

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мацитентан AccordPharma 10 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg мацитентан (macitentan).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 38,4 mg лактоза монохидрат и 0,06 mg лецитин [соя] (E322).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Бели до почти бели кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение "NL" от едната страна и необозначени от другата. Диаметърът на таблетката е приблизително 5,5 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

Мацитентан AccordPharma, като монотерапия или в комбинация, е показан за дългосрочно лечение на белодробна артериална хипертония (БАХ) при възрастни пациенти с функционален клас (ФК) II до III по СЗО (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

Мацитентан AccordPharma, като монотерапия или в комбинация, е показан за дългосрочно лечение на белодробна артериална хипертония (БАХ) при педиатрични пациенти на възраст под 18 години с телесно тегло ≥ 40 kg, с функционален клас (ФК) II до III по СЗО (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва и мониторира само от лекар с опит в лечението на БАХ.

Дозировка

Възрастни и педиатрични пациенти на възраст под 18 години с тегло най-малко 40 kg
Препоръчителната доза е 10 mg веднъж на ден. Мацитентан AccordPharma трябва да се приема всеки ден приблизително по едно и също време.

Трябва да се каже на пациента, че ако пропусне доза Мацитентан AccordPharma, трябва да я приеме възможно най-скоро и след това да приеме следващата доза в редовно определеното време. На пациента трябва да се каже да не приема две дози едновременно, ако пропусне доза.

Филмираните таблетки от 10 mg се препоръчват само при педиатрични пациенти с тегло най-малко 40 kg. За педиатрични пациенти с тегло под 40 kg трябва да се използват други продукти.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага корекция на дозата при пациенти на възраст над 65 години (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните (ФК) данни, не се налага корекция на дозата при пациенти с лека, умерено тежка или тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Въпреки това, няма клиничен опит с употреба на мацитентан при пациенти с БАХ с умерено тежка или тежка степен на чернодробно увреждане. Лечението с мацитентан не трябва да се започва при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане или клинично значимо повишение на чернодробните аминотрансфери (повече от 3 пъти над горната граница на нормата ($>3 \times \text{ULN}$); вж. точки 4.3 и 4.4).

Бъбречно увреждане

Въз основа на ФК данните, не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане. Няма клиничен опит с употреба на мацитентан при пациенти с БАХ с тежка степен на бъбречно увреждане. Не е препоръчителна употребата на мацитентан при пациенти на диализа (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Дозировката и ефикасността на мацитентан при деца под 2-годишна възраст не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки относно дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Филмираните таблетки не се чупят и трябва да се гълтат цели, с вода. Може да се приемат със или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, соя или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Бременност (вж. точка 4.6).
- Жени с детероден потенциал, които не използват надеждна контрацепция (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Кърмене (вж. точка 4.6).
- Пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (със или без цироза) (вж. точка 4.2).
- Изходни стойности на чернодробните аминотрансфери (аспартат аминотрансфераза (АСАТ) и/или аланин аминотрансфераза (АЛАТ) $>3 \times \text{ULN}$) (вж. точки 4.2 и 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Съотношението полза/риск на мацитентан не е установено при пациенти с функционален статус клас I по СЗО на белодробна артериална хипертония.

Чернодробна функция

Повишени стойности на чернодробните трансаминази (АСАТ, АЛАТ) са били свързвани с БАХ и с антагонисти на ендотелиновите рецептори (ЕРА). Мацитентан не трябва да се започва при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане или повишени аминотрансфери ($>3 \times \text{ULN}$) (вж. точки 4.2 и 4.3) и не се препоръчва при пациенти с умерено тежка степен на чернодробно увреждане. Преди започване на мацитентан трябва да се направят изследвания на чернодробните ензими.

Пациентите трябва да се проследяват за признаци на чернодробно увреждане и е препоръчително ежесечно проследяване на АЛАТ и АСАТ. Ако възникнат продължителни, необясними, клинично значими повишения на аминотрансферазите, или ако повишенията са придружени с повишение на билирубина $>2 \times \text{ULN}$, или от клинични симптоми на чернодробно увреждане (напр. жълтеница), лечението с мацитентан трябва да се прекрати.

Подновяване на лечението с мацитентан може да се обмисли след връщането на нивата на чернодробни ензими до нормалния диапазон при пациенти, които не са имали клинични симптоми на чернодробно увреждане. Препоръчително е получаване на мнение на хепатолог.

Концентрация на хемоглобин

Намаляване на концентрациите на хемоглобин е било свързвано с ендотелинови рецепторни антагонисти (ЕРА), включително с мацитентан (вж. точка 4.8). В плацебо-контролирани проучвания свързаните с мацитентан понижения на концентрацията на хемоглобин не са прогресирали, стабилизиращи са след първите 4 до 12 седмици лечение и са останали стабилни по време на хронично лечение. При лечение с мацитентан и други ЕРА са съобщавани случаи на анемия, налагащи трансфузия на кръвни клетки. Започване на мацитентан не се препоръчва при пациенти с тежка анемия. Препоръчително е концентрациите на хемоглобин да се измерват преди започване на лечение и изследванията да се повтарят по време на лечението според клиничната необходимост.

Белодробна венооклузивна болест

Има съобщения за случаи на белодробен оток при използване на вазодилатори (главно простациклини) при пациенти с белодробна венооклузивна болест. Следователно, ако при прилагане на мацитентан при пациенти с БАХ възникнат симптоми на белодробен оток, трябва да се прецени вероятността за наличие на белодробна венооклузивна болест.

Употреба при жени с детероден потенциал

Лечение с мацитентан при жени с детероден потенциал трябва да се започва при потвърдена липса на бременност, дадени указания за контрацепция и използване на надеждна контрацепция (вж. точки 4.3 и 4.6). Жените не трябва да забременяват 1 месец след прекратяване приема на мацитентан. Препоръчително е ежесечното извършване на тестове за бременност по време на лечение с мацитентан, за да е възможно ранното откриване на бременност.

Съпътстваща употреба със силни индуктори на CYP3A4

В присъствие на силни индуктори на CYP3A4 може да се получи понижена ефикасност на мацитентан. Комбинацията на мацитентан със силни индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, жълт кантарион, карбамазепин и фенитоин) трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Съпътстваща употреба със силни инхибитори на CYP3A4

Необходимо е повишено внимание, когато мацитентан се прилага съпътстващо със силни инхибитори на CYP3A4 (напр. итраконазол, кетоконазол, вориконазол, кларитромицин,

телитромицин, нефазодон, ритонавир и саквинавир) (вж. точка 4.5).

Съпътстваща употреба с умерени двойни или комбинирани инхибитори на CYP3A4 и CYP2C9

Необходимо е повишено внимание при съпътстващо приложение на мацитентан с умерени двойни инхибитори на CYP3A4 и CYP2C9 (напр. флуконазол и амиодарон) (вж. точка 4.5).

Необходимо е повишено внимание и при съпътстващо приложение на мацитентан както с умерен инхибитор на CYP3A4 (напр. ципрофлоксацин, циклоспорин, дилтиазем, еритромицин, верапамил), така и с умерен инхибитор на CYP2C9 (напр. миконазол, пиперин) (вж. точка 4.5).

Бъбречно увреждане

При пациентите с бъбречно увреждане може да има по-висок риск от хипотония и анемия по време на лечение с мацитентан. По тази причина трябва да се има предвид нуждата от проследяване на кръвното налягане и хемоглобина. Няма клиничен опит с употреба на мацитентан при пациенти с БАХ с тежко бъбречно увреждане. В тази популация той трябва да се прилага с повишено внимание. Няма опит с употреба на мацитентан при пациенти на диализа, по тази причина мацитентан не се препоръчва за тази популация (вж. точки 4.2 и 5.2).

Помощни вещества с известно действие

Мацигентан AccordPharma съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Мацигентан AccordPharma съдържа лецитин [соя]. Ако даден пациент има свръхчувствителност към соя, този лекарствен продукт не трябва да се използва (вж. точка 4.3).

Други помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

In vitro проучвания

Цитохром P450 CYP3A4 е основният ензим, участващ в метаболизма на мацитентан и образуването на активния му метаболит апроцитентан, с незначителен принос на ензимите CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19 (вж. точка 5.2). Мацигентан и активният му метаболит нямат клинично значими инхибиторни или индукторни ефекти върху ензимите на цитохром P450.

Мацигентан и активният му метаболит не са инхибитори на чернодробните или бъбречните транспортери в клинично значими концентрации, включително на транспортните полипептиди на органичните аниони (OATP1B1 и OATP1B3). Мацигентан и активният му метаболит не са субстрати на OATP1B1 и OATP1B3, а навлизат в черния дроб чрез пасивна дифузия.

Мацигентан и активният му метаболит не са инхибитори на чернодробните или бъбречните ефлуксни помпи в клинично значими концентрации, включително на протеина, свързан с мултилекарствена резистентност (P-gp, MDR-1) и транспортерите за екструзия на множество лекарства и токсини (MATE1 и MATE2-K). Мацигентан не е субстрат за P-gp/MDR-1.

В клинично значими концентрации мацитентан и активният му метаболит не взаимодействат с протеини, участващи в транспортирането на чернодробните жлъчни соли, т.е. експортната помпа за жлъчни соли (BSEP) и натрий-зависимия таурохолат котранспортер (NTCP).

In vivo проучвания

Силни индуктори на CYP3A4: Съпътстващото лечение с рифампицин 600 mg на ден, мощен индуктор на CYP3A4, намалява със 79% експозицията на мацитентан в стационарно състояние, но не повлиява експозицията на активния метаболит. Трябва да се има предвид намаляване на ефикасността на мацитентан в присъствието на мощен индуктор на CYP3A4 като рифампицин. Трябва да се избягва комбинирането на мацитентан със силни индуктори на CYP3A4 (вж. точка 4.4).

Кетоконазол

В присъствие на кетоконазол 400 mg веднъж дневно, силен инхибитор на CYP3A4, експозицията на мацитентан се увеличава приблизително 2 пъти. Очакваното повишение е приблизително 3 пъти в присъствие на кетоконазол 200 mg два пъти дневно при използване на физиологично базирано фармакокинетично (PBPK) моделиране. Трябва да се има предвид несигурността на такова моделиране. Експозицията на активния метаболит на мацитентан е намалена с 26%. Необходимо е повишено внимание, когато мацитентан се използва съпътстващо със силни инхибитори на CYP3A4 (вж. точка 4.4).

Флуконазол:

При наличие на флуконазол 400 mg дневно, умерен двоен инхибитор на CYP3A4 и CYP2C9, експозицията на мацитентан може да се повиши приблизително 3,8 пъти въз основа на PBPK моделиране. Не се наблюдава обаче клинично значима промяна на експозицията на активния метаболит на мацитентан. Трябва да се има предвид несигурността на такова моделиране. Необходимо е повишено внимание при съпътстващо приложение на мацитентан с умерени двойни инхибитори на CYP3A4 и CYP2C9 (напр. флуконазол и амиодарон) (вж. точка 4.4).

Необходимо е повишено внимание и при съпътстващо приложение на мацитентан както с умерен инхибитор на CYP3A4 (напр. ципрофлоксацин, циклоспорин, дилтиазем, еритромицин, верапамил), така и с умерен инхибитор на CYP2C9 (напр. миконазол, пиперин) (вж. точка 4.4).

Варфарин

Мацигентан, когато се прилага многократно в доза от 10 mg веднъж дневно, не е показал ефект върху експозицията на S-варфарин (субстрат на CYP2C9) или R-варфарин (субстрат на CYP3A4) след единична доза от 25 mg варфарин. Фармакодинамичният ефект на варфарин върху международно нормализирано съотношение (INR) не се повлиява от мацитентан. Фармакокинетиката на мацитентан и активния му метаболит не се повлияват от варфарин.

Силденафил

В стационарно състояние експозицията на силденафил 20 mg три пъти на ден се повишава с 15% при съпътстващо приложение на мацитентан 10 mg веднъж дневно. Силденафил, субстрат на CYP3A4, не повлиява фармакокинетиката на мацитентан, докато в експозицията на активния метаболит на мацитентан има 15% понижение. Тези промени не се считат за клинично значими. В плацебо-контролирано проучване при пациенти с БАХ са демонстрирани ефикасността и безопасността на мацитентан в комбинация със силденафил.

Циклоспорин А

Съпътстващо лечение с циклоспорин А 100 mg два пъти дневно, комбиниран инхибитор на CYP3A4 и OATP, не променя експозицията в стационарно състояние на мацитентан и активния му метаболит в клинично значима степен.

Хормонални контрацептиви

Мацигентан 10 mg веднъж дневно не влияе върху фармакокинетиката на перорален контрацептив (норетистерон 1 mg и етинилестрадиол 35 µg).

Лекарствени продукти, субстрати на протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP)

Мацигентан 10 mg веднъж дневно не повлиява фармакокинетиката на субстратите на BCRP (риоцигуат 1 mg; розувастатин 10 mg).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Употреба при жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Лечение с мацитентан трябва да бъде започвано при жени с детероден потенциал само при потвърдена липса на бременност, дадени указания за контрацепция и използване на надеждна контрацепция (вж. точки 4.3 и 4.4). Жените не трябва да забременяват 1 месец след прекратяване приема на мацитентан. Препоръчително е ежемесечното извършване на тестове за бременност по време на лечение с мацитентан, за да е възможно ранното откриване на бременност.

Бременност

Липсват данни от употребата на мацитентан при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора все още не е известен. Мацитентан е противопоказан по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват надеждна контрацепция (вж. точка 4.3).

Кърмене

Не е известно дали мацитентан се екскретира в кърмата. При плъхове мацитентан и метаболитите му се екскретират в млякото в период на лактация (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмачетата. Мацитентан е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет при мъжете

Наблюдавано е развитие на атрофия на каналчетата на тестисите при мъжки животни след третиране с мацитентан (вж. точка 5.3). Наблюдавано е намаляване на броя на сперматозоидите при пациенти, приемащи ERA. Както другите ERA, мацитентан може да има неблагоприятен ефект върху сперматогенезата при мъже.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Мацигентан повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Възможно е обаче да настъпят нежелани реакции (като главоболие, хипотония), които може да повлияят на способността на пациента да шофира или да работи с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции в проучването SERAPHIN са назофарингит (14%), главоболие (13,6%) и анемия (13,2%, вж. точка 4.4).

Списък на нежеланите реакции в таблична форма

Безопасността на мацитентан е оценявана в дългосрочно плацебо-контролирано проучване при 742 възрастни и пациенти в юношеска възраст със симптоматична БАХ (проучване SERAPHIN). Средната продължителност на лечението е била 103,9 седмици в групата с прием на мацитентан 10 mg, и 85,3 седмици в групата с прием на плацебо. Нежеланите реакции,

свързани с мацитентан, получени от това клинично проучване, са представени в табличен вид по-долу. Нежеланите реакции от постмаркетинговия опит също са включени.

Честотата се дефинира по следния начин: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Много чести	Назофарингит
	Много чести	Бронхит
	Чести	Фарингит
	Чести	Грип
	Чести	Инфекция на пикочните пътища
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Анемия, понижаване на хемоглобина ⁵
	Чести	Левкопения ⁶
	Чести	Тромбоцитопения ⁷
Нарушения на имунната система	Нечести	Реакции на свръхчувствителност (напр., ангиоедем, пруритус, обрив) ¹
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
Съдови нарушения	Чести	Хипотония ² , зачервяване
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Назална конгестия ¹
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Повишаване на аминотрансферазите ⁴
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Засилено маточно кървене ⁸
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток, задържане на течности ³

¹ Данните са получени от сборни плацебо-контролирани проучвания.

⁸ Включва ПТ силно менструално кървене, абнормно маточно кървене, интерменструално кървене, маточен/вагинален кръвоизлив, полименорея и нередовна менструация. Честотата се основава на експозицията при жените.

Описание на избрани нежелани реакции

² Хипотонията се свързва с употребата на ERA, включително мацитентан. В SERAPHIN, дългосрочно двойнослепо проучване при пациенти с БАХ, за хипотония е съобщено съответно при 7,0% и 4,4% от пациентите в групите на мацитентан 10 mg и плацебо. Това съответства на 3,5 събития/100 пациентогодини на мацитентан 10 mg, в сравнение с 2,7 събития/100 пациентогодини на плацебо.

³ Оток/задържане на течности са били свързвани с употребата на ERA, включително мацитентан. В SERAPHIN, дългосрочно двойнослепо проучване при пациенти с БАХ честотата на неблагоприятните събития с оток в групите на лечение с мацитентан 10 mg и плацебо са били съответно 21,9% и 20,5%. В двойнослепо проучване при възрастни пациенти с идиопатична белодробна фиброза, честотата на нежелани събития с периферен оток в групите на лечение с мацитентан и плацебо е била съответно 11,8% и 6,8%. В две двойнослепи клинични проучвания при възрастни пациенти с язви по пръстите, свързани със системна склероза, честотата на нежеланите събития с периферен оток е била в диапазона от 13,4% до

16,1% в групите на мацитентан 10 mg и от 6,2% до 4,5% в групите на плацебо.

Лабораторни отклонения

⁴ Чернодробни аминотрансфери

Честотата на повишаване на аминотрансферазите (АЛАТ/АСАТ) $>3 \times \text{ULN}$ е 3,4% при мацитентан 10 mg и 4,5% при плацебо в SERAPHIN, двойнослепо проучване при пациенти с БАХ. Повишения $>5 \times \text{ULN}$ са възникнали при 2,5% от пациентите на мацитентан 10 mg, спрямо 2% от пациентите на плацебо.

⁵ Хемоглобин

В SERAPHIN, двойнослепо проучване при пациенти с БАХ мацитентан 10 mg е свързан със средно понижаване на хемоглобина спрямо плацебо с 1 g/dl. Понижение на концентрацията на хемоглобина от изходно ниво до под 10 g/dl е съобщено при 8,7% от пациентите на лечение с мацитентан 10 mg и при 3,4% от тези на плацебо.

⁶ Бели кръвни клетки

В SERAPHIN, двойнослепо проучване при пациенти с БАХ, мацитентан 10 mg е свързан с понижаване на средния брой на левкоцитите от изходно ниво с $0,7 \times 10^9/\text{l}$, спрямо липса на промяна при пациентите с прием на плацебо.

⁷ Тромбоцити

В SERAPHIN, двойнослепо проучване при пациенти с БАХ, мацитентан 10 mg е свързан с понижаване на средния брой на тромбоцитите със $17 \times 10^9/\text{l}$, спрямо средно понижаване с $11 \times 10^9/\text{l}$ при пациентите с прием на плацебо.

Дългосрочна безопасност

От 742 пациенти, участвали в основното двойнослепо проучване SERAPHIN, 550 пациенти са включени в дългосрочно открито продължение (ОП) на проучването. (Кохортата в ОП включва 182 пациенти, продължаващи на мацитентан 10 mg, и 368 пациенти, които получават плацебо или мацитентан 3 mg и преминават към мацитентан 10 mg.)

Дългосрочното проследяване на тези 550 пациенти с медиана на експозицията 3,3 години и максимална експозиция 10,9 години показва профил на безопасност, който съответства на описания по-горе по време на двойнослепата фаза на SERAPHIN.

Педиатрична популация (на възраст ≥ 2 години до под 18 години)

Безопасността на мацитентан е оценена в TOMORROW, проучване фаза 3 при педиатрични пациенти с БАХ. Общо 72 пациенти на възраст от ≥ 2 години до под 18 години са рандомизирани и получават мацитентан. Средната възраст при включването е 10,5 години (диапазон 2,1 години до 17,9 години). Медианата на продължителността на лечението в рандомизираното проучване е 168,4 седмици (диапазон 12,9 седмици до 312,4 седмици) в рамките на мацитентан.

Като цяло, профилът на безопасност при тази педиатрична популация е в съответствие с този, наблюдаван при възрастната популация. Освен нежеланите реакции, представени в таблицата по-горе, се съобщават и следните педиатрични нежелани реакции: инфекция на горните дихателни пътища (31,9%), ринит (8,3%) и гастроентерит (11,1%).

В открито проучване фаза 3 PАН3001 с мацитентан са лекувани още 5 пациенти от японски произход (на възраст ≥ 2 години до под 18 години). Медианата на възрастта по време на

включването е 9 години (диапазон 2 години-13 години). Медианата на продължителност на лечение с мацитентан в проучването е 51,1 седмици (диапазон 50,1 седмици до 52,6 седмици). Като цяло, профилът на безопасност в тази популация пациенти съответства на наблюденията в проучването TOMORROW.

Педиатрична популация (на възраст ≥ 1 месец до под 2 години)

Още 11 пациенти на възраст от ≥ 1 месец до под 2 години са включени за получаване на мацитентан без рандомизация, 9 пациенти от откритото рамо на проучването TOMORROW и 2-ма пациенти японци от проучването PАН3001. При включването възрастовият диапазон на пациентите от проучването TOMORROW е от 1,2 години до 1,9 години, а медианата на продължителността на лечението е 37,1 седмици (диапазон 7,0 до 72,9 седмици). При включването в проучването възрастта на двамата пациенти от PАН3001 е 21 месеца и 22 месеца, а продължителността на лечение е съответно 52,7 и 51,6 седмици.

Като цяло профилът на безопасност при тази педиатрична популация съответства на този, наблюдаван при възрастната популация и педиатричната популация на възраст от ≥ 2 години до под 18 години, обаче наличните клинични данни за безопасност са много ограничени, за да се направи надеждно заключение за безопасността при педиатричната популация под 2 години.

Безопасността на мацитентан при деца на възраст под 2 години не е установена (вж. точка 4.2).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Мацигентан е прилаган като единична доза до 600 mg при здрави възрастни участници. Наблюдавани са нежеланите реакции главоболие, гадене и повръщане. В случай на предозиране трябва да се вземат стандартни поддържащи мерки, според необходимостта. Поради високата степен на свързване с протеините на мацитентан, диализата най-вероятно не би била ефективна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихипертензивни средства, антихипертензивни средства за белодробна артериална хипертония. АТС код: C02KX04.

Механизъм на действие

Ендотелин (ЕТ)-1 и неговите рецептори (ЕТ_A и ЕТ_B) медираат редица ефекти, като вазоконстрикция, фиброза, пролиферация, хипертрофия и възпаление. При заболявания като БАХ, локалната ЕТ система е с възходяща регулация и участва в хипертрофията на съдовете и в органното увреждане.

Мацигентан е перорално активен мощен антагонист на ендотелиновите рецептори, активен както спрямо ЕТ_A рецепторите, така и спрямо ЕТ_B рецепторите и приблизително 100 пъти по-селективен за ЕТ_A, в сравнение с ЕТ_B *in vitro*. Мацигентан показва висок афинитет и продължително заемане на ЕТ рецепторите в човешките белодробни артериални

гладкомускулни клетки. Това предотвратява ендотелин-медирана активация на системите на вторични месинджъри, което води до вазоконстрикция и пролиферация на гладкомускулните клетки.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасност при пациенти с белодробна артериална хипертония

Многоцентрово, двойносляпо, плацебо-контролирано, паралелно-групово, насочвано от събития, проучване фаза 3 за изходите от лечението (AC-055-302/SERAPHIN) е проведено със 742 пациенти със симптоматична БАХ, които са рандомизирани в три групи на лечение (плацебо [N=250], 3 mg [N=250] или 10 mg [N=242] мацитентан веднъж дневно), за оценяване на дългосрочния ефект върху заболяемостта или смъртността.

На изходно ниво по-голямата част от включените пациенти (64%) са лекувани с установена доза на специфична терапия за БАХ, перорални фосфодиестеразни инхибитори (61%) и/или инхалаторни/перорални простаноиди (6%).

Първичната крайна точка е времето до първо възникване на събитие на заболяемост или смъртност до края на двойносляпото лечение, дефинирано като смърт, атриална септостомия, белодробна трансплантация, започване на интравенозно (i.v.) или подкожно (s.c.) приложение на простаноиди или друго влошаване на БАХ. Друго влошаване на БАХ се дефинира като наличие и на трите компонента по-долу: трайно намаляване на разстоянието, изминато за 6 минути ходене (6MWD) с най-малко 15% от изходното ниво; влошаване на симптомите на БАХ (влошаване на ФК по СЗО или десностранна сърдечна недостатъчност); и нужда от ново лечение за БАХ. Всички събития са потвърдени от независима комисия за оценка, заслепена за разпределението по групи на лечение.

Всички пациенти са проследявани до края на проучването (end of study, EOS) за жизнен статус. EOS е било деклариран при достигане на предварително определения брой събития за първичната крайна точка. В периода между края на лечението (end of treatment, EOT) и EOS пациентите са могли да получават „открито“ мацитентан 10 mg или алтернативна терапия за БАХ. Общата медиана на продължителността на двойносляпото лечение е била 115 седмици (до максимум 188 седмици на мацитентан).

Средната възраст на всички пациенти е била 46 години (възрастов диапазон от 12 до 85 години, включително 20 пациенти под 18, 706 пациенти между 18 и 74 години и 16 пациенти на възраст 75 и повече години), като повечето пациенти са от европейската раса (55%) и от женски пол (77%). Приблизително 52%, 46% и 2% от пациентите са съответно във ФК II, III и IV по СЗО.

Най-честата етиология в популацията на проучването са идиопатична или наследствена БАХ (57%), следвани от БАХ вследствие на болести на съединителната тъкан (31%), БАХ, свързана с коригирано неусложнено вродено сърдечно заболяване (8%), и БАХ, свързана с друга етиология (лекарствени продукти и токсини [3%] и HIV [1%]).

Крайни точки за изходи от лечението

Лечението с мацитентан 10 mg е довело до 45% намаление на риска (коefficient на риск [HR] 0,55; 97,5% ДИ: 0,39 до 0,76; logrank $p < 0,0001$) за съставната крайна точка заболяемост-смъртност до EOT, в сравнение с плацебо [Фигура 1 и Таблица 1]. Ефектът от лечението се установява рано и се поддържа.

Ефикасността на мацитентан 10 mg за първичната крайна точка е подобна за подгрупите по възраст, пол, етнически произход, географски регион, етиология, монотерапия или в комбинация с друга терапия за БАХ и по ФК по СЗО (I/II и III/IV).

Фигура 1 Изчисления по метода на Kaplan-Meier за първото събитие на заболяемост-смъртност в SERAPHIN

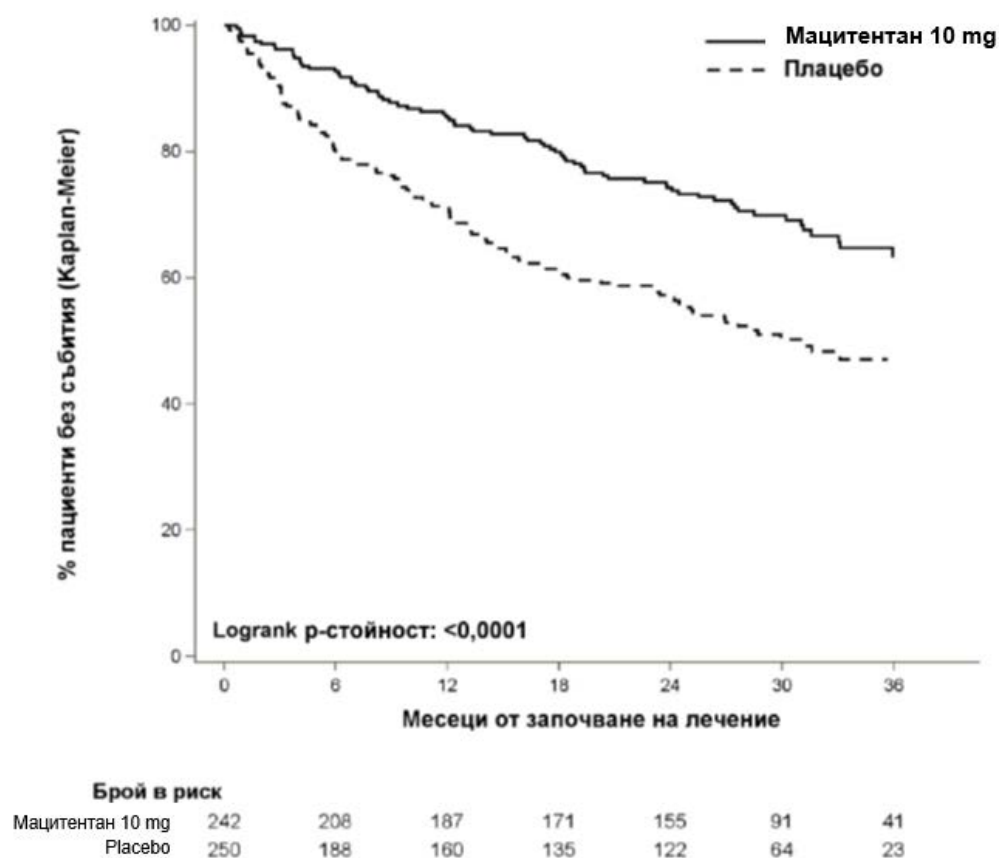


Таблица 1 Обобщение на събитията по отношение на изхода

Крайни точки и статистика	Пациенти със събития		Сравнение на лечението: Мацитентан 10 mg спрямо плацебо			
	Плацебо (N=250)	Мацитентан 10 mg (N=242)	Понижение на абсолютния риск	Понижение на относителния риск (97,5% ДИ)	HR ^a (97,5% ДИ)	Longrank p-стойност
Събитие на заболяемост-смъртност ^b	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0,55 (0,39; 0,76)	<0,0001
Смърт ^b n (%)	19 (7,6%)	14 (5,8%)	2%	36% (-42%; 71%)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Влошаване на БАХ n (%)	93 (37,2%)	59 (24,4%)	13%	49% (27%, 65%)	0,51 (0,35; 0,73)	<0,0001
Започване на i.v./s.c. приложение на простаноиди n (%)	6 (2,4%)	1 (0,4%)	2%			

^a = базиран на модел на Cox за пропорционалност на риска
^b = % пациенти със събитие след 36 месеца = $100 \times (1 - \text{изчисление по КМ})$
^c = смърт по всякаква причина до ЕОТ, независимо от предшестващо влошаване

Броят на смъртните случаи по всякаква причина до EOS при прием на мацитентан 10 mg е 35 спрямо 44 при прием на плацебо (HR 0,77; 97,5% ДИ: 0,46 до 1,28).

Рискът от смърт или хоспитализация във връзка с БАХ до EOT е намален с 50% (HR 0,50; 97,5% ДИ: 0,34 до 0,75; logrank $p < 0,0001$) при пациенти, получаващи мацитентан 10 mg (50 събития), в сравнение с плацебо (84 събития). След 36 месеца 44,6% от пациентите на плацебо и 29,4% от пациентите на мацитентан 10 mg (абсолютно понижение на риска = 15,2%) са били хоспитализирани по повод БАХ или са починали по причина, свързана с БАХ.

Крайни точки по отношение на симптоматиката

Като вторична крайна точка е оценяван капацитетът за физическо натоварване. Лечението с мацитентан 10 mg към Месец 6 води до плацебо-коригирано средно увеличение на 6MWD от 22 метра (97,5% ДИ: 3 до 41; $p = 0,0078$). Оценката на 6MWD по функционален клас е показала плацебо-коригирано средно увеличение от изходно ниво до Месец 6 при пациентите с ФК III/IV от 37 метра (97,5% ДИ: 5 до 69) и с ФК I/II от 12 метра (97,5% ДИ: -8 до 33). Постигнатото увеличение на 6MWD с мацитентан е поддържано за цялата продължителност на проучването.

Лечението с мацитентан 10 mg към Месец 6 е довело до със 74% по-висок шанс за подобрене на ФК по СЗО спрямо плацебо (коефициент на риск 1,74; 97,5% ДИ: 1,10 до 2,74; $p = 0,0063$).

Мацигентан 10 mg е подобрил качеството на живот, оценено по въпросника SF-36.

Крайни точки по отношение на хемодинамиката

Хемодинамичните показатели са оценявани в подгрупа пациенти (плацебо [N = 67], мацитентан 10 mg [N = 57]) след 6 месеца лечение. Пациентите на лечение с мацитентан 10 mg са постигнали медиана на намаление на белодробното съдово съпротивление с 36,5% (97,5% ДИ: 21,7 до 49,2%) и повишение на сърдечния индекс 0,58 l/min/m² (97,5% ДИ: 0,28 до 0,93 l/min/m²) в сравнение с плацебо.

Дългосрочни данни при БАХ

При дългосрочното проследяване на 242 пациенти, лекувани с мацитентан 10 mg в двойнослепата фаза (ДС) на проучването SERAPHIN, 182 от които продължават с мацитентан в откритото продължение (ОП) на проучването (SERAPHIN ОП) (кохорта ДС/ОП), оценките по Kaplan-Meier на преживяемостта след 1, 2, 5, 7 и 9 години са съответно 95%, 89%, 73%, 63% и 53%. Медианата на времето на проследяване е 5,9 години.

Педиатрична популация

Предвид сходството на заболяването при децата и възрастните, ефикасността при педиатричната популация се основава главно на екстраполация въз основа на експозиция, съответстваща на диапазона на ефикасните дози за възрастни, както и на подкрепящите данни за ефикасност и безопасност от проучването TOMORROW фаза 3, описано по-долу.

Проведено е многоцентрово, открито, рандомизирано проучване фаза 3 с открит период на продължение с едно рамо (TOMORROW) за оценка на фармакокинетиката, ефикасността и безопасността на мацитентан при педиатрични пациенти със симптоматична БАХ.

Първичната крайна точка е охарактеризирането на фармакокинетиката (вж. точка 5.2).

Основната вторична комбинирана крайна точка е времето до първата потвърдена от Комисията по клинични събития (Clinical Events Committee, SEC) прогресия на заболяването, настъпила между рандомизацията и посещението в края на основния период (end of the core period, EOCP),

определена като смърт (по всякаква причина), или атриална септостомия или анастомоза на Potts, регистрацията в списъка за белодробна трансплантация, хоспитализация поради влошаване на БАХ или клинично влошаване на БАХ. Клиничното влошаване на БАХ се дефинира като необходимост от или започване на нова специфична за БАХ терапия, интравенозни диуретици или непрекъсната употреба на кислород И най-малко 1 от следните: влошаване на ФК по СЗО, нова поява на синкоп или влошаване на състоянието, нова поява или влошаване на поне 2 симптома на БАХ или нова поява или влошаване на признаци на десностранна сърдечна недостатъчност, които не се повлияват от перорални диуретици.

Другите вторични крайни точки включват времето до първата потвърдена от СЕС хоспитализация поради БАХ, времето до потвърдената от СЕС смърт поради БАХ и двете в периода между рандомизацията и КОП, времето до смърт по всякаква причина между рандомизацията и КОП, промяната на ФК по СЗО и данните за N-терминалния прохормон на мозъчния натриуретичен пептид (NT proBNP).

Педиатрична популация (на възраст ≥ 2 години до под 18 години)

Общо 148 пациенти на възраст от ≥ 2 години до <18 години са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават или мацитентан, или стандартни грижи (SoC). SoC включват неспецифично за БАХ лечение и/или до 2 лекарства, специфични за БАХ (включително друг ERA), с изключение на мацитентан и интравенозни/подкожни простаноиди. Средната възраст е 9,8 години (диапазон от 2,1 години до 17,9 години), като 35 (23,6%) са на възраст от ≥ 2 до <6 години, 61 (41,2%) са на възраст от ≥ 6 до <12 години и 52 (35,1%) са на възраст от ≥ 12 до <18 години. По-голямата част от пациентите са от европейската раса (51,4%) и са от женски пол (59,5%). Пациентите са с ФК I по СЗО (25,0%), ФК II (56,1%) или ФК III (18,9%).

Идиопатичната БАХ е най-честата етиология при изследваната популация (48,0%), следвана от БАХ, постоперативно свързана с вродено сърдечно заболяване (28,4%), БАХ със съпътстващо вродено сърдечно заболяване (17,6%), наследствена БАХ (4,1%) и БАХ, свързана със заболяване на съединителната тъкан (2,0%). Съпътстващите вродени сърдечни заболявания включват само обикновено малки случайни дефекти като претрикуспидални, посттрикуспидални шънтове, дефект на предсърдната преграда, дефект на камерната преграда, отворен дуктус артериозус, като нито един от тях не се счита за причина за степента на БАХ.

Средната продължителност на лечението в рандомизираното проучване е 183,4 седмици в рамото на мацитентан и 130,6 седмици в рамото на SoC.

По-малко събития по отношение на основната вторична крайна точка - потвърдена от СЕС прогресия на заболяването - са наблюдавани в рамото на мацитентан (21 събития/73 пациенти, 29%) в сравнение с рамото на SoC (24 събития/75 пациенти, 32%), като абсолютното намаление на риска е 3%. Коефициентът на риск е 0,828 (95% ДИ 0,460; 1,492; двустранна стратифицирана р стойност = 0,567). Числената тенденция към полза се дължи главно на клиничното влошаване на БАХ.

Други вторични анализи за ефикасност

И в двете групи се наблюдават еднакъв брой събития на първа потвърдена хоспитализация по повод на БАХ (мацитентан 11 спрямо SoC 11; коригиран HR=0,912, 95% ДИ= [0,393; 2,118]). По отношение на времето до потвърдената от СЕС смърт, дължаща се на БАХ, и смъртта по всякаква причина в рамото на мацитентан са наблюдавани общо 7 смъртни случая (6 от които се дължат на БАХ според СЕС) в сравнение с 6 смъртни случая (4 от които се дължат на БАХ според СЕС) в рамото на SoC.

В рамото на мацитентан е отчетен числено по-висок процент пациенти с ФК I или II по СЗО на Седмица 12 в сравнение с рамото на SoC (88,7% в рамото на мацитентан спрямо 81,7% в рамото на SoC) и на Седмица 24 (90,0% в рамото на мацитентан спрямо 82,5% в рамото на SoC).

Има тенденция лечението с мацитентан да намалява процента на NT-proBNP (pmol/l) от изходно ниво на Седмица 12 в сравнение с рамото на SoC (средногеометрично съотношение: 0,72; 95% ДИ: 0,49 до 1,05), но резултатите не са статистически значими (двустранна р стойност 0,086). Тази незначима тенденция е по-слабо изразена на Седмица 24 (средногеометрично съотношение: 0,97; 95% ДИ: 0,66 до 1,43; двустранна р стойност 0,884).

В проучване РАН3001 с мацитентан са лекувани още 5 пациенти от японски произход (на възраст ≥ 2 години до под 18 години). РАН3001 е многоцентрово, открито проучване с едно рамо, фаза 3 при педиатрични участници от японски произход (на възраст между ≥ 3 месеца и < 15 години) с БАХ, проведено за оценка на фармакокинетиката и ефикасността на мацитентан. Медианата на възрастта по време на включването е 9 години (диапазон 2 години-13 години). Медианата на промяна на NT-proBNP в сравнение с изходното ниво е 1,81 (диапазон 0,53-3,47) на седмица 12 и 1,26 (диапазон 0,52-1,90) на седмица 24. Медианата на намаление на индекса на белодробна съдова резистентност (PVRI, pulmonary vascular resistance index) в сравнение с изходното ниво на седмица 24 е 0,21 WU m² (Wood единици на квадратен метър) (диапазон на намалението от 5 до повишение с 2,84).

Резултатите за ефикасност при пациенти на възраст от ≥ 2 години до под 18 години са сходни с тези при възрастните пациенти.

Педиатрична популация (на възраст ≥ 1 месец до под 2 години)

Още 11 пациенти на възраст от ≥ 1 месец до под 2 години са включени допълнително за получаване на мацитентан без рандомизация, 9 пациенти от откритото рамо на проучването TOMORROW и 2 пациенти японци от проучването РАН3001.

На изходно ниво 6 пациенти от проучването TOMORROW са на терапия с PDE5i. Възрастовият диапазон на пациентите при включването варира от 1,2 години до 1,9 години. Пациентите са с ФК II (4) или ФК I (5) по СЗО. Най-честата етиология е БАХ, свързана с вродени сърдечни заболявания (5 пациенти), следвана от идиопатична БАХ (4 пациенти). Първоначално прилаганата дневна доза е 2,5 mg мацитентан до навършване на 2-годишна възраст на пациентите. След средно проследяване от 37,3 седмици при нито един от пациентите не е настъпило потвърдено от СЕС събитие на прогресия на заболяването, потвърдена от СЕС хоспитализация поради БАХ, потвърдена от СЕС смърт поради БАХ или смърт по всякаква причина. NT-proBNP е намален с 42,9% (N=6) на Седмица 12, с 53,2% (N=5) на Седмица 24 и с 26,1% (N=6) на Седмица 36.

На изходно ниво 1 пациент японец от проучването РАН3001 е на терапия с PDE5i. И двамата пациенти японци са от мъжки пол, а възрастта им при включването в проучването е 21 месеца и 22 месеца. Водещата етиология при двамата пациенти е постоперативна БАХ. Първоначално прилаганата дневна доза е 2,5 mg мацитентан до навършване на 2-годишна възраст на пациентите. На Седмица 24 се наблюдава намаляване на изходните нива на NT proBNP на 3,894 pmol/l и 16,402 pmol/l. Намалението на PVRI в сравнение с изходното ниво на седмица 24 е 2,64 WU m² при 1-я пациент. При втория пациент намалението на PVRI в сравнение с изходното ниво е установено на седмица 39 и е 5,39 WU m². Дватама пациенти остават стабилни в Рапана ФК до седмица 52, като поддържат класификацията на изходно ниво съответно ФК II и ФК I.

В тази възрастова група не се установява съответствие на експозицията с тази при възрастните пациенти (вж. точки 4.2 и 5.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на мацитентан и активния му метаболит са документирани основно при здрави възрастни доброволци. Експозицията на мацитентан при пациенти с БАХ е приблизително 1,2 пъти по-голяма, отколкото при здрави лица. Експозицията на активния

метаболит при пациенти, който е приблизително 5 пъти по-малко мощен от мацитентан, е приблизително 1,3 пъти по-голяма, отколкото при здрави лица. Фармакокинетиката на мацитентан при пациенти с БАХ не се повлиява от тежестта на заболяването.

След многократно приложение фармакокинетиката на мацитентан е пропорционална на дозата до 30 mg, включително.

Абсорбция

Максимални плазмени концентрации на мацитентан се постигат около 8-9 часа след приложение на филмираните и диспергиращите се таблетки. След това плазмените концентрации на мацитентан и активния му метаболит постепенно намаляват, съответно с елиминационен полуживот от приблизително 16 часа и 48 часа.

При здрави лица експозицията на мацитентан и активния му метаболит не се променя в присъствие на храна и следователно мацитентан може да се приема със или без храна.

Разпределение

Мацигентан и активният му метаболит апроцитентан се свързват в голяма степен с плазмените протеини (>99%), главно с албумин, и в по-малка степен с алфа1-киселия гликопротеин. Мацигентан и активният му метаболит апроцитентан имат добро разпределение в тъканите, както се вижда от обема на разпределение (V_{ss}/F), който е приблизително 50 l и 40 l съответно за мацитентан и апроцитентан.

Биотрансформация

Мацигентан има четири основни метаболитни пътища. Оксидативното депропилиране на сулфамида води до получаване на фармакологично активен метаболит апроцитентан. Реакцията зависи от системата на цитохром P450, основно CYP3A4 (приблизително 99%) с малък принос от CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19. Активният метаболит циркулира в човешката плазма и може да допринесе за фармакологичния ефект. Други метаболитни пътища водят до получаване на продукти без фармакологична активност. За тези пътища CYP2C9 играе съществена роля с незначителен принос на CYP2C8, CYP2C19 и CYP3A4.

Елиминиране

Мацигентан се екскретира само след екстензивен метаболизъм. Основният път на екскреция е чрез урината, отговарящ за около 50% от дозата.

Сравнение между филмираните таблетки и диспергиращите се таблетки

Установена е биоеквивалентност на 10 mg мацитентан между филмираната таблетка и 4 x 2,5 mg диспергиращи се таблетки в проучване при 28 здрави участници.

Специални популации

Няма клинично значим ефект на възрастта, пола или етническия произход върху фармакокинетиката на мацитентан и активния му метаболит.

Бъбречно увреждане

Експозицията на мацитентан и активния му метаболит се увеличава съответно 1,3- и 1,6-кратно при възрастни пациенти с тежко бъбречно увреждане. Това увеличение не се приема за клинично значимо (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане

Експозицията на мацитентан се намалява съответно с 21%, 34% и 6%, а на активния метаболит – с 20%, 25% и 25% при възрастни участници с лека, умерена или тежка степен на чернодробно увреждане. Това намаление не се приема за клинично значимо (вж. точки 4.2 и 4.4).

Педиатрична популация (на възраст ≥ 1 месец до под 18 години)

Фармакокинетиката на мацитентан и неговия активен метаболит апроцитентан е охарактеризирана при 52 педиатрични пациенти на възраст ≥ 2 години и при 11 пациенти на възраст от ≥ 1 месец до под 2 години. Те включват 5 и 2 пациенти от японски произход в съответните възрастови категории от проучване РАН3001.

Схемите на прилагане на мацитентан, базирани на теглото, водят до наблюдавани/симулирани експозиции при педиатричните пациенти на възраст от 2 години до под 18 години, които са сравними с експозициите, наблюдавани при възрастните пациенти с БАХ и здрави участници, които са получавали 10 mg веднъж дневно.

Експозиции на мацитентан, сравними с тези на възрастните пациенти с БАХ, получаващи 10 mg веднъж дневно, не се постигат във възрастовата група от ≥ 1 месец до под 2 години (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

При кучета мацитентан намалява кръвното налягане при експозиции, подобни на терапевтичните експозиции при хора. Задебеляване на интимата на коронарните артерии е наблюдавано при експозиция, 17 пъти по-висока от тази при хора, след 4 до 39 седмици третиране. Поради видовоспецифичната чувствителност и границата за безопасност е прието, че тази находка няма значение за хора.

Наблюдавани са повишено тегло на черния дроб и хепатоцелуларна хипертрофия при мишки, плъхове и кучета след третиране с мацитентан. Тези промени са били в голяма степен обратими и се считат за адаптация на черния дроб към повишените метаболитни изисквания, която не е неблагоприятна.

Мацицентан индуцира минимална до лека хиперплазия на лигавиците и възпалителна инфилтрация в субмукозата на носната кухина при всички дози в проучването за канцерогенност при мишки. В 3-месечното проучване за токсичност при мишки или в проучванията при плъхове и кучета не са забелязани находки по отношение на носната кухина.

Мацицентан не е генотоксичен при стандартен набор от *in vitro* и *in vivo* тестове. Мацицентан не е фототоксичен *in vivo* след единична доза при експозиции до 24-пъти по-високи от експозицията при хора.

Проучвания за канцерогенност с продължителност 2 години не са показали канцерогенен потенциал при експозиции 18 пъти и 116 пъти по-високи от експозицията при хора, съответно при плъхове и мишки.

Дилатация на каналчетата на тестисите е наблюдавана в проучвания за хронична токсичност при мъжки плъхове и кучета с граници на безопасност съответно 11,6 и 5,8. Дилатацията на каналчетата на тестисите е напълно обратима. След 2 години третиране при плъхове е наблюдавана атрофия на каналчетата на тестисите при експозиция 4 пъти по-голяма от експозицията при хора. Хипосперматогенеза е наблюдавана в доживотното проучване за канцерогенност при плъхове и в проучванията за токсичност при многократно прилагане при кучета при експозиции, осигуряващи граници на безопасност 9,7 при плъхове и 23 при кучета.

Границите за безопасност за фертилитета са били 18 за мъжки и 44 за женски плъхове. При мишки след до 2-годишно третиране не са открити находки от страна на тестисите.

Мацитентан е тератогенен при зайци и плъхове във всички тествани дози. И при двата вида животни е имало сърдечносъдови аномалии и такива на срастването на мандибуларната дъга.

Прилагането на мацитентан при женски плъхове в късните етапи на бременността и през периода на лактация при експозиции на майката, 5 пъти по-високи от експозицията при хора, е довело до намалена преживяемост на малките и нарушение на репродуктивните способности на потомството, което е имало експозиция на мацитентан по време на късния интраутеринен живот и чрез млякото в периода на лактация.

Третирането на ювенилни плъхове от постнатален Ден 4 до Ден 114 е причинило понижено наддаване на телесно тегло, водещо до вторични ефекти върху развитието (леко забавяне на десцензуса на тестисите, обратимо намаление на дължината на дългите кости, удължен еструс). При експозиции 7 пъти по-високи от експозицията при хора са наблюдавани леко повишена пре- и постимплантационна загуба на плода, намален среден брой малки и намалено тегло на тестисите и епидидима. При експозиции 3,8 пъти по-високи от експозицията при хора са отбелязани тестикуларна тубулна атрофия и минимални ефекти върху репродуктивните показатели и морфологията на сперматозоидите.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза (E460)

Натриев нишестен гликолат

Полоксамер 188

Повидон К-30

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Поли(винилов алкохол) (E1203)

Титанов диоксид (E171)

Талк (E553b)

Лецитин [соя] (E322)

Ксантанова гума (E415)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачни блистери от PVC/PE/PVDC или прозрачни блистери от PVC/PVDC в картонени кутии, съдържащи по 15 или 30 филмирани таблетки и по 15 × 1 или 30 × 1 филмирани таблетки в перфорирани блистери с единични дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Испания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Блистер от PVC/PE/PVDC

EU/1/25/1971/001	15 таблетки
EU/1/25/1971/002	30 таблетки
EU/1/25/1971/003	15 × 1 таблетки (единична доза)
EU/1/25/1971/004	30 × 1 таблетки (единична доза)

Блистер от PVC/PVDC

EU/1/25/1971/005	15 таблетки
EU/1/25/1971/006	30 таблетки
EU/1/25/1971/007	15 × 1 таблетки (единична доза)
EU/1/25/1971/008	30 × 1 таблетки (единична доза)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 24 септември 2025

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul. Lutomska 50,
95-200, Pabianice, Полша

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Малта

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Нидерландия

Accord Healthcare Single Member S.A.,
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009, Гърция

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където Мадитентан AccordPharma е пуснат на пазара, всички пациенти, които се очаква да използват Мадитентан AccordPharma, ще получават следния обучителен материал:

- Карта на пациента.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ – опаковка с 15, 30 таблетки и 15x1, 30x1 таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мацитентан AccordPharma 10 mg филмирани таблетки
мацитентан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg мацитентан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза и соев лецитин (E322). За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

филмирана таблетка

15 филмирани таблетки

30 филмирани таблетки

15 × 1 филмирана таблетка

30 × 1 филмирана таблетка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Испания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Блистер от PVC/PE/PVDC

EU/1/25/1971/001
EU/1/25/1971/002
EU/1/25/1971/003
EU/1/25/1971/004

Блистер от PVC/PVDC

EU/1/25/1971/005
EU/1/25/1971/006
EU/1/25/1971/007
EU/1/25/1971/008

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Мацитентан AccordPharma 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

Блистери и перфорирани блистери с единични дози

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мацитентан AccordPharma 10 mg таблетки
мацитентан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Перорално приложение

КАРТА НА ПАЦИЕНТА

Карта на пациента

Тази карта съдържа важна информация за безопасност, която трябва да Ви е известна, когато се лекувате с Мацитентан AccordPharma. Носете тази карта със себе си винаги и я показвайте на всеки лекар, ангажиран в лечението Ви.

Мацигентан AccordPharma

мацитентан

Важно е незабавно да съобщите на лекаря, който Ви предписва лечението, при настъпване на бременност или на някаква нежелана реакция, която може да възникне по време на лечение с Мацитентан AccordPharma.

Център за лечение: _____

Име на предписващ лекар: _____

Телефонен номер на предписващ лекар: _____

Бременност

Мацигентан AccordPharma може да наруши развитието на плода. По тази причина не трябва да приемате Мацитентан AccordPharma, ако сте бременна, и не трябва да забременявате, докато приемате Мацитентан AccordPharma. Освен това, ако страдате от белодробна артериална хипертония, бременността може тежко да влоши симптомите на заболяването Ви.

Контрацепция

Трябва да използвате надежден метод за контрол на раждаемостта (контрацепция), докато приемате Мацитентан AccordPharma. Обсъдете всички въпроси, които може да имате, с Вашия лекар.

Трябва да направите тест за бременност преди започване на Мацитентан AccordPharma и всеки месец по време на лечение, дори ако смятате, че не сте бременна.

Подобно на другите лекарства от този клас, Мацитентан AccordPharma може да засегне черния дроб.

Вашият лекар ще направи кръвни изследвания преди да започнете лечение с Мацитентан AccordPharma и по време на лечението, за да провери дали черният Ви дроб функционира добре.

Признаците, че черният Ви дроб може да не функционира добре, включват:

- гадене
- повръщане
- треска (висока температура)
- болка в стомаха (корема)
- жълтеница (пожълтяване на кожата или бялата част на очите)
- тъмно оцветена урина
- сърбеж по кожата
- летаргия или умора (необичайна уморяемост или изтощение)
- грипозен синдром (болка в ставите и мускулите с втрисане)

Ако забележите някой от тези признаци, трябва да кажете веднага на Вашия лекар. Ако имате някакви въпроси относно лечението, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Мацитентан AccordPharma 10 mg филмирани таблетки мацитентан (macitentan)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Мацитентан AccordPharma и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Мацитентан AccordPharma
3. Как да приемате Мацитентан AccordPharma
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Мацитентан AccordPharma
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Мацитентан AccordPharma и за какво се използва

Мацитентан AccordPharma съдържа активното вещество мацитентан, което принадлежи към класа лекарства, наречени “антагонисти на ендотелиновите рецептори”.

Мацитентан AccordPharma се използва за дългосрочно лечение на белодробна артериална хипертония (БАХ):

- при възрастни с функционален клас (ФК) II до III по СЗО
- при деца под 18 години с тегло най-малко 40 kg с функционален клас (ФК) II до III по СЗО

Той може да се използва самостоятелно или с други лекарства за БАХ. БАХ представлява високо кръвно налягане в кръвоносните съдове, които пренасят кръв от сърцето към белите дробове (белодробните артерии). При хора с БАХ тези артерии стават по-тесни, така че сърцето трябва да работи по-усърдно, за да изпомпи кръвта през тях. Това кара хората да се чувстват уморени, замаяни и да усещат недостиг на въздух.

Мацитентан AccordPharma разширява белодробните артерии като така улеснява сърцето в изпомпването на кръвта през тях. Това понижава кръвното налягане, облекчава симптомите и подобрява хода на заболяването.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Мацитентан AccordPharma

Не приемайте Мацитентан AccordPharma

- ако сте алергични към мацитентан, соя или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте бременна, планирате да забременеете или бихте могла да забременеете, защото не използвате надежден метод за контрол на раждаемостта (контрацепция). Вижте точка „Бременност и кърмене.“

- ако кърмите. Вижте точка „Бременност и кърмене.“
- ако имате чернодробно заболяване или ако имате много високи нива на чернодробни ензими в кръвта. Говорете с Вашия лекар, който ще реши дали това лекарство е подходящо за Вас.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас, моля, уведомете Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Мацитентан AccordPharma.

Ще трябва да Ви се правят кръвни изследвания, определени от Вашия лекар:

Вашият лекар ще направи изследване на кръвта преди да започнете лечение с Мацитентан AccordPharma и по време на лечението, за да провери:

- дали имате анемия (намален брой червени кръвни клетки)
- дали черният Ви дроб функционира добре

Ако имате анемия (намален брой червени кръвни клетки), може да имате следните признаци:

- виене на свят
- умора/неразположение/слабост
- ускорен сърдечен ритъм, сърцебиене
- бледност

Ако забележите някой от тези признаци, **трябва да кажете на Вашия лекар.**

Признаците, че черният Ви дроб може да не функционира добре, включват:

- гадене
- повръщане
- треска
- болка в стомаха (корема)
- пожълтяване на кожата или бялата част на очите (жълтеница)
- тъмно оцветена урина
- сърбеж по кожата
- необичайна уморяемост или изтощение (летаргия или умора)
- грипоподобен синдром (болка в ставите и мускулите с втрисане)

Ако забележите някой от тези признаци, **трябва да кажете веднага на Вашия лекар.**

Ако имате проблеми с бъбреците, говорете с Вашия лекар, преди да използвате Мацитентан AccordPharma. Мацитентан може да доведе до по-голямо понижение на кръвното налягане и понижение на хемоглобина при пациенти с проблеми с бъбреците.

При пациенти с белодробна венооклузивна болест (запушване на белодробните вени), употребата на лекарства за лечение на БАХ, включително Мацитентан AccordPharma, може да доведе до белодробен оток. Ако имате признаци на белодробен оток при употребата на Мацитентан AccordPharma, като внезапно, значително увеличаване на задуха и понижен кислород в кръвта, **трябва да кажете веднага на Вашия лекар.** Вашият лекар може да направи допълнителни изследвания и ще определи каква схема на лечение е най-подходяща за Вас.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца на възраст под 2 години, тъй като ефикасността и безопасността не са установени.

Други лекарства и Мацитентан AccordPharma

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Мацигентан AccordPharma може да окаже влияние на други лекарства.

Ако приемате Мацитентан AccordPharma заедно с други лекарства, включително изброените по-долу, ефектите на Мацитентан AccordPharma или на другите лекарства могат да се променят. Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:

- рифампицин, кларитромицин, телитромицин, ципрофлоксацин, еритромицин (антибиотици, използвани за лечение на инфекции),
- фенитоин (лекарство за лечение на гърчове),
- карбамазепин (използва се за лечение на депресия и епилепсия),
- жълт кантарион (билков препарат, използван за лечение на депресия),
- ритонавир, саквинавир (използват се за лечение на ХИВ инфекция),
- нефазодон (използва се за лечение на депресия),
- кетоконазол (с изключение на шампоан), флуконазол, итраконазол, миконазол, вориконазол (лекарства, използвани при гъбични инфекции)
- амиодарон (за контролиране на сърдечния ритъм)
- циклоспорин (използван за предотвратяване на отхвърляне на орган след трансплантация)
- дилтиазем, верапамил (за лечение на високо кръвно налягане или определени проблеми със сърцето)

Мацигентан AccordPharma с храна

Ако приемате пиперин като хранителна добавка, това може да промени отговорът на организма към някои лекарствени продукти, включително Мацитентан AccordPharma. Моля, в такъв случай говорете с Вашия лекар или с фармацевт.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Мацигентан AccordPharma може да увреди неродените бебета, заченати преди, по време на или скоро след лечението.

- Ако е възможно да забременеете, използвайте надежден метод за предпазване от забременяване (контрацепция), докато приемате Мацитентан AccordPharma. Говорете с Вашия лекар за това.
- Не приемайте Мацитентан AccordPharma, ако сте бременна или планирате да забременеете.
- Ако забременеете или може да сте забременяла, докато приемате Мацитентан AccordPharma, или скоро след като сте спрели приема на Мацитентан AccordPharma (до 1 месец), незабавно посетете Вашия лекар.

Ако сте жена, която може да забременее, Вашият лекар ще Ви помоли да направите тест за бременност преди да започнете да приемате Мацитентан AccordPharma и да правите редовно такъв (веднъж месечно), докато приемате Мацитентан AccordPharma.

Не е известно дали Мацитентан AccordPharma преминава в кърмата. Не трябва да кърмите, докато приемате Мацитентан AccordPharma. Говорете с Вашия лекар за това.

Фертилитет

Ако сте мъж и приемате Мацитентан AccordPharma, възможно е това лекарство да намали броя на сперматозоидите Ви. Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси или притеснения относно това.

Шофиране и работа с машини

Мацитентан AccordPharma може да причини нежелани реакции като главоболие и ниско кръвно налягане (посочени в точка 4), а и симптомите на Вашето заболяване също могат да Ви пречат да шофирате или работите с машини.

Мацитентан AccordPharma съдържа лактоза, лецитин от соя и натрий

Мацитентан AccordPharma съдържа захар, наречена лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някакви захари, свържете се с Вашия лекар, преди да приемате това лекарство.

Мацитентан AccordPharma съдържа лецитин, получен от соя. Ако сте алергични към соя, не използвайте това лекарство (вижте точка 2 “Не приемайте Мацитентан AccordPharma”).

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Мацитентан AccordPharma

Мацитентан AccordPharma трябва да се предписва само от лекар с опит в лечението на белодробна артериална хипертония.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Възрастни и деца под 18 години с тегло най-малко 40 kg

Препоръчителната доза на Мацитентан AccordPharma е една таблетка от 10 mg веднъж дневно. Гълтайте таблетката цяла, с чаша вода. Не дъвчете и не чупете таблетката. Може да приемате Мацитентан AccordPharma със или без храна. Най-добре е да приемате таблетката по едно и също време всеки ден.

При деца с тегло под 40 kg трябва да се използват други продукти.

Ако сте приели повече от необходимата доза Мацитентан AccordPharma

Ако сте приели повече таблетки, отколкото Ви е било казано, може да имате главоболие, гадене или повръщане. Посъветвайте се с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Мацитентан AccordPharma

Ако сте пропуснали да приемете Мацитентан AccordPharma, вземете една доза веднага, щом си спомните, а след това продължете да приемате таблетките в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Мацитентан AccordPharma

Мацитентан AccordPharma е лечение, което ще трябва да продължите да приемате, за да контролирате Вашата БАХ. Не спирайте да приемате Мацитентан AccordPharma, освен ако не сте съгласували това с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нечести сериозни нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Алергични реакции (подуване около очите, лицето, устните, езика или гърлото, сърбеж и/или обрив)

Ако забележите някой от тези признаци, трябва да кажете незабавно на Вашия лекар.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Анемия (нисък брой червени кръвни клетки) или намален хемоглобин
- Главоболие
- Бронхит (възпаление на дихателните пътища)
- Назофарингит (възпаление на гърлото и носните пътища)
- Оток (подуване), особено на глезените и стъпалата

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Фарингит (възпаление на гърлото)
- Грип
- Инфекции на пикочните пътища (инфекция на пикочния мехур)
- Хипотония (ниско кръвно налягане)
- Назална конгестия (запушен нос)
- Повишени показатели при чернодробни изследвания
- Левкопения (намален брой бели кръвни клетки)
- Тромбоцитопения (намален брой на тромбоцитите)
- Зачервяване на кожата
- Засилено маточно кървене

Нежелани реакции при деца и юноши

Изброените по-горе нежелани реакции може да се наблюдават и при деца. Допълнителните нежелани реакции, които много често се наблюдават при деца, включват инфекция на горните дихателни пътища (инфекция на носа, синусите или гърлото) и гастроентерит (възпаление на стомаха и червата). Ринит (сърбеж, хрема или запушен нос) се наблюдават често при деца.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Мацитентан AccordPharma

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Мацитентан AccordPharma след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след "Годен до:" и „EXP". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Мацитентан AccordPharma

Активно вещество: Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg мацитентан.

- Други съставки: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза (E460), натриев нишестен гликолат, полуксамер 188, повидон К-30 и магнезиев стеарат.
- Покритие: поли(винилов алкохол) (E1203), титанов диоксид (E171), талк (E553b), лецитин [соя] (E322) и ксантанова гума (E415).

Как изглежда Мацитентан AccordPharma и какво съдържа опаковката

Мацицентан AccordPharma 10 mg таблетки са бели до почти бели, кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „NL“ от едната страна и необозначени от другата страна.

Мацицентан AccordPharma се доставя като 10 mg филмирани таблетки в прозрачни блистери от PVC/PE/PVDC или прозрачни блистери от PVC/PVDC в опаковки, съдържащи по 15 или 30 филмирани таблетки и по 15 × 1 или 30 × 1 филмирани таблетки в перфорирани блистери с единични дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est, 6ª Planta,
08039 Barcelona,
Испания

Производител

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomska 50,
95-200, Pabianice, Полша

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Малта

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht, Нидерландия

Accord Healthcare Single Member S.A.,
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009, Гърция

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.