

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## **1 NAZIV LIJEKA**

Macitentan AccordPharma 10 mg filmom obložene tablete

## **2 KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg macitentana.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 38,4 mg laktoze hidrata i 0,06 mg [sojinog] lecitina (E322).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3 FARMACEUTSKI OBLIK**

Filmom obložena tableta (tableta)

Bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete, s oznakom „NL“ utisnutom na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani. Promjer tablete iznosi približno 5,5 mm

## **4 KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

#### Odrasli

Macitentan AccordPharma je, kao monoterapija ili u kombinaciji, indiciran za dugotrajno liječenje odraslih bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH) klasificiranom prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) kao funkcionalna klasa II do III (vidjeti dio 5.1).

#### Pedijatrijska populacija

Macitentan AccordPharma je, kao monoterapija ili u kombinaciji, indiciran za dugotrajno liječenje pedijatrijskih bolesnika mlađih od 18 godina i tjelesne težine  $\geq 40$  kg s plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH) klasificiranom prema kriterijima SZO-a kao funkcionalna klasa II do III (vidjeti dio 5.1).

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje treba započeti i nadzirati samo liječnik s iskustvom u liječenju PAH-a.

#### Doziranje

*Odrasli i pedijatrijski bolesnici mlađi od 18 godina koji teže najmanje 40 kg*

Preporučena doza je 10 mg jednom dnevno. Macitentan AccordPharma je potrebno uzimati svaki dan približno u isto vrijeme.

Ako bolesnik propusti dozu lijeka Macitentan AccordPharma, potrebno mu je reći da je uzme što je prije moguće, a zatim da sljedeću dozu uzme prema redovitom rasporedu. Bolesniku je potrebno reći da u slučaju propuštene doze ne smije uzeti dvije doze istovremeno.

Filmom obložene tablete od 10 mg preporučuju se samo za pedijatrijske bolesnike koji teže najmanje 40 kg.

Za pedijatrijske bolesnike koji teže manje od 40 kg moraju se koristiti drugi lijekovi.

### Posebne populacije

#### *Stariji*

U bolesnika starijih od 65 godina nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Na temelju farmakokinetičkih (PK) podataka, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Međutim, nema kliničkog iskustva s upotrebom macitentana u bolesnika s PAH-om s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre. Terapija macitentanom se ne smije započinjati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ili klinički značajno povišenim jetrenim aminotransferazama (više od 3 puta od gornje granice normale ( $>3 \times \text{GGN}$ ); vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Na temelju PK podataka, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Nema kliničkog iskustva s primjenom macitentana u bolesnika s PAH-om s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Primjena macitentana se ne preporučuje u bolesnika koji su na dijalizi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Doziranje i djelotvornost macitentana u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

### Način primjene

Filmom obložene tablete nisu lomljive i treba ih progutati cijele, s vodom. Mogu se uzimati s hranom ili bez hrane.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, soju ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnoća (vidjeti dio 4.6).
- Žene reproduktivne dobi koje ne primjenjuju pouzdane kontracepcijske metode (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Dojenje (vidjeti dio 4.6).
- Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre (s cirozom ili bez nje) (vidjeti dio 4.2).
- Početne vrijednosti jetrenih aminotransferaza (aspartat-aminotransferaza (AST) i/ili alanin-aminotransferaza (ALT)  $>3 \times \text{GGN}$ ) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Omjer koristi i rizika macitentana nije ustanovljen u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom funkcionalne klase I prema SZO.

### Funkcija jetre

Povišenje jetrenih aminotransferaza (AST, ALT) povezano je s PAH-om i antagonistima receptora endotelina (engl. *endothelin receptor antagonists*, ERA). Terapiju macitentanom ne smije se započinjati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ili povišenim aminotransferazama

(>3 × GGN) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3) te se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Testove jetrenih enzima treba provesti prije početka liječenja macitentanom.

Bolesnike treba pratiti na pojave znakova oštećenja jetre, a preporučuje se i mjesečno praćenje ALT-a i AST-a. U slučaju postojanog, neobjašnjivog, klinički značajnog povišenja razina aminotransferaza ili ako je povišenje popraćeno porastom u razinama bilirubina >2 × GGN ili kliničkim simptomima oštećenja jetre (primjerice žuticom), potrebno je prekinuti liječenje macitentanom.

Nastavak liječenja macitentanom može se uzeti u obzir nakon povratka razina jetrenih enzima unutar normalnog raspona u bolesnika koji nisu iskusili kliničke simptome oštećenja jetre. Preporučuje se zatražiti savjet hepatologa.

#### Koncentracija hemoglobina

Pad koncentracija hemoglobina povezan je s antagonistima endotelinskih receptora (ERA) uključujući macitentan (vidjeti dio 4.8). U placebo kontroliranim ispitivanjima, s macitentanom povezani padovi koncentracije hemoglobina nisu bili progresivni te su se stabilizirali nakon prvih 4 do 12 tjedana liječenja i ostali su stabilni tijekom kroničnog liječenja. Slučajevi anemije koji su zahtijevali transfuziju krvnih stanica zabilježeni su s macitentanom i drugim ERA-ma. U bolesnika s teškom anemijom ne preporučuje se započinjanje liječenja macitentanom. Preporučuje se mjerenje koncentracija hemoglobina prije početka liječenja uz ponavljanje testiranja tijekom liječenja kako je klinički indicirano.

#### Plućna venookluzivna bolest

Slučajevi plućnog edema prijavljeni su kod primjene vazodilatatora (uglavnom prostaciklina) kad se koriste u bolesnika s plućnom venookluzivnom bolesti. Shodno tome, ako se pojave znakovi plućnog edema kad se macitentan primjenjuje u bolesnika s PAH-om, potrebno je uzeti u obzir mogućnost plućne venookluzivne bolesti.

#### Primjena u žena reproduktivne dobi

Liječenje macitentanom smije se započeti u žena reproduktivne dobi samo kada je potvrđeno da nisu trudne, kada su primile odgovarajući savjet o kontracepciji te primjenjuju pouzdanu metodu kontracepcije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6). Žene ne smiju zatrudnjeti tijekom mjesec dana nakon prekida liječenja macitentanom. Preporučuju se mjesečni testovi na trudnoću tijekom liječenja macitentanom kako bi se omogućilo rano otkrivanje trudnoće.

#### Istovremena primjena s jakim induktorima CYP3A4

U prisutnosti jakih induktora CYP3A4 može doći do smanjenja djelotvornosti macitentana. Kombinaciju macitentana s jakim induktorima CYP3A4 (primjerice, s rifampicinom, gospinom travom, karbamazepinom i fenitoinom) treba izbjegavati (vidjeti dio 4.5).

#### Istovremena primjena s jakim inhibitorima CYP3A4

Potreban je oprez kad se macitentan primjenjuje istovremeno s jakim inhibitorima CYP3A4 (primjerice, s itakonazolom, ketokonazolom, vorikonazolom, klaritromicinom, telitromicinom, nefazodonom, ritonaviro i sakvinavirom) (vidjeti dio 4.5).

#### Istovremena primjena s umjerenim dvojnim ili kombiniranim inhibitorima CYP3A4 i CYP2C9

Potreban je oprez kad se macitentan primjenjuje istovremeno s umjerenim dvojnim inhibitorima CYP3A4 i CYP2C9 (primjerice, s flukonazolom i amiodaronom) (vidjeti dio 4.5).

Potreban je oprez i kad se macitentan primjenjuje istovremeno i s umjerenim inhibitorom CYP3A4 (primjerice, s ciprofloksacinom, ciklosporinom, diltiazemom, eritromicinom, verapamilom) i umjerenim inhibitorom CYP2C9 (primjerice, s mikonazolom, piperinom) (vidjeti dio 4.5).

#### Oštećenje funkcije bubrega

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega mogu biti pod povećanim rizikom od hipotenzije i anemije tijekom liječenja macitentanom. Stoga treba uzeti u obzir praćenje krvnog tlaka i hemoglobina. Nema kliničkog iskustva s primjenom macitentana u bolesnika s PAH-om s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Preporučuje se oprez u ovoj populaciji. Nema iskustva s primjenom macitentana u bolesnika koji su na dijalizi pa se stoga macitentan ne preporučuje u ovoj populaciji (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Macitentan AccordPharma sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Macitentan AccordPharma sadrži [sojin] lecitin. Ako je bolesnik preosjetljiv na soju, ovaj se lijek ne smije koristiti (vidjeti dio 4.3).

#### Druge pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### In vitro ispitivanja

Enzim CYP3A4 citokroma P450 glavni je enzim koji sudjeluje u metabolizmu macitentana i nastanku njegova aktivnog metabolita aprocitentana, uz manji doprinos enzima CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19 (vidjeti dio 5.2). Macitentan i njegov aktivni metabolit nemaju klinički značajne inhibitorne ili induktivne učinke na enzime citokroma P450.

Macitentan i njegov aktivni metabolit nisu inhibitori jetrenih ili bubrežnih unosnih transportera pri kliničkim značajnim koncentracijama uključujući polipeptide za prijenos organskih aniona (OATP1B1 i OATP1B3). Macitentan i njegov aktivni metabolit nisu relevantni supstrati OATP1B1 i OATP1B3, ali ulaze u jetru pasivnom difuzijom.

Macitentan i njegov aktivni metabolit nisu inhibitori jetrenih ili bubrežnih efluksnih pumpi pri klinički relevantnim koncentracijama, uključujući protein rezistencije na više lijekova (engl. *multidrug resistance protein*; P-gp, MDR-1) i ekstruzijske transportere više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion transporters*, MATE1 i MATE2-K). Macitentan nije supstrat za P-gp/MDR-1.

Pri klinički relevantnim koncentracijama, macitentan i njegov aktivni metabolit ne stupaju u interakciju s proteinima u jetri koji su uključeni u transport žučnih soli, tj. s pumpom za izlučivanje žučnih soli (engl. *bile salt export pump*, BSEP) te o natriju ovisnim kotransportnim polipeptidima za taurokolat (engl. *sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide*, NTCP).

#### In vivo ispitivanja

*Snažni induktori CYP3A4*

Istodobna primjena rifampicina u dozi od 600 mg dnevno, snažnog induktora CYP3A4, smanjila je izloženost macitentanu u stanju dinamičke ravnoteže za 79%, ali nije utjecala na izloženost aktivnom metabolitu. Potrebno je razmotriti smanjenu djelotvornost macitentana u prisutnosti snažnog induktora CYP3A4 poput rifampicina. Kombinaciju macitentana sa snažnim induktorima CYP3A4 treba izbjegavati (vidjeti dio 4.4).

#### *Ketokonazol*

U prisutnosti ketokonazola u dozi od 400 mg jednom dnevno, snažnog inhibitora CYP3A4, izloženost macitentanu povećala se otprilike dvostruko. Predviđeno povećanje bilo je približno trostruko u prisutnosti ketokonazola u dozi od 200 mg dvaput dnevno, uz korištenje fiziološki osnovanog farmakokinetičkog (PBPK) modeliranja. Treba uzeti u obzir nepouzdanost takvog modeliranja. Izloženost aktivnom metabolitu macitentana smanjeno je za 26%. Treba postupati oprezno kod istodobne primjene macitentana sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.4).

#### *Flukonazol*

U prisutnosti flukonazola u dozi od 400 mg jednom dnevno, umjerenog dvojnog inhibitora CYP3A4 i CYP2C9, izloženost macitentanu može se na temelju PBPK modeliranja povećati približno 3,8 puta. Međutim, nije bilo klinički značajne promjene u izloženosti aktivnom metabolitu macitentana. Treba uzeti u obzir nepouzdanost takvog modeliranja. Treba postupati oprezno kod istodobne primjene macitentana s umjerenim dvojnim inhibitorima CYP3A4 i CYP2C9 (primjerice, s flukonazolom i amiodaronom) (vidjeti dio 4.4).

Potreban je oprez i kad se macitentan primjenjuje istovremeno i s umjerenim inhibitorom CYP3A4 (primjerice, s ciprofloksacinom, ciklosporinom, diltiazemom, eritromicinom, verapamilom) i umjerenim inhibitorom CYP2C9 (primjerice, s mikonazolom, piperinom) (vidjeti dio 4.4).

#### *Varfarin*

Macitentan koji se davao u višestrukim dozama od 10 mg jednom dnevno nije imao utjecaja na izloženost S-varfarinu (supstratu CYP2C9) ili R-varfarinu (supstratu CYP3A4) nakon pojedinačne doze od 25 mg varfarina. Farmakodinamički učinak varfarina na međunarodni normalizirani omjer (engl. *International Normalised Ratio*, INR) nije bio pod utjecajem macitentana. Varfarin nije utjecao na farmakokinetiku macitentana i njegovog aktivnog metabolita.

#### *Sildenafil*

U stanju dinamičke ravnoteže, izloženost sildenafilu od 20 mg tri puta dnevno povećana je za 15% tijekom istovremene primjene macitentana 10 mg jednom dnevno. Sildenafil, supstrat CYP3A4, nije utjecao na farmakokinetiku macitentana dok je redukcija u izloženosti aktivnom metabolitu od 15% bila prisutna. Te se promjene ne smatraju klinički značajnim. U placebo kontroliranom ispitivanju u bolesnika s PAH-om, dokazana je djelotvornost i sigurnost macitentana u kombinaciji sa sildefanilom.

#### *Ciklosporin A*

Istovremena primjena ciklosporina A 100 mg dva puta dnevno, kombiniranog inhibitora CYP3A4 i OATP, nije promijenila izloženost macitentanu i njegovom aktivnom metabolitu u stanju dinamičke ravnoteže do klinički relevantne mjere.

#### *Hormonski kontraceptivi*

Macitentan u dozi od 10 mg jednom dnevno nije utjecao na farmakokinetiku oralnog kontraceptiva (noretisteron 1 mg i etinilestradiol 35 µg).

#### *Lijekovi koji su supstrati proteina rezistencije karcinoma dojke (engl. breast cancer resistance protein, BCRP)*

Macitentan u dozi od 10 mg jednom dnevno nije utjecao na farmakokinetiku lijeka koji je supstrat BCRP-a (riocigvat 1 mg; rosuvastatin 10 mg).

## Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Primjena u žena reproduktivne dobi / kontracepcija kod muškaraca i žena

Liječenje macitentanom smije se započeti u žena reproduktivne dobi samo kada je potvrđeno da nisu trudne, kada su primile odgovarajući savjet o kontracepciji te primjenjuju pouzdanu metodu kontracepcije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Žene ne smiju zatrudnjeti tijekom mjesec dana nakon prekida liječenja macitentanom. Preporučuju se mjesečni testovi na trudnoću tijekom liječenja macitentanom kako bi se omogućilo rano otkrivanje trudnoće.

#### Trudnoća

Nema podataka o primjeni macitentana u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude još uvijek je nepoznat. Macitentan je kontraindiciran tijekom trudnoće i kod žena reproduktivne dobi koje ne koriste pouzdanu kontracepciju (vidjeti dio 4.3).

#### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se macitentan u majčino mlijeko u ljudi. U štakora, macitentan i njegovi metaboliti izlučuju se u mlijeko tijekom laktacije (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za dojenče. Macitentan je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

#### Plodnost muškaraca

Nakon liječenja macitentanom uočen je razvoj atrofije tubula testisa u mužjaka životinja (vidjeti dio 5.3). Smanjenja broja spermija bila su zapažena u bolesnika koji uzimaju ERA-e. Macitentan, poput drugih ERA, može imati štetan učinak na spermatogenezu u muškaraca.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Macitentan malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nisu obavljena ispitivanja učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, mogu se javiti nuspojave (npr. glavobolja, hipotenzija) koje bi mogle utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u ispitivanju SERAPHIN bile su nazofaringitis (14%), glavobolja (13,6%) i anemija (13,2%, vidjeti dio 4.4).

#### Tablični popis nuspojava

Sigurnost macitentana procijenjena je u dugoročnom placebom kontroliranom ispitivanju sa 742 odrasla i adolescentna bolesnika sa simptomatskim PAH-om (ispitivanje SERAPHIN). Srednja vrijednost trajanja liječenja iznosila je 103,9 tjedana u skupini koja je primala macitentan 10 mg i 85,3 tjedana u skupini koja je primala placebo. Nuspojave povezane s macitentanom dobivene iz ovih

kliničkih ispitivanja navedene su u tablici u nastavku. Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet su također uključene.

Učestalosti su definirane kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

| Klasifikacija organskih sustava                 | Učestalost  | Nuspojava                                                             |
|-------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Infekcije i infestacije                         | vrlo često  | nazofaringitis                                                        |
|                                                 | vrlo često  | bronhitis                                                             |
|                                                 | često       | faringitis                                                            |
|                                                 | često       | influenca                                                             |
|                                                 | često       | infekcija mokraćnog sustava                                           |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava               | vrlo često  | anemija, snižene vrijednosti hemoglobina <sup>5</sup>                 |
|                                                 | često       | leukopenija <sup>6</sup>                                              |
|                                                 | često       | trombocitopenija <sup>7</sup>                                         |
| Poremećaji imunološkog sustava                  | manje često | reakcije preosjetljivosti (npr. angioedem, svrbež, osip) <sup>1</sup> |
| Poremećaji živčanog sustava                     | vrlo često  | glavobolja                                                            |
| Krvožilni poremećaji                            | često       | hipotenzija <sup>2</sup> , navale crvenila                            |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja | često       | kongestija nosa <sup>1</sup>                                          |
| Poremećaji jetre i žuči                         | često       | povišene vrijednosti aminotransferaza <sup>4</sup>                    |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki       | često       | pojačano krvarenje iz maternice <sup>8</sup>                          |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene   | vrlo često  | edem, retencija tekućine <sup>3</sup>                                 |

<sup>1</sup> Podaci izvedeni iz objedinjenih placebo kontroliranih ispitivanja.

<sup>8</sup> Uključuje preferirane pojmove: obilno menstrualno krvarenje, abnormalno krvarenje iz maternice, intermenstrualno krvarenje, krvarenje iz maternice/rodnice, polimenoreja i neredovita menstruacija. Učestalost se temelji na izloženosti kod žena.

#### Opis odabranih nuspojava

<sup>2</sup> Hipotenzija je povezana s primjenom ERA, uključujući macitentan. U ispitivanju SERAPHIN, dugoročnom dvostruko slijepom ispitivanju u bolesnika s PAH-om, hipotenzija je prijavljena za 7,0% bolesnika koji su primali 10 mg macitentana i 4,4% bolesnika koji su primali placebo. To odgovara 3,5 događaja / 100 bolesnik-godina koji su primali 10 mg macitentana u usporedbi s 2,7 događaja / 100 bolesnik-godina koji su primali placebo.

<sup>3</sup> Edem/retencija tekućine povezana je s primjenom ERA, uključujući macitentan. U ispitivanju SERAPHIN, dugotrajnom dvostruko slijepom ispitivanju u bolesnika s PAH-om, incidencija nuspojava edema u skupini koja je liječena macitentanom od 10 mg i skupini koja je primala placebo iznosila je 21,9% odnosno 20,5%. U dvostruko slijepom ispitivanju u odraslih bolesnika s idiopatskom plućnom fibrozom (IPF), incidencija nuspojava perifernog edema u skupini koja je liječena macitentanom i skupini koja je primala placebo iznosila je 11,8% odnosno 6,8%. U dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju u odraslih bolesnika s digitalnim ulceracijama povezanim sa sistemskom sklerozom, incidencije nuspojava perifernog edema u skupinama koje su liječene macitentanom 10 mg iznosile su 13,4% do 16,1%, odnosno 6,2% do 4,5% u placebo skupinama.



## ***Odstupanja laboratorijskih nalaza***

### <sup>4</sup> Jetrene aminotransferaze

Incidencija povišenja aminotransferaza (ALT/AST)  $>3 \times$  GGN iznosila je 3,4% za skupinu koja je primala macitentan 10 mg i 4,5% za skupinu koja je primala placebo u ispitivanju SERAPHIN, dvostruko slijepom ispitivanju u bolesnika s PAH-om. Povišenja  $>5 \times$  GGN dogodila su se u 2,5% bolesnika koji su primali macitentan 10 mg naspram 2% bolesnika koji su primali placebo.

### <sup>5</sup> Hemoglobin

U ispitivanju SERAPHIN, dvostruko slijepom ispitivanju u bolesnika s PAH-om, macitentan 10 mg povezan je sa srednjom vrijednosti pada hemoglobina naspram placebo od 1 g/dl. Pad u odnosu na početne vrijednosti u koncentraciji hemoglobina na ispod 10 g/dl prijavljen je u 8,7% bolesnika liječenih macitentanom 10 mg i 3,4% bolesnika liječenih placebo.

### <sup>6</sup> Leukociti

U ispitivanju SERAPHIN, dvostruko slijepom ispitivanju u bolesnika s PAH-om, macitentan od 10 mg povezan je s padom srednje vrijednosti broja leukocita u odnosu na početne vrijednosti od  $0,7 \times 10^9/L$  naspram izostanka promjene u bolesnika liječenih placebo.

### <sup>7</sup> Trombociti

U ispitivanju SERAPHIN, dvostruko slijepom ispitivanju u bolesnika s PAH-om, macitentan od 10 mg povezan je s padom srednje vrijednosti broja trombocita od  $17 \times 10^9/L$  naspram srednje vrijednosti pada od  $11 \times 10^9/L$  u bolesnika liječenih placebo.

### Dugoročna sigurnost

Od 742 bolesnika koji su sudjelovali u pivotalnom dvostruko slijepom ispitivanju SERAPHIN, 550 bolesnika uključeno je u dugotrajni otvoreni produžetak ispitivanja. (Otvorena kohorta je uključila 182 bolesnika koji su nastavili uzimati 10 mg macitentana te 368 bolesnika koji su primali placebo ili 3 mg macitentana te su prešli na 10 mg macitentana.)

Dugotrajno praćenje ovih 550 bolesnika tijekom medijana izloženosti od 3,3 godine i maksimuma izloženosti od 10,9 godina pokazalo je konzistentnost sigurnosnog profila s onim kako je iznad opisano za dvostruko slijepu fazu tijekom ispitivanja SERAPHIN.

### Pedijatrijska populacija (u dobi od $\geq 2$ do manje od 18 godina)

Sigurnost macitentana ocjenjivala se u ispitivanju TOMORROW, ispitivanju faze 3 u pedijatrijskih bolesnika s PAH-om. Ukupno su 72 bolesnika u dobi od  $\geq 2$  do manje od 18 godina randomizirana i primala macitentan. Srednja vrijednost dobi pri uključivanju u ispitivanje iznosila je 10,5 godina (raspon: 2,1 do 17,9 godina). Medijan trajanja liječenja u randomiziranom ispitivanju iznosio je 168,4 tjedna (raspon: 12,9 do 312,4 tjedna) u skupini koja je primala macitentan.

Sveukupno je sigurnosni profil u toj pedijatrijskoj populaciji odgovarao onomu opaženom u odrasloj populaciji. Uz nuspojave navedene u gornjoj tablici, u pedijatrijskoj su populaciji prijavljene sljedeće dodatne nuspojave: infekcija gornjih dišnih putova (31,9%), rinitis (8,3%) i gastroenteritis (11,1%).

U ispitivanju PAH3001, otvorenom ispitivanju faze 3, dodatnih 5 japanskih bolesnika (u dobi od  $\geq 2$  godine do manje od 18 godina) liječeno je macitentanom. Medijan dobi pri uključivanju iznosio je

9 godina (raspon od 2 godine do 13 godina). Medijan trajanja liječenja macitentanom u ispitivanju iznosio je 51,1 tjedan (raspon od 50,1 tjedna do 52,6 tjedana). Sveukupno, sigurnosni profil u ovoj pedijatrijskoj populaciji bio je skladu s onim opaženim u ispitivanju TOMORROW.

#### Pedijatrijska populacija (u dobi od $\geq 1$ mjeseca do manje od 2 godine)

Uključeno je dodatnih 11 bolesnika u dobi od  $\geq 1$  mjeseca do manje od 2 godine, koji su primali macitentan bez randomizacije: 9 bolesnika iz skupine koja je primala otvoreno liječenje u ispitivanju TOMORROW i 2 japanska bolesnika iz ispitivanja PAH3001. Pri uključivanju u ispitivanje raspon dobi bolesnika iz ispitivanja TOMORROW iznosio je 1,2 do 1,9 godina, a medijan trajanja liječenja 37,1 tjedan (raspon: 7,0 do 72,9 tjedana). Dva bolesnika iz ispitivanja PAH3001 pri uključivanju su bila stara 21 mjesec odnosno 22 mjeseca, a trajanje liječenja iznosilo je 52,7 tjedana odnosno 51,6 tjedana.

Sveukupno je sigurnosni profil u toj pedijatrijskoj populaciji odgovarao onomu opaženom u odrasloj populaciji i pedijatrijskoj populaciji u dobi od  $\geq 2$  godine do manje od 18 godina. Međutim, dostupni su vrlo ograničeni klinički podaci o sigurnosti da bi se mogli donijeti robusni zaključci o sigurnosti primjene u pedijatrijskoj populaciji mlađoj od 2 godine.

Sigurnost macitentana u djece mlađe od 2 godine nije ustanovljena (vidjeti dio 4.2).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

### **4.9 Predoziranje**

Macitentan je primijenjen u zdravih odraslih ispitanika kao pojedinačna doza do 600 mg. Uočene su nuspojave poput glavobolje, mučnine i povraćanja. U slučaju predoziranja, prema potrebi moraju se primijeniti standardne suportivne mjere. Nije vjerojatno da će dijaliza biti djelotvorna zbog visokog stupnja vezivanja macitentana za proteine plazme.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antihipertenzivi, antihipertenzivi za plućnu arterijsku hipertenziju.  
ATK oznaka: C02KX04.

#### Mehanizam djelovanja

Endotelin (ET)-1 i njegovi receptori (ET<sub>A</sub> i ET<sub>B</sub>) posreduju različite učinke poput vazokonstrikcije, fibroze, proliferacije stanica, hipertrofije i upale. U uvjetima bolesti poput PAH-a, lokalni ET sustav je brojčano pojačan te je uključen u vaskularnu hipertrofiju i oštećenje organa.

Macitentan je peroralno aktivan, potentan antagonist endotelinskih receptora aktivan na ET<sub>A</sub> i na ET<sub>B</sub> receptorima i približno 100 puta selektivniji za ET<sub>A</sub> u usporedbi s ET<sub>B</sub> *in vitro*. Macitentan pokazuje visoki afinitet i održivu zauzetost ET receptora u humanim stanicama glatkih mišića plućnih arterija. To sprječava endotelinom posredovanu aktivaciju drugog sustava glasnika koja uzrokuje vazokonstrikciju i proliferaciju stanica glatkih mišića.

## Klinička djelotvornost i sigurnost

### *Djelotvornost u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom*

Multicentrično, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano, ispitivanje ishoda faze III, u paralelnim skupinama s fokusom na događaj (AC-055-302/SERAPHIN) provedeno je u 742 bolesnika sa simptomatskim PAH-om koji su bili nasumično raspodijeljeni u tri različite skupine za liječenje (placebo [N=250], 3 mg [N=250] ili 10 mg [N=242] macitentanom jednom dnevno), kako bi se procijenio dugoročni učinak na morbiditet ili mortalitet.

Na početku, većina uključenih bolesnika (64%) liječeni su stabilnom dozom specifične terapije za PAH, bilo oralnim inhibitorima fosfodiesteraze (61%) i/ili inhaliranim/oralnim prostanoidima (6%).

Primarni ishod bilo je vrijeme do prve pojave događaja morbiditeta ili mortaliteta pa sve do kraja dvostruko slijepog liječenja, definiranog kao smrt ili atrijska septostomija ili transplantacija pluća ili početak primjene intravenskih (i.v.) ili supkutanih (s.c.) prostanoida ili druge vrste pogoršanja PAH-a. Druga pogoršanja PAH-a definirana su kao prisutnost sve tri sljedeće komponente: održani pad u 6-minutnoj udaljenosti hodanja (engl. *6-minute walk distance*, 6MWD) od najmanje 15% od početne vrijednosti; pogoršanje simptoma PAH-a (pogoršanje funkcionalne klase SZO ili zatajenje desnog srca); te im je potrebno novo liječenje PAH-a. Svi su događaji potvrđeni od strane neovisnog povjerenstva za procjenu koje nije raspolagalo podacima o alokaciji terapije.

Svim bolesnicima kontroliran je vitalni status do dovršetka ispitivanja. Dovršetak ispitivanja je proglašen kad je dosegnut prethodno definirani broj događaja primarnih ishoda. U razdoblju između kraja liječenja i dovršetka ispitivanja, bolesnici su mogli primiti otvoreno liječenje macitentanom 10 mg ili zamjensku terapiju za PAH. Ukupni medijan trajanja dvostruko slijepog liječenja iznosio je 115 tjedana (do maksimalno 188 tjedana na macitentanu).

Srednja vrijednost dobi svih bolesnika iznosila je 46 godina (raspon 12 do 85 godina uključujući 20 bolesnika mlađih od 18 godina, 706 bolesnika u dobi između 18 i 74 godine i 16 bolesnika u dobi od 75 godina i starijih) dok je većina ispitanika bila bijele rase (55%) i ženskog spola (77%). Približno 52% bolesnika bili su u SZO funkcionalnoj klasi II, 46% ih je bilo u SZO funkcionalnoj klasi III, a 2% u SZO funkcionalnoj klasi IV.

Idiopatski ili nasljedni PAH bio je najčešća etiologija u populaciji ispitivanja (57%), nakon čega je slijedio PAH zbog poremećaja vezivnog tkiva (31%), PAH povezan s korigiranom jednostavnom srčanom bolesti (8%) i PAH povezan s drugim etiologijama (lijekovi i toksini [3%] i HIV [1%]).

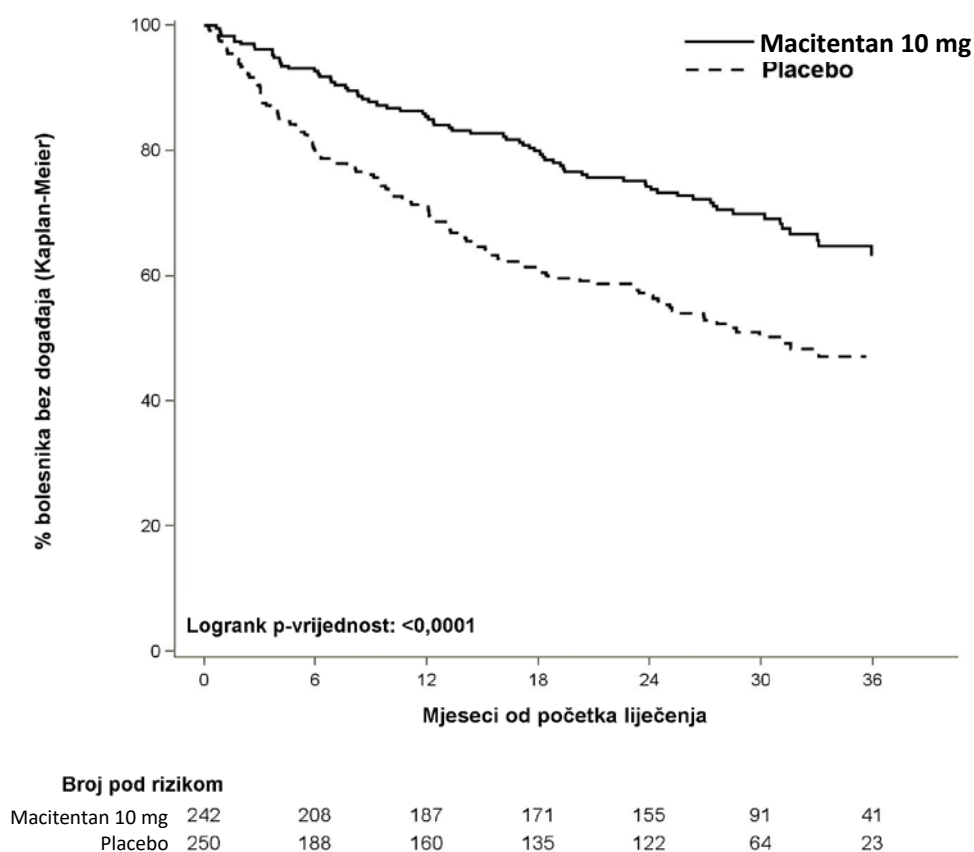
### Mjere ishoda

Liječenje macitentanom 10 mg uzrokovalo je 45% smanjenje rizika (omjer hazarda [HR] 0,55; 97,5% CI: 0,39 do 0,76; log-rang  $p < 0,0001$ ) kompozitne mjere ishoda morbiditeta/mortaliteta do kraja liječenja kad je provedena usporedba s placebo [slika 1 i tablica 1]. Učinak liječenja utvrđen je ranije te je održan.

Djelotvornost macitentanom 10 mg kao primarna mjera ishoda bila je konzistentna širom podskupina po dobi, spolu, etničkom podrijetlu, zemljopisnoj regiji, etiologiji, monoterapiji ili kombinaciji s drugim PAH terapijama i prema funkcionalnoj klasi SZO (I/II i III/IV).

Slika 1

### Kaplan-Meierove procjene prvog događaja morbiditeta-mortaliteta u ispitivanju SERAPHIN



Tablica 1: Sažetak ishoda događaja

| Mjere ishoda i statistika                       | Bolesnici s događajima |                          | Usporedba terapija: macitentan 10 mg naspram placeba |                                        |                            |                       |
|-------------------------------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------|-----------------------|
|                                                 | Placebo (N=250)        | Macitentan 10 mg (N=242) | Smanjenje apsolutnog rizika                          | Smanjenje relativnog rizika (97,5% CI) | HR <sup>a</sup> (97,5% CI) | Log-rang p-vrijednost |
| Događaj morbiditeta i mortaliteta <sup>b</sup>  | 53%                    | 37%                      | 16%                                                  | 45% (24%; 61%)                         | 0,55 (0,39; 0,76)          | <0,0001               |
| Smrt <sup>c</sup> n (%)                         | 19 (7,6%)              | 14 (5,8%)                | 2%                                                   | 36% (-42%; 71%)                        | 0,64 (0,29; 1,42)          | 0,20                  |
| Pogoršanje PAH-a n (%)                          | 93 (37,2%)             | 59 (24,4%)               | 13%                                                  | 49% (27%, 65%)                         | 0,51 (0,35; 0,73)          | <0,0001               |
| Početak liječenja i.v./s.c. prostanooidom n (%) | 6 (2,4%)               | 1 (0,4%)                 | 2%                                                   |                                        |                            |                       |

<sup>a</sup>na temelju Coxova modela proporcionalnog hazarda

<sup>b</sup>% bolesnika s događajem u 36. mjesecu =  $100 \times (1 - \text{KM procjena})$

\*svi uzroci smrti do kraja liječenja neovisno o prijašnjem pogoršanju

Broj smrti od svih uzroka do kraja ispitivanja u skupini koja je primala macitentan 10 mg bio je 35 naspram 44 u skupini koja je primala placebo (HR 0,77; 97,5% CI: 0,46 do 1,28).

Rizik od smrti povezane s PAH-om ili hospitalizacije zbog PAH-a do kraja liječenja smanjen je za 50% (HR 0,50; 97,5% CI: 0,34 do 0,75; log-rang  $p < 0,0001$ ) u bolesnika koji su primali macitentan 10 mg (50 događaja) u usporedbi s placebom (84 događaja). U 36. mjesecu, 44,6% bolesnika liječenih placebom i 29,4% bolesnika na macitentanu 10 mg (smanjenje apsolutnog rizika = 15,2%) hospitalizirano je zbog PAH-a ili je umrlo od uzroka povezanih s PAH-om.

#### Simptomatske mjere ishoda

Funkcionalni kapacitet procijenjen je kao sekundarna mjera ishoda. Liječenje macitentanom 10 mg u 6. mjesecu rezultiralo je u placebom korigiranom srednjom vrijednosti porasta vrijednosti 6MWD od 22 metra (97,5% CI: 3 do 41;  $p = 0,0078$ ). Procjena 6MWD po funkcionalnoj klasi rezultirala je placebom korigiranom srednjom vrijednosti porasta u odnosu na početnu vrijednost u 6. mjesecu za funkcionalne skupine SZO III/IV od 37 metara (97,5% CI: 5 do 69) te u funkcionalnoj skupini I/II od 12 metara (97,5% CI: -8 do 33). Porast u 6MWD postignut s macitentanom održan je tijekom trajanja ispitivanja.

Liječenje macitentanom 10 mg u 6. mjesecu uzrokovalo je 74% veću šansu za poboljšanje u funkcionalnoj klasi SZO u odnosu na placebo (omjer rizika 1,74; 97,5% CI: 1,10 do 2,74;  $p=0,0063$ ).

Macitentan 10 mg poboljšao je kvalitetu života prema procjeni upitnikom SF-36.

#### Hemodinamske mjere ishoda

Hemodinamski parametri procijenjeni su na podskupini bolesnika (placebo [N=67] te na onima koji su primali macitentan 10 mg [N=57]) nakon 6 mjeseci liječenja. Bolesnici liječeni macitentanom 10 mg postigli su medijan smanjenja od 36,5% (97,5% CI: 21,7 do 49,2%) plućne vaskularne rezistencije te porast od 0,58% L/min/m<sup>2</sup> (97,5% CI: 0,28 do 0,93 L/min/m<sup>2</sup>) kardijalnog indeksa u usporedbi s placebom.

#### *Dugotrajni podaci o plućnoj arterijskoj hipertenziji*

Tijekom dugotrajnog praćenja 242 bolesnika koji su bili liječeni s 10 mg macitentana u dvostruko slijepoj fazi ispitivanja SERAPHIN, od kojih su 182 bolesnika nastavila s macitentanom u otvorenom produžetku ispitivanja (SERAPHIN, otvorena faza) (dvostruko slijepa/otvorena kohorta), Kaplan-Meierove procjene preživljenja u 1., 2., 5., 7. i 9. godini bile su 95%, 89%, 73%, 63% odnosno 53%. Medijan vremena praćenja bio je 5,9 godina.

#### Pedijatrijska populacija

Djelotvornost u pedijatrijskoj populaciji uglavnom se temelji na ekstrapolaciji podataka temeljem razina izloženosti usporedivih s onima koje se postižu uz raspon djelotvornih doza u odraslih, s obzirom na sličnost bolesti u djece i odraslih, kao i na potpornim podacima o djelotvornosti i sigurnosti iz ispitivanja faze 3 TOMORROW, opisanog u nastavku.

Multicentrično, otvoreno, randomizirano ispitivanje faze 3 s jednom otvorenom skupinom u produžetku ispitivanja (TOMORROW) provedeno je radi procjene farmakokinetike, djelotvornosti i sigurnosti macitentana u pedijatrijskih bolesnika sa simptomatskim PAH-om.

Primarna mjera ishoda bila je karakterizacija farmakokinetike (vidjeti dio 5.2).

Ključna sekundarna objedinjena mjera ishoda bila je vrijeme do prve progresije bolesti koju je potvrdilo Povjerenstvo za kliničke događaje (engl. *Clinical Events Committee*, CEC) u razdoblju od randomizacije do posjeta na kraju osnovnog razdoblja ispitivanja, a koja se definirala kao smrt (svi uzroci) ili atrijska septostomija ili Pottsova anastomoza ili stavljanje na popis za transplantaciju pluća ili hospitalizacija zbog pogoršanja PAH-a ili kliničko pogoršanje PAH-a. Kliničko pogoršanje PAH-a definiralo se kao potreba za uvođenjem ili uvođenje nove terapije specifične za PAH ili intravenskih diuretika ili kontinuirana primjena kisika I najmanje jedno od sljedećega: pogoršanje funkcionalne klase prema SZO-u ili pojava ili pogoršanje sinkope ili pojava ili pogoršanje najmanje 2 simptoma PAH-a ili pojava ili pogoršanje znakova zatajivanja desne strane srca koje ne odgovara na peroralne diuretike.

Druge sekundarne mjere ishoda uključivale su vrijeme do prve hospitalizacije zbog PAH-a koju je potvrdio CEC, vrijeme do smrti zbog PAH-a koju je potvrdio CEC, oboje u razdoblju od randomizacije do posjeta na kraju osnovnog razdoblja ispitivanja, vrijeme do smrti zbog bilo kojeg razloga od randomizacije do posjeta na kraju osnovnog razdoblja ispitivanja, promjenu funkcionalne klase prema SZO u te podatke o vrijednosti N terminalnog fragmenta prohormona moždanog natriuretskog peptida (engl. *N terminal probrain natriuretic peptide*, NT-proBNP).

#### *Pedijatrijska populacija (u dobi od $\geq 2$ do manje od 18 godina)*

Ukupno je 148 bolesnika u dobi od  $\geq 2$  do  $<18$  godina randomizirano u omjeru 1:1 za primanje macitentanom ili standardnog liječenja. Standardno liječenje uključivalo je terapije koje nisu specifične za PAH i/ili najviše 2 lijeka specifična za PAH (uključujući drugi ERA) izuzevši macitentan i intravenske/supkutane prostanoidne. Srednja vrijednost dobi bila je 9,8 godina (raspon: 2,1 do 17,9 godina), pri čemu je 35 (23,6%) bolesnika bilo u dobi od  $\geq 2$  do  $<6$  godina, 61 (41,2%) u dobi od  $\geq 6$  do  $<12$  godina, a njih 52 (35,1%) u dobi od  $\geq 12$  do  $<18$  godina. Većina bolesnika bila je bijele rase (51,4%) i ženskog spola (59,5%). Bolesnici su imali funkcionalnu klasu I (25,0%), II (56,1%) ili III (18,9%) prema kriterijima SZO-a.

Najčešća etiologija u ispitivanoj populaciji bio je idiopatski PAH (48,0%), a slijedili su PAH povezan s poslijeoperacijskom prirođenom srčanom bolešću (28,4%), PAH povezan s koincidentnom prirođenom srčanom bolešću (17,6%), nasljedni PAH (4,1%) i PAH povezan s bolešću vezivnog tkiva (2,0%). Koincidentna prirođena srčana bolest uključivala je samo tipično male koincidentne greške, kao što su pretrikuspidni ili posttrikuspidni šant, atrijski septalni defekt, ventrikularni septalni defekt ili otvoreni arterijski duktus, od kojih se nijedna ne smatra uzrokom prisutnog stupnja PAH-a.

Srednja vrijednost trajanja liječenja u randomiziranom ispitivanju iznosila je 183,4 tjedna u skupini liječenoj macitentanom te 130,6 tjedana u skupini koja je primala standardno liječenje.

U skupini liječenoj macitentanom opaženo je manje događaja ključne sekundarne mjere ishoda – progresije bolesti koju je potvrdio CEC – (21 događaj/73 bolesnika, 29%) nego u skupini koja je primala standardno liječenje (24 događaja/75 bolesnika, 32%), uz smanjenje apsolutnog rizika za 3%. Omjer hazarda iznosio je 0,828 (95% CI: 0,460; 1,492; 2-strana stratificirana p-vrijednost=0,567). Na taj brojčani trend prema korisnom učinku uglavnom je utjecalo kliničko pogoršanje PAH-a.

#### *Druge sekundarne analize djelotvornosti*

Isti broj događaja prve potvrđene hospitalizacije zbog PAH-a opažen je u objema skupinama (11 uz macitentan naspram 11 uz standardno liječenje; prilagođeni HR=0,912; 95% CI=[0,393; 2,118]). Što se tiče vremena do smrti zbog PAH-a koju je potvrdio CEC i smrti zbog bilo kojeg uzroka, zabilježeno je ukupno 7 smrtnih slučajeva (od kojih je 6 bilo uzrokovano PAH-om prema potvrđi

CEC-a) u skupini liječenoj macitentanom u odnosu na 6 smrtnih slučajeva (od kojih su 4 bila uzrokovana PAH-om prema potvrdi CEC-a) u skupini koja je primala standardno liječenje.

Prijavljen je brojčano veći udio bolesnika s PAH-om funkcionalne klase I ili II prema SZO-u u skupini liječenoj macitentanom u odnosu na skupinu koja je primala standardno liječenje u 12. tjednu (88,7% u skupini liječenoj macitentanom naspram 81,7% u skupini koja je primala standardno liječenje) i u 24. tjednu (90,0% u skupini liječenoj macitentanom naspram 82,5% u skupini koja je primala standardno liječenje).

Liječenje macitentanom pokazalo je tendenciju postotnog smanjenja početne vrijednosti NT-proBNP (pmol/L) u 12. tjednu u odnosu na skupinu koja je primala standardno liječenje (omjer geometrijskih srednjih vrijednosti: 0,72; 95% CI: 0,49 do 1,05), no rezultati nisu bili statistički značajni (2-strana p-vrijednost = 0,086). Taj neznatčan trend bio je manje izražen u 24. tjednu (omjer geometrijskih srednjih vrijednosti: 0,97; 95% CI: 0,66 do 1,43; 2-strana p-vrijednost = 0,884).

U ispitivanju PAH3001 macitentanom je liječeno dodatnih 5 japanskih bolesnika (u dobi od  $\geq 2$  godine do manje od 18 godina). PAH3001 bilo je multicentrično, otvoreno, ispitivanje faze 3 s jednom skupinom u japanskih pedijatrijskih bolesnika (između  $\geq 3$  mjeseca i  $< 15$  godina) s PAH-om, koje je provedeno radi procjene farmakokinetike i djelotvornosti macitentana. Medijan dobi pri uključivanju iznosio je 9 godina (raspon od 2 godine do 13 godina). Medijan promjene NT-proBNP u odnosu na početnu vrijednost iznosio je 1,81 puta (raspon od 0,53 do 3,47) u 12. tjednu i 1,26 (raspon od 0,52 do 1,90) u 24. tjednu. Medijan smanjenja indeksa plućnog vaskularnog otpora (engl. *pulmonary vascular resistance index*, PVRI) u odnosu na početnu vrijednost u 24. tjednu iznosio je 0,21 WU/m<sup>2</sup> (Woodove jedinice po kvadratnom metru) (u rasponu smanjenja za 5 do povećanja za 2,84).

Rezultati za djelotvornost u bolesnika u dobi od  $\geq 2$  do manje od 18 godina bili su slični onima u odraslih bolesnika.

#### *Pedijatrijska populacija (u dobi od $\geq 1$ mjeseca do manje od 2 godine)*

Uključeno je dodatnih 11 bolesnika u dobi od  $\geq 1$  mjeseca do manje od 2 godine, koji su primali macitentan bez randomizacije: 9 bolesnika iz skupine koja je primala otvoreno liječenje u ispitivanju TOMORROW i 2 japanska bolesnika iz ispitivanja PAH3001.

Na početku ispitivanja, 6 bolesnika iz ispitivanja TOMORROW primalo je terapiju inhibitorom PDE5. Pri uključivanju u ispitivanje raspon dobi bolesnika iznosio je 1,2 do 1,9 godina. Bolesnici su imali PAH funkcionalne klase II (4 bolesnika) ili I (5 bolesnika) prema kriterijima SZO-a. Najčešća etiologija bio je PAH povezan s prirođenom srčanom bolešću (5 bolesnika), a zatim idiopatski PAH (4 bolesnika). Na početku se primjenjivala dnevna doza od 2,5 mg macitentana dok bolesnici nisu navršili 2 godine. Nakon medijana praćenja od 37,3 tjedna ni u jednog bolesnika nisu zabilježeni događaji progresije bolesti koju je potvrdio CEC, hospitalizacija zbog PAH-a koju je potvrdio CEC, smrt zbog PAH-a koju je potvrdio CEC ni događaji smrti zbog bilo kojeg uzroka. Vrijednost NT-proBNP snižena je za 42,9% (N=6) u 12. tjednu, za 53,2% (N=5) u 24. tjednu te za 26,1% (N=6) u 36. tjednu.

Na početku ispitivanja, 1 japanski bolesnik iz ispitivanja PAH3001 primao je terapiju inhibitorom PDE5. Oba su japanska bolesnika bila muškog spola, a pri uključivanju su bila stara 21 mjesec odnosno 22 mjeseca. Vodeća etiologija u oba ispitanika bio je poslijeoperacijski PAH. Na početku je primjenjivana dnevna od 2,5 mg macitentana dok bolesnici nisu navršili 2 godine. U 24. tjednu opaženo je smanjenje početne vrijednosti NT-proBNP od -3,894 pmol/L odnosno -16,402 pmol/L. U jednog bolesnika smanjenje PVRI vrijednosti u 24. tjednu u odnosu na početnu vrijednost iznosilo je 2,64 WU/m<sup>2</sup>. U drugog bolesnika smanjenje PVRI vrijednosti u odnosu na početnu vrijednost

određeno je u 39. tjednu i iznosilo je 5,39 WU m<sup>2</sup>. Oba bolesnika ostala su stabilna do 52. tjedna, zadržavajući svoje početne funkcionalne klasifikacije II odnosno klasifikacije I prema Panama kriterijima.

U ovoj dobnoj skupini nije ustanovljena izloženost usporediva s onom u odraslih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetika macitentana i njegovog aktivnog metabolita uglavnom je dokumentirana na zdravim odraslim ispitanicima. Izloženost macitentanu u bolesnika s PAH-om bila je približno 1,2 puta veća nego kod zdravih ispitanika. Izloženost aktivnom metabolitu, koji je približno 5 puta manje potentan od macitentana, u bolesnika bila je približno 1,3 puta veća nego kod zdravih ispitanika.

Farmakokinetika macitentana u bolesnika s PAH-om nije bila pod utjecajem težine bolesti.

Nakon ponovljene primjene, farmakokinetika macitentana je proporcionalna dozi do i uključujući 30 mg.

### Apsorpcija

Maksimalne plazmatske koncentracije macitentana postižu se otprilike 8 – 9 sati nakon primjene filmom obloženih tableta i tableta za oralnu suspenziju. Stoga se plazmatske koncentracije macitentana i njegovog aktivnog metabolita smanjuju polako s prividnim poluvijekom eliminacije od približno 16 odnosno 48 sati.

U zdravih ispitanika, izloženost macitentanu i njegovom aktivnom metabolitu nije izmijenjena u prisutnosti hrane i stoga se macitentan može uzimati s hranom ili bez nje.

### Distribucija

Macitentan i njegov aktivni metabolit aprocitentan u velikoj se mjeri vežu za proteine plazme (>99%), prvenstveno na albumin i u manjoj mjeri na alfa-1 kiseli glikoprotein. Macitentan i njegov aktivni metabolit aprocitentan dobro se distribuiraju u tkiva kako je to naznačeno prividnim volumenom distribucije (V<sub>ss</sub>/F) od približno 50 L za macitentan odnosno 40 L za aprocitentan.

### Biotransformacija

Macitentan ima četiri primarna puta metaboličke razgradnje. Oksidativna depropilacija sulfamida daje farmakološki aktivni metabolit aprocitentan. Ova reakcija ovisi o sustavu citokroma P450, uglavnom CYP3A4 (približno 99%) s manjim doprinosima CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19. Aktivni metabolit cirkulira u humanoj plazmi i može doprinijeti farmakološkom učinku. Drugi metabolički putevi daju produkte bez farmakološke aktivnosti. Kod tih puteva najvažniju ulogu igra CYP2C9, uz manji doprinos CYP2C8, CYP2C19 i CYP3A4.

### Eliminacija

Macitentan se izlučuje samo nakon opsežnog metabolizma. Glavni put izlučivanja je putem mokraće na što otpada otprilike 50% doze.

### Usporedba filmom obloženih tableta i tableta za oralnu suspenziju

Bioekvivalentnost doze macitentana primijenjene u obliku filmom obložene tablete od 10 mg i 4 tablete za oralnu suspenziju od 2,5 mg utvrđena je u ispitivanju s 28 zdravih ispitanika.

### Posebne populacije



Utjecaj dobi, spola ili etničkog podrijetla na farmakokinetiku macitentana i njegovog aktivnog metabolita nije klinički značajan.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Izloženost macitentanu i njegovom aktivnom metabolitu povećana je za 1,3 odnosno 1,6 puta u odraslih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Ovaj porast nije se smatrao klinički značajnim (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

#### Oštećenje funkcije jetre

Izloženost macitentanu bila je smanjena za 21%, 34% i 6% te za aktivni metabolit za 20%, 25% odnosno 25% u odraslih ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre. Ovo smanjenje nije se smatralo klinički značajnim (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

#### Pedijatrijska populacija (u dobi od $\geq 1$ mjeseca do manje od 18 godina)

Farmakokinetika macitentana i njegova aktivnog metabolita aprocitentana okarakterizirana je u 52 pedijatrijskih bolesnika u dobi od  $\geq 2$  godine i 11 bolesnika u dobi od  $\geq 1$  mjeseca do manje od 2 godine. To uključuje 5, odnosno 2 japanska bolesnika u odgovarajućim dobnim kategorijama iz ispitivanja PAH3001.

Režimi doziranja macitentana na temelju tjelesne težine doveli su do opaženih/simuliranih razina izloženosti u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do manje od 18 godina koje su bile usporedive s izloženosti u odraslih bolesnika s PAH-om i zdravih ispitanika koji su primali dozu od 10 mg jednom dnevno.

U dobnoj skupini od  $\geq 1$  mjeseca do manje od 2 godine nisu postignute razine izloženosti macitentanu usporedive s onima u odraslih bolesnika s PAH-om koji su primali dozu od 10 mg jednom dnevno (vidjeti dio 4.2).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U pasa je macitentan smanjio krvni tlak pri izloženosti sličnoj terapijskoj izloženosti u ljudi. Zadebljanje intime koronarnih arterija uočeno je pri 17 puta većoj izloženosti nego kod ljudi nakon 4 do 39 tjedana liječenja. Zbog osjetljivosti specifične za pojedine vrste i sigurnosne granice, smatra se da ovaj nalaz nije relevantan za ljude.

Povećana težina jetre i hepatocelularna hipertrofija uočene su u miševa, štakora i pasa nakon liječenja macitentanom. Ove su promjene bile uvelike reverzibilne i smatrane su bezopasnim prilagodbama jetre na povećane zahtjeve metabolizma.

Macitentan je inducirao minimalnu do blagu hiperplaziju sluznice i upalnu infiltraciju podsluznice nosne šupljine u ispitivanjima kancerogenosti na miševima u svim dozama. Nisu zabilježene nikakve promjene na nosnoj šupljini u tromjesečnom ispitivanju toksičnosti u miševa ili štakora i pasa.

Macitentan se nije pokazao genotoksičan u standardnoj bateriji *in vitro* i *in vivo* testova. Macitentan nije bio fototoksičan *in vivo* nakon pojedinačne doze pri izloženosti do 24 puta većoj od izloženosti u ljudi.

Dvogodišnja ispitivanja kancerogenosti u miševa i štakora, nisu otkrila kancerogeni potencijal pri izloženosti 18 puta većoj odnosno 116 puta većoj od izloženosti kod ljudi.

Dilatacija tubula testisa uočena je u ispitivanjima kronične toksičnosti kod mužjaka štakora i pasa sa sigurnosnom granicom od 11,6 odnosno 5,8. Dilatacija tubula bila je u potpunosti reverzibilna. Nakon 2 godine liječenja, atrofija tubula testisa uočena je u štakora pri 4 puta većoj izloženosti od one kod ljudi. Hipospermatogeneza je uočena u doživotnom ispitivanju kancerogenosti u štakora i ispitivanjima toksičnosti s ponovljenom dozom u pasa pri izloženostima koje pružaju sigurnosne granice od 9,7 u štakora i 23 u pasa. Sigurnosne granice za plodnost bile su 18 za mužjake i 44 za ženke štakora. Nisu uočene nikakve promjene na testisima u miševa nakon liječenja u trajanju do dvije godine.

Macitentan se pokazao teratogen u kunića i štakora pri svim ispitanim dozama. U obje vrste uočeni su kardiovaskularni poremećaji te nenormalna fuzija mandibularnog luka.

Primjena macitentana na ženka štakora od kasnog graviditeta do laktacije pri izloženosti majke 5 puta većoj od izloženosti kod ljudi uzrokovala je smanjeno preživljavanje mladunčadi i oštećenje sposobnosti razmnožavanja podmlatka izloženog macitentanu tijekom kasne faze boravka u maternici i putem mlijeka tijekom perioda sisanja.

Liječenje mladih štakora od postnatalnog dana 4 do dana 114 uzrokovalo je smanjeno dobivanje na tjelesnoj težini, koje je imalo sekundarne učinke na razvoj (blaga odgoda spuštanja testisa, reverzibilna redukcija duljine dugih kostiju i produljeni ciklus estrusa). Kod izloženosti sedam puta većoj od izloženosti kod ljudi uočeni su blago povišen preimplantacijski i postimplantacijski gubitak, smanjen prosječan broj mladunčadi i smanjena težina testisa i epididimisa. Atrofija tubula testisa i minimalni učinci na reproduktivne varijable kao i na morfologiju sperme uočeni su pri izloženosti 3,8 puta većoj od one kod ljudi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

laktoza hidrat  
mikrokristalična celuloza (E460)  
natrijev škrobglikolat  
poloksamer 188  
povidon K-30  
magnezijev stearat

#### Film ovojnica

Polivinilni alkohol (E1203)  
titanijev dioksid (E171)  
talk (E553b)  
[sojin] lecitin (E322)  
ksantanska guma (E415)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Prozirni PVC/PE/PVDC blister ili prozirni PVC/PVDC blister u kutijama koje sadrže 15 ili 30 filmom obloženih tableta i 15x1 ili 30x1 filmom obloženu tabletu u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

#### PVC/PE/PVDC blister

|                  |                                 |
|------------------|---------------------------------|
| EU/1/25/1971/001 | 15 tableta                      |
| EU/1/25/1971/002 | 30 tableta                      |
| EU/1/25/1971/003 | 15 x 1 tableta (jedinična doza) |
| EU/1/25/1971/004 | 30 x 1 tableta (jedinična doza) |

#### PVC/PVDC blister

|                  |                                 |
|------------------|---------------------------------|
| EU/1/25/1971/005 | 15 tableta                      |
| EU/1/25/1971/006 | 30 tableta                      |
| EU/1/25/1971/007 | 15 x 1 tableta (jedinična doza) |
| EU/1/25/1971/008 | 30 x 1 tableta (jedinična doza) |

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 24. rujan 2025.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Lutomińska 50,  
95-200, Pabianice, Poljska

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

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

Accord Healthcare Single Member S.A.,  
64<sup>th</sup> Km National Road Athens,  
Lamia, Schimatari, 32009, Grčka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je lijek Macitentan AccordPharma stavljen u promet svi bolesnici za koje se predviđa da će uzimati lijek Macitentan AccordPharma dobiju sljedeći edukacijski materijal:

- Karticu za bolesnika.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA – pakiranje od 15, 30 tableta i 15x1, 30x1 tableta**

**1. NAZIV LIJEKA**

Macitentan AccordPharma 10 mg filmom obložene tablete  
macitentan

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg macitentana.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži također laktozu i sojin lecitin (E322). Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

filmom obložena tableta

15 filmom obloženih tableta  
30 filmom obloženih tableta  
15x1 filmom obložena tableta  
30x1 filmom obložena tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PVC/PE/PVDC blister

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

PVC/PVDC blister

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Macitentan AccordPharma 10 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**Blisteri i perforirani blisteri s jediničnim dozama**

**1. NAZIV LIJEKA**

Macitentan AccordPharma 10 mg tablete  
macitentan

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Accord

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

Za primjenu kroz usta.

## KARTICA ZA BOLESNIKA

### Kartica za bolesnika

Ova kartica sadrži važne sigurnosne informacije koje trebate znati kada se liječite lijekom Macitentan AccordPharma. Uvijek nosite ovu karticu sa sobom i pokažite je svakom liječniku koji Vas liječi.

### Macitentan AccordPharma macitentan

**Važno je da svom liječniku koji Vam je propisao lijek odmah prijavite trudnoću ili bilo koju nuspojavu koja se može javiti tijekom liječenja lijekom Macitentan AccordPharma.**

Centar za liječenje: \_\_\_\_\_

Ime i prezime liječnika propisivača: \_\_\_\_\_

Telefonski broj liječnika propisivača: \_\_\_\_\_

### Trudnoća

Macitentan AccordPharma može štetno djelovati na razvoj fetusa. Stoga ne smijete uzimati Macitentan AccordPharma ako ste trudni i također ne smijete zatrudnjeti dok uzimate Macitentan AccordPharma. Štoviše, ako patite od plućne arterijske hipertenzije, pojava trudnoće može jako pogoršati simptome Vaše bolesti.

### Kontracepcija

Za vrijeme liječenja lijekom Macitentan AccordPharma morate koristiti pouzdanu metodu kontracepcije. Pobrinite se da od svog liječnika dobijete odgovor na sva pitanja.

Testiranju na trudnoću se morate podvrgnuti prije početka liječenja lijekom Macitentan AccordPharma te svakog mjeseca tijekom liječenja, čak i ako mislite da niste trudni.

Poput svih drugih lijekova ove skupine, Macitentan AccordPharma može imati utjecaj na jetru. Vaš liječnik će provesti krvne pretrage prije početka liječenja lijekom Macitentan AccordPharma i tijekom liječenja kako bi ispitao radi li Vam jetra ispravno.

Znakovi da Vaša jetra ne radi normalno mogu uključivati:

- mučninu (nagon za povraćanjem)
- povraćanje
- vrućicu (visoku temperaturu)
- bol u trbuhu (abdomenu)
- žuticu (žutilo kože i bjeloočnica)
- tamno obojenu mokraću
- svrbež kože
- letargiju ili umor (neuobičajeni umor ili iscrpljenost)
- sindrom nalik gripi (bol u zglobovima i mišićima s vrućicom)

**Ukoliko primijetite bilo koji od ovih znakova, odmah obavijestite svog liječnika. Ako imate dodatnih pitanja o Vašem liječenju, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## **Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika**

### **Macitentan AccordPharma 10 mg filmom obložene tablete** macitentan

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Macitentan AccordPharma i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Macitentan AccordPharma
3. Kako uzimati lijek Macitentan AccordPharma
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Macitentan AccordPharma
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Macitentan AccordPharma i za što se koristi**

Macitentan AccordPharma sadrži djelatnu tvar macitentan koja pripada skupini lijekova zvanih „antagonisti receptora endotelina“.

Macitentan AccordPharma se koristi za dugoročno liječenje plućne arterijske hipertenzije (PAH):

- u odraslih osoba s bolešću funkcionalne klase II do III prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO)
- u djece mlađe od 18 godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg s bolešću funkcionalne klase II do III prema kriterijima SZO-a

Može se koristiti samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje PAH-a. PAH je visoki krvni tlak u krvnim žilama koje prenose krv iz srca u pluća (plućne arterije). U osoba s PAH-om ove se arterije sužavaju tako da srce teže pumpa krv kroz njih. To uzrokuje umor, omaglicu i nedostatak zraka kod ljudi.

Macitentan AccordPharma širi plućne arterije što olakšava srcu pumpanje krvi kroz njih. To snižava krvni tlak, olakšava simptome te poboljšava tijek bolesti.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Macitentan AccordPharma**

##### **Nemojte uzimati lijek Macitentan AccordPharma**

- ako ste alergični na macitentan, soju ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste trudni, ako planirate zatrudnjeti ili ako biste mogli zatrudnjeti jer ne koristite pouzdanu metodu kontrole začeca (kontracepcija). Pogledajte dio „Trudnoća i dojenje“.
- ako dojite. Pogledajte dio „Trudnoća i dojenje“.
- ako bolujete od bolesti jetre ili ako su Vam razine jetrenih enzima u krvi vrlo visoke. Razgovarajte sa svojim liječnikom, koji će odlučiti je li taj lijek prikladan za Vas.

Ako se išta od navedenog odnosi na Vas, molimo obavijestite svog liječnika.

## **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Macitentan AccordPharma.

### **Trebat ćete krvne pretrage, kako to navodi Vaš liječnik:**

Vaš liječnik će provesti krvne pretrage prije početka liječenja lijekom Macitentan AccordPharma i tijekom liječenja kako bi ispitao:

- imate li anemiju (smanjeni broj crvenih krvnih stanica)
- radi li Vam jetra ispravno

Ako imate anemiju (smanjeni broj crvenih krvnih stanica), možete imati sljedeće znakove:

- omaglica
- umor/malaksalost/slabost
- ubrzan puls, osjećaj lupanja srca
- bljedilo kože

Ako primijetite bilo koji od navedenih znakova, **obavijestite svog liječnika.**

Znakovi da Vaša jetra ne radi normalno mogu uključivati:

- mučninu
- povraćanje
- vrućicu
- bol u trbuhu (abdomenu)
- žutilo kože i bjeloočnica (žuticu)
- tamno obojanu mokraću
- svrbež kože
- neuobičajeni umor ili iscrpljenost (letargiju ili umor)
- sindrom nalik gripi (bol u zglobovima i mišićima s vrućicom)

Ukoliko primijetite ijedan od ovih znakova, **odmah obavijestite svog liječnika.**

Ako imate problema s bubrežima, obavijestite svog liječnika prije primjene lijeka Macitentan AccordPharma. Macitentan može dovesti do sniženja krvnog tlaka i smanjenja hemoglobina u bolesnika s bubrežnim problemima.

U bolesnika sa venookluzivnom bolešću pluća (začepljenje plućnih vena), primjena lijekova za liječenje PAH-a, uključujući lijek Macitentan AccordPharma, može izazvati plućni edem. Ako kod uzimanja lijeka Macitentan AccordPharma imate znakove plućnog edema, poput iznenadnog, značajno pojačanog nedostatka zraka i smanjenog unosa kisika, **odmah obavijestite svog liječnika.** Vaš liječnik može obaviti dodatne pretrage i odrediti koji je režim liječenja najprikladniji za Vas.

## **Djeca i adolescenti**

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 2 godine jer djelotvornost i sigurnost nisu utvrđene.

## **Drugi lijekovi i Macitentan AccordPharma**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Macitentan AccordPharma može utjecati na druge lijekove.

Ako lijek Macitentan AccordPharma uzimate zajedno s drugim lijekovima, uključujući one navedene u nastavku, učinci lijeka Macitentan AccordPharma ili tih drugih lijekova mogu se promijeniti. Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- rifampicin, klaritromicin, telitromicin, ciprofloksacin, eritromicin (antibiotici za liječenje infekcija)
- fenitoin (liječnik za liječenje epileptičkih napadaja)
- karbamazepin (za liječenje depresije i epilepsije)
- gospina trava (biljni pripravak koji se koristi za liječenje depresije)



- ritonavir, sakvinavir (koriste se za liječenje HIV infekcije)
- nefazodon (koristi se za liječenje depresije)
- ketokonazol (osim šampona), flukonazol, itrakonazol, mikonazol, vorikonazol (lijekovi protiv gljivičnih infekcija)
- amiodaron (za kontrolu srčanog ritma)
- ciklosporin (koristi se za sprječavanje odbacivanja organa nakon presađivanja)
- diltiazem, verapamil (za liječene visokog krvnog tlaka ili određenih srčanih problema)

### **Macitentan AccordPharma s hranom**

Ako uzimate piperin kao dodatak prehrani, to može promijeniti način na koji tijelo odgovara na neke lijekove, uključujući lijek Macitentan AccordPharma. U tom slučaju obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Macitentan AccordPharma može naškoditi nerođenoj djeci začetoj prije, tijekom ili neposredno nakon liječenja.

- Ako postoji mogućnost da zatrudnite, koristite pouzdanu metodu kontrole začeca (kontracepcije) dok uzimate lijek Macitentan AccordPharma. Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome.
- Nemojte uzimati lijek Macitentan AccordPharma ako ste trudni ili planirate zatrudnjeti.
- Ako zatrudnite ili mislite da biste mogli zatrudnjeti dok uzimate lijek Macitentan AccordPharma, ili kratko nakon prekida uzimanja lijeka Macitentan AccordPharma (do 1 mjeseca), odmah potražite svog liječnika.

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, Vaš liječnik će od Vas tražiti da obavite testiranje na trudnoću prije početka uzimanja lijeka Macitentan AccordPharma te redovito (jednom mjesečno) sve dok uzimate lijek Macitentan AccordPharma.

Nije poznato prelazi li Macitentan AccordPharma u majčino mlijeko. Nemojte dojit dok uzimate lijek Macitentan AccordPharma. Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome.

### **Plodnost**

Ako ste muškarac i uzimate lijek Macitentan AccordPharma, postoji mogućnost da će Vam ovaj lijek smanjiti broj spermija. Razgovarajte sa svojim liječnikom ako imate bilo kakvih pitanja ili ste zabrinuti u vezi navedenoga.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Macitentan AccordPharma može uzrokovati nuspojave poput glavobolje i sniženog krvnog tlaka (navedene u dijelu 4.), a simptomi Vašeg stanja Vas također mogu učiniti manje sposobnima za upravljanje vozilima ili rad sa strojevima.

### **Macitentan AccordPharma sadrži laktozu, sojin lecitin i natrij**

Macitentan AccordPharma sadrži šećer zvan laktoza. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Macitentan AccordPharma sadrži lecitin dobiven od soje. Ako ste alergični na soju, nemojte uzimati ovaj lijek (pogledajte dio 2. „Nemojte uzimati lijek Macitentan AccordPharma“).

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### 3. Kako uzimati lijek Macitentan AccordPharma

Macitentan AccordPharma smije propisati samo liječnik s iskustvom u liječenju plućne arterijske hipertenzije.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Odrasli i djeca mlađa od 18 godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg

Preporučena doza lijeka Macitentan AccordPharma je jedna tableta od 10 mg, jednom dnevno. Progutajte tabletu cijelu, s čašom vode, nemojte žvakati ili lomiti tabletu. Lijek Macitentan AccordPharma možete uzeti s hranom ili bez nje. Najbolje je uzeti tabletu u isto vrijeme svaki dan.

Za djecu tjelesne težine manje od 40 kg moraju se koristiti drugi lijekovi.

#### **Ako uzmete više lijeka Macitentan AccordPharma nego što ste trebali**

Ako ste uzeli više tableta nego što ste trebali, možete osjetiti glavobolju, mučninu ili povraćanje. Obratite se liječniku za savjet.

#### **Ako ste zaboravili uzeti lijek Macitentan AccordPharma**

Ako ste zaboravili uzeti lijek Macitentan AccordPharma, uzmite dozu čim se sjetite, a potom nastavite uzimati svoje tablete u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

#### **Ako prestanete uzimati lijek Macitentan AccordPharma**

Macitentan AccordPharma je terapija koju trebate nastaviti uzimati kako biste kontrolirali svoj PAH. Nemojte prestati uzimati lijek Macitentan AccordPharma osim ako se niste o tome dogovorili sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

### 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

**Manje česte ozbiljne nuspojave** (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba)

- alergijske reakcije (oticanje oko očiju, lica, usana, jezika ili grla, svrbež i/ili osip)
- Ako primijetite bilo koji od navedenih znakova, odmah obavijestite svog liječnika.

**Vrlo česte nuspojave** (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba)

- anemija (nizak broj crvenih krvnih stanica) ili sniženi hemoglobin
- glavobolja
- bronhitis (upala dišnih putova)
- nazofaringitis (upala grla i nosa)
- edem (oticanje), naročito gležnjeva i stopala

**Česte nuspojave** (mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba)

- faringitis (upala grla)
- influenza (gripa)
- infekcija mokraćnog sustava (infekcija mokraćnog mjehura)
- hipotenzija (niski krvni tlak)
- kongestija nosa (začepljen nos)
- povišene vrijednosti jetrenih pretraga
- leukopenija (snižene vrijednosti leukocita)

- trombocitopenija (snižene vrijednosti trombocita)
- navale crvenila (crvenilo kože)
- pojačano krvarenje iz maternice

### **Nuspojave u djece i adolescenata**

Navedene nuspojave mogu se javiti i u djece. Dodatne nuspojave vrlo često opažene kod djece uključuju infekciju gornjih dišnih putova (infekciju nosa, sinusa ili grla) i gastroenteritis (upalu želuca i crijeva). Rinitis (svrbež nosa, curenje iz nosa ili začepljen nos) je često opažen kod djece.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka

## **5. Kako čuvati lijek Macitentan AccordPharma**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Macitentan AccordPharma se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Macitentan AccordPharma sadrži**

Djelatna tvar je macitentan. Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg macitentana.

- Drugi sastojci su laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza (E460), natrijev škroboglikolat, poloksamer 188, povidon K-30 i magnezijev stearat.
- Ovojnica: polivinilni alkohol (E1203), titanijev dioksid (E171), talk (E553b), [sojin] lecitin (E322) i ksantanska guma (E415).

### **Kako Macitentan AccordPharma izgleda i sadržaj pakiranja**

Macitentan AccordPharma 10 mg tablete su bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete, s oznakom „NL“ utisnutom na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Macitentan AccordPharma se isporučuje kao filmom obložene tablete od 10 mg u prozirnog PVC/PE/PVDC blisteru ili prozirnog PVC/PVDC blisteru u kutijama koje sadrže 15 ili 30 filmom obloženih tableta i 15x1 ili 30x1 filmom obloženu tabletu u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

Španjolska

**Proizvođač**

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

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

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

Accord Healthcare Single Member S.A.,  
64<sup>th</sup> Km National Road Athens,  
Lamia, Schimatari, 32009, Grčka

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.