортных систем печени и почек, в том числе полипептидов, транспортирующих органические анионы (OATP1B1 и OATP1B3). Мацицентан 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 печеночных или почечных 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). Мацицентан не является субстратом P-gp/ MDR-1.

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

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 мацицентана на 79%, однако, не изменяло степень воздействия активного метаболита. Необходимо учитывать снижение эффективности препарата Максицентан при совместном применении с мощными индукторами изофермента CYP3A4, такими как рифампицин. Следует избегать совместного применения мацицентана 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 раз в день сопровождалось двукратным повышением степени воздействия мацицентана в плазме крови. Предполагаемое приблизительно трехкратное увеличение степени воздействия мацицентана 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 мацицентана при этом уменьшалась на 26%. Необходимо соблюдать осторожность при

совместном применении мацитентана с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (см. раздел 4.4).

Флуконазол: при совместном применении с флуконазолом в дозе 400 мг в день, умеренным двойным ингибитором изоферментов CYP3A4 и CYP2C9, по данным фармакокинетического моделирования, основанного на физиологических принципах, экспозиция может увеличиться примерно в 3,8 раз. Тем не менее, клинически значимое изменение экспозиции активного метаболита мацитентана не установлено. При интерпретации этих данных необходимо учитывать неточности, присущие моделированию. Следует соблюдать осторожность при совместном применении мацитентана с умеренными двойными ингибиторами изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 (например, флуконазол и амиодарон) (см. раздел 4.4).

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

Варфарин: совместное многократное применение мацитентана в дозе 10 мг 1 раз в день и варфарина в дозе 2,5 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: равновесная экспозиция силденафила, применяемого в дозе 20 мг 3 раза в день, повысилась на 15% при одновременном применении мацитентана в дозе 10 мг 1 раз в день. В свою очередь, силденафил, являющийся субстратом изофермента CYP3A4, не оказывал влияния на фармакокинетику мацитентана, но вызывал снижение степени воздействия активного метаболита мацитентана на 15%. Данные изменения не имеют клинической значимости. Более того, эффективность и безопасность мацитентана в лечении ЛАГ при совместном применении с силденафилом были подтверждены в рамках плацебо-контролируемого исследования.

Циклоспорин А: совместное применение с циклоспорином А в дозе 100 мг 2 раза в день, ингибитором изофермента CYP3A4 и транспортного полипептида органических анионов, не оказывало влияния на экспозицию мацитентана и его активного метаболита в крови.

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 (BCRP): 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Применение у женщин детородного возраста/Контрацепция у мужчин и женщин

Лечение препаратом Максицентан 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 Максицентан и в течение 1 месяца после его завершения.

Во время терапии препаратом рекомендуется ежемесячно проводить тест на беременность.

Беременность

Данные по применению препарата Максицентан во время беременности отсутствуют. В доклинических исследованиях установлена репродуктивная токсичность мацитентана. Применение препарата Максицентан при беременности и у женщин с сохраненным детородным потенциалом, не пользующихся надежными методами контрацепции, противопоказано (см. раздел 4.3).

Лактация

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

Влияние на сперматогенез

У самцов животных отмечено развитие тестикулярной атрофии после применения мацитентана. У пациентов, принимавших антагонисты рецепторов к эндотелину, наблюдалось снижение числа сперматозоидов. Мацитентан, как и другие препараты данного класса, может неблагоприятно влиять на сперматогенез у мужчин.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность применения препарата Максидентан оценивали в рамках клинического исследования с участием 742 пациентов с симптомной ЛАГ (исследование SERAPHIN). Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями (НР) у пациентов с ЛАГ были назофарингит (14,0 %), головная боль (13,6 %) и анемия (13,2 %). Большинство НР были от легкой до средней степени тяжести.

Резюме нежелательных реакций

Кроме того, представлены сведения о нежелательных реакциях, выявленных в ходе пострегистрационного применения НР, связанные с применением мацитентана, представлены ниже и классифицированы согласно системе MedDRA.

Для обозначения частоты НР используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$ случаев), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), 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 гемоглобина⁵

Часто: лейкопения⁶, тромбоцитопения⁷

Нарушения со стороны иммунной системы

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

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль

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 «печёночных» 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 рецептора эндотелина-1, включая мацитентан. В долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с ЛАГ случаи артериальной гипотензии наблюдались у 7,0 % пациентов, получавших Максицентан, и у 4,4 % - в группе плацебо.

³ Из других НР, связанных с приёмом антагонистов рецептора эндотелина-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 составила в 21,9 % и 20,5 % 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 кончиков пальцев на фоне системной склеродермии частота НР в виде периферических отёков составила в 13,4 - 16,1 % в группе мацитентана 10 мг и в 6,2-4,5 % в группе плацебо.

Отклонение лабораторных показателей

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*: 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 мацитентаном 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, продолжавших 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 лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (499) 578-06-70, +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9 Передозировка

Симптомы

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

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антигипертензивные средства; другие антигипертензивные средства; антигипертензивные средства для лечения легочной 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.

Фармакодинамические эффекты

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.

Клиническая эффективность и безопасность

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 ЛАГ по классификации ВОЗ был определен как II, III и IV, соответственно, у 52 %, 46 % и 2 % пациентов. Средний возраст пациентов составлял 46 лет (диапазон 12-85 лет). 20 пациентов были в возрасте от 12 до 18 лет.

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

Дети

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические параметры мацитентана и его активного метаболита изучали, в основном, у здоровых добровольцев. Концентрация мацитентана в плазме крови у пациентов с ЛАГ была в 1,2 раза выше, чем у здоровых добровольцев. Концентрация в плазме крови активного метаболита, который приблизительно в 5 раз менее активен, чем

мацитентан, была приблизительно в 1,3 раза выше у пациентов с ЛАГ, чем у здоровых добровольцев. На фармакокинетику мацитентана у пациентов с ЛАГ не влияла тяжесть заболевания. После повторного применения фармакокинетические параметры мацитентана изменялись пропорционально в дозах до 30 мг включительно.

Абсорбция

После приема внутрь препарат всасывается в желудочно-кишечном тракте, а максимальная концентрация мацитентана в плазме крови достигается приблизительно через 8 ч. Снижение концентрации мацитентана и его активного метаболита в плазме крови происходит медленно - период полувыведения мацитентана и его активного метаболита составляет 16 ч и 48 ч, соответственно.

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

Биотрансформация

Мацицентан имеет 4 пути метаболизма. Окислительное депропилирование сульфамидной группы приводит к образованию активного метаболита. Данная реакция осуществляется системой цитохрома P450, в основном изоферментом CYP3A4 (около 99 %) с небольшим участием изоферментов CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19. Активный метаболит мацитентана циркулирует в плазме крови и может оказывать фармакологическое действие, сходное с действием мацитентана. Другие пути метаболизма не вносят вклад в фармакологическое действие. Для этих путей метаболизма изофермент CYP2C9 играет основную роль с небольшим участием изоферментов CYP2C8, CYP2C19 и CYP3A4.

Элиминация

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

Особые группы пациентов

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

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.

Пациенты с нарушением 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Микрокристаллическая целлюлоза (тип 101),

Повидон к-29/32

Кросповидон,

Полисорбат 80 (твин 80),

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Поливиниловый спирт частично гидролизованный

Титана диоксид

Тальк

Лецитин соевый

Ксантовая камедь

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки и специальное оборудование для использования, введения или имплантации

По 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку из поливинилхлоридной пленки и фольги алюминиевой.

По 4 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению (листочком-вкладышем) помещают в пачку картонную.

По 28 таблеток в банку полимерную с навинчивающейся крышкой и контролем первого вскрытия. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или самоклеящуюся этикетку.

По 1 банке вместе с инструкцией по медицинскому применению (листочком-вкладышем) помещают в пачку картонную.

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 установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «БАЗИС»

Адрес: 115280, г. Москва, ул. Мастеркова, дом 1 квартира 192.

Телефон: +7 495 740-60-04

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «БАЗИС»

Адрес: 115280, г. Москва, ул. Мастеркова, дом 1 квартира 192.

Телефон: +7 (499) 444-12-56

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.01.2024 № 1325
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)