

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Macitentan AccordPharma 10 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg macitentan tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok:

38,4 mg laktózt (monohidrát formájában) és 0,06 mg szójalecitint (E322) tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Fehér-törféheér színű, kerek, mindkét oldalán domború felületű filmtabletták, egyik oldalukon „NL” mélynyomású jelöléssel és a másik oldaluk sima. A tabletták átmérője körülbelül 5,5 mm.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Felnőttek

A Macitentan AccordPharma – monoterápiában vagy kombinálva – a WHO funkcionális beosztása szerinti II. és III. stádiumba sorolt pulmonális artériás hipertóniában (PAH) szenvedő felnőtt betegek hosszú távú kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

Gyermekek és serdülők

A Macitentan AccordPharma – monoterápiában vagy kombinálva – a WHO funkcionális beosztása szerinti II. és III. stádiumba sorolt pulmonális artériás hipertóniában (PAH) szenvedő, 18 évesnél fiatalabb, legalább 40 kg testtömegű gyermekgyógyászati betegek hosszú távú kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést kizárólag a PAH kezelésében jártas orvos kezdheti el és monitorozhatja.

Adagolás

Felnőtt és 18 évesnél fiatalabb, legalább 40 kg testtömegű gyermekgyógyászati betegek

A készítmény ajánlott dózisa naponta egyszer 10 mg. A Macitentan AccordPharma-t minden nap körülbelül ugyanabban az időben kell bevenni.

Ha a beteg elmulaszt egy Macitentan AccordPharma-dózist bevenni, akkor a betegnek azt kell mondani, hogy azt a lehető leghamarabb vegye be, majd a következő dózist az előírt adagolásnak megfelelő időpontban vegye be. A beteget tájékoztatni kell, hogy ne vegyen be egyszerre két dózist, ha egy kimaradt.

A 10 mg-os filmtabletta alkalmazása kizárólag a legalább 40 kg testtömegű gyermekgyógyászati betegeknél javasolt. A kevesebb mint 40 kg testtömegű gyermekgyógyászati betegek esetében más készítményeket kell alkalmazni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

65 évesnél idősebb betegeknél nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Farmakokinetikai adatok alapján enyhe, közepesen súlyos és súlyos fokú májkárosodás esetén a dózis megváltoztatása nem szükséges (lásd 4.4 és 5.2 pontok). Azonban közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő PAH betegek esetében nincs klinikai tapasztalat a macitentán alkalmazását illetően. Tilos elkezdni a macitentán szedését súlyos májkárosodásban szenvedő, valamint klinikailag szignifikáns mértékben megemelkedett májtranszamináz-szinttel (a normálérték felső határának több mint 3-szorosa ($>3 \times \text{ULN}$); lásd 4.3 és 4.4 pont) rendelkező betegeknek.

Vesekárosodás

Farmakokinetikai adatok alapján vesekárosodás esetén a dózis megváltoztatása nem szükséges. Súlyos vesekárosodásban szenvedő PAH betegek esetében nincs klinikai tapasztalat a macitentán alkalmazását illetően. A macitentán alkalmazása nem ajánlott dialíziskezelés alatt álló betegek esetében (lásd 4.4 és 5.2 pontok).

Gyermekek és serdülők

A macitentán adagolását és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

Az alkalmazás módja

A filmtabletta nem törhető, és egészben, vízzel kell lenyelni. Étellel vagy anélkül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, a szójával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Terhesség (lásd 4.6 pont).
- Fogamzóképes nők, akik nem alkalmaznak megbízható fogamzásgátlást (lásd 4.4 és 4.6 pont).
- Szoptatás (lásd 4.6 pont).
- Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek (cirrhosiszal vagy cirrhosis nélkül) (lásd 4.2 pont).
- Ha a máj transzaminázok (glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) és/vagy a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GPT) kiindulási szintje $>3 \times \text{ULN}$ (lásd 4.2 és 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A macitentán-kezelés előny-kockázat arányát a WHO funkcionális beosztása szerinti I. stádiumba sorolt pulmonális artériás hipertóniában szenvedő betegek esetében még nem állapították meg.

Májfunkció

A máj transzaminázok (GOT, GPT) emelkedett szintjét a PAH és endothelin receptor antagonisták (ERA) hatásának tulajdonították. Súlyos májkárosodás vagy emelkedett transzamináz-szintek esetén ($>3 \times \text{ULN}$) (lásd 4.2 és 4.3 pont) nem szabad elkezdni a macitentán-kezelést, valamint közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél sem javasolt. A macitentán-kezelés megkezdése előtt májenzimvizsgálatot kell végezni.

A betegeket monitorozni kell a májkárosodás jeleinek észlelése érdekében, illetve havonta ajánlott a GPT- és GOT-szint ellenőrzése. A transzamináz-szint hosszan tartó, megmagyarázhatatlan, klinikailag jelentős emelkedése esetén, vagy ha az emelkedést a bilirubinszint emelkedése ($>2 \times \text{ULN}$) kíséri, illetve ha májkárosodás klinikai tünetei jelentkeznek (pl. sárgaság), a macitentan-kezelést fel kell függeszteni.

A májenzimszintek normál tartományba való visszatérése esetén a macitentan-kezelés újraindítása megfontolható azoknál a betegeknél, akiknél nem voltak tapasztalhatók májkárosodás klinikai tünetei. Hepatológiai szakvélemény kérése ajánlott.

Hemoglobinkoncentráció

A hemoglobinkoncentrációk csökkenését kapcsolatba hozták az endotelinreceptor-antagonistákkal (ERA-k), köztük a macitentan-nal is (lásd 4.8 pont). Placebokontrollos vizsgálatokban a macitentan-nal összefüggő hemoglobinkoncentráció-csökkenés nem volt progresszív, a kezelés első 4–12 hete után stabilizálódott és stabil maradt a tartós kezelés ideje alatt. A macitentan és más ERA-k esetében vértranszfúziót indokló anémiás esetekről számoltak be. Súlyos anémiában szenvedő betegek esetében nem ajánlott a macitentan-kezelés megkezdése. Ajánlott hemoglobinkoncentráció-mérést végezni a kezelés megkezdése előtt, illetve a kezelés ideje alatt, amikor az klinikailag indokolt.

Pulmonális venookklúzív betegség

Értágító szerek (főként prosztaciklinek) pulmonális venookklúzív betegségben szenvedő betegeknél történő alkalmazása esetén tüdőödéma előfordulását jelentették. Ezért, amennyiben pulmonális artériás hipertóniában szenvedő betegeknél macitentan szedése közben tüdőödémára utaló jeleket észlelnek, számolni kell a pulmonális venookklúzív betegség lehetőségével.

Alkalmazás fogamzóképes nők számára

A fogamzóképes nők macitentan-kezelésének elkezdése előtt ellenőrizni kell, hogy nem áll-e fenn terhesség, szakszerű útmutatást kell adni a fogamzásgátló módszerekről, és megbízható fogamzásgátlást kell alkalmazni (lásd 4.3 és 4.6 pont). A macitentan-kezelés befejeztét követően egy hónapig nem szabad teherbe esni. A macitentan-kezelés ideje alatt ajánlott havonta egyszer terhességi tesztet végezni, a terhesség korai felismerése érdekében.

Erős CYP3A4-induktorokkal történő egyidejű alkalmazás

Erős CYP3A4-induktorok jelenlétében csökkenhet a macitentan hatásossága. A macitentan erős CYP3A4-induktorokkal (pl. rifampicin, közönséges orbáncfű, karbamazepin és fenitoin) való kombinált alkalmazása kerülendő (lásd 4.5 pont).

Erős CYP3A4-inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazás

A macitentan erős CYP3A4-inhibitorokkal (pl. itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon, ritonavir és szakvinavir) történő együttes adásakor megfelelő körültekintéssel kell eljárni (lásd 4.5 pont).

Egyidejű alkalmazás közepesen erős, kettős vagy kombinált CYP3A4- és CYP2C9-inhibitorokkal

Elővigyázatosság szükséges, amikor a macitentan közepesen erős, kettős CYP3A4- és CYP2C9-inhibitorokkal (például flukonazzal és amiodaronnal) alkalmazzák egyidejűleg (lásd 4.5 pont).

Akkor is elővigyázatosság szükséges, amikor a macitentan egy közepesen erős CYP3A4-inhibitorral (például ciprofloxacinnal, ciklosporinnal, diltiazemmel, eritromicinnal, verapamillal), valamint egy közepesen erős CYP2C9-inhibitorral (például mikonazzal, piperinnel) adják együtt (lásd 4.5 pont).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nagyobb a hypotonia és az anémia előfordulásának kockázata macitentán-kezelés alatt. Következésképpen fontolóra kell venni a vérnyomás és a hemoglobinszint monitorozását. A súlyos vesekárosodásban szenvedő PAH-os betegek esetében nincs klinikai tapasztalat a macitentán alkalmazását illetően. Ezen populáció kezelésekor elővigyázatossággal kell eljárni. Nincs tapasztalat a macitentán alkalmazását illetően azoknál a betegeknél, akik dialíziskezelés alatt állnak, ezért ennél a populációnál nem ajánlott a macitentán alkalmazása (lásd 4.2 és 5.2 pontok).

Ismert hatású segédanyagok

A Macitentan AccordPharma laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban szenvedő betegek nem szedhetik ezt a gyógyszert.

A Macitentan AccordPharma tabletták szójalecitint tartalmaznak. Amennyiben a beteg túlérzékeny a szójára, ez a gyógyszer nem alkalmazható (lásd 4.3 pont).

Egyéb segédanyagok

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

In vitro vizsgálatok

A citokróm P450 CYP3A4 a fő enzim, mely részt vesz a macitentán metabolizmusában, valamint aktív metabolitjának, az aprocitentánnak a képződésében, a CYP2C8-, CYP2C9- és CYP2C19-enzimek csekély mértékű közreműködése mellett (lásd 5.2 pont). A macitentánnak és aktív metabolitjainak nincs klinikailag releváns gátló vagy serkentő hatása a citokróm P450 enzimekre.

A macitentán és aktív metabolitjai klinikailag releváns koncentrációban nem gátolják a hepatikus és vese uptake-transzportereket, beleértve a szervesanion-transzporter polipeptideket is (OATP1B1 és OATP1B3). A macitentán és aktív metabolitjai nem releváns szubsztátjai az OATP1B1-nek és az OATP1B3-nak, azonban passzív diffúzióval bejutnak a májba.

A macitentán és aktív metabolitjai klinikailag releváns koncentrációban nem gátolják a máj és a vese effluxpompáit, beleértve a multidrog-rezisztencia fehérjét (P-gp, MDR-1) és a multidrog- és toxikuskomponens-kilökő transzportereket (MATE1 és MATE2-K). A macitentán nem szubsztátja a P-gp/MDR-1-nek.

Klinikailag releváns koncentrációkban a macitentán és aktív metabolitjai nem lépnek kölcsönhatásba azokkal a fehérjékkel, amelyek érintettek a máj epesótranszportjában, úgymint az epesóexport-pumpa (BSEP) és a nátrium-függő taurokolát-kotranszporter polipeptid (NTCP).

In vivo vizsgálatok

Erős CYP3A4-induktorok

Napi 600 mg rifampicin (erős CYP3A4-induktor) egyidejűleg alkalmazva 79%-kal csökkentette a dinamikus egyensúlyi állapotú macitentán-expozíciót, azonban nem befolyásolta az aktív metabolitok expozícióját. Olyan erős CYP3A4-induktor jelenlétében, mint például a rifampicin, számolni kell a macitentán hatásosságának csökkenésével. Kerülni kell a macitentán és az erős CYP3A4-induktorok kombinációját (lásd 4.4 pont).

Ketokonazol

Egy erős CYP3A4-inhibitor, a napi 400 mg ketokonazol jelenlétében a macitentán-expozíció körülbelül kétszeresére növekedett. A fiziológiai alapú farmakokinetikai modellezéssel (PBPK) meghatározott várható növekedés, naponta kétszer 200 mg ketokonazolt alkalmazva körülbelül háromszoros volt. Figyelembe kell venni az ilyen modellek bizonytalanságait. A macitentán aktív metabolitjainak expozíciója 26%-kal csökkent. Óvatosan kell eljárni a macitentán és erős CYP3A4-inhibitorok egyidejű alkalmazásakor (lásd 4.4 pont).

Flukonazol

Napi 400 mg flukonazol jelenléte mellett, ami egy közepesen erős, kettős CYP3A4- és CYP2C9-inhibitor, a macitentán-expozíció az élettani alapú farmakokinetikai modellezés alapján megközelítőleg 3,8-szeresére emelkedhet. Ugyanakkor nem volt klinikailag jelentős változás a macitentán aktív metabolitjának expozíciójában. Az ilyen modellezés bizonytalansági tényezőit azonban figyelembe kell venni. Elővigyázatosság szükséges, amikor a macitentánt közepesen erős, kettős CYP3A4- és CYP2C9-inhibitorokkal (például flukonazzal és amiodaronnal) alkalmazzák egyidejűleg (lásd 4.4 pont).

Szintén elővigyázatosság szükséges, amikor a macitentánt egy közepesen erős CYP3A4-inhibitorral (például ciprofloxacinnal, ciklosporinnal, diltiazemmel, eritromicinnal, verapamillal), valamint egy közepesen erős CYP2C9-inhibitorral (például mikonazzal, piperinnel) adják együtt (lásd 4.4 pont).

Warfarin

A naponta egyszeri 10 mg-os macitentán dózis többszöri adagolása nem volt hatással az S-warfarin (CYP2C9-szubsztrát) vagy az R-warfarin (CYP3A4-szubsztrát) expozíciójára, egy egyszeri 25 mg-os warfarin-dózis alkalmazását követően. A macitentán nem befolyásolta a warfarin farmakodinámiai hatását az INR-értékre. A warfarin nem befolyásolta a macitentán és aktív metabolitjainak farmakokinetikáját.

Szildenafil

Dinamikus egyensúlyi állapotban, naponta egyszeri 10 mg macitentánnal együtt alkalmazva a napi háromszori 20 mg sildenafil expozíciója 15%-kal növekedett. A CYP3A4-szubsztrát sildenafil nem befolyásolja a macitentán farmakokinetikáját, azonban 15%-kal csökkent a macitentán aktív metabolitjainak expozíciója. Ezeket a változásokat nem tekintik klinikailag relevánsnak. A szildenafillel kombinálva adott macitentán hatékonyságát és biztonságosságát PAH betegek körében végzett placebokontrollos vizsgálatban igazolták.

Ciklosporin A

Naponta kétszeri, 100 mg ciklosporin A-val egyidejűleg alkalmazott CYP3A4- és OATP inhibitorok nem befolyásolták klinikailag jelentős mértékben a macitentán és aktív metabolitjai steady state expozícióját.

Hormonális fogamzásgátlók

Napi egyszeri 10 mg macitentán nem befolyásolta egy orálisan alkalmazott fogamzásgátló (1 mg noretiszteron és 35 µg etinilösztadiol) farmakokinetikáját.

Emlőkarcinóma-rezisztencia fehérje (BCRP) szubsztrát gyógyszerek

Napi egyszeri 10 mg macitentán nem befolyásolta BCRP szubsztrát gyógyszer (riociguát 1 mg; rozuvasztatin 10 mg) farmakokinetikáját.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Alkalmazás fogamzóképes nők számára/Fogamzásgátlás nőknél és férfiaknál

A fogamzóképes nők macitentan-kezelésének elkezdése előtt ellenőrizni kell, hogy nem áll-e fenn terhesség, szakszerű útmutatást kell adni a fogamzásgátló módszerekről, és megbízható fogamzásgátlást kell alkalmazni (lásd 4.3 és 4.4 pont). A macitentan-kezelés befejeztét követően egy hónapig nem szabad teherbe esni. A macitentan-kezelés ideje alatt ajánlott havonta egyszer terhességi tesztet végezni, a terhesség korai felismerése érdekében.

Terhesség

A macitentan terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Az emberre kifejtett lehetséges kockázat nem ismert. A macitentan ellenjavallt terhesség alatt és azoknál a fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak megbízható fogamzásgátlást (lásd 4.3 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a macitentan kiválasztódik-e az anyatejbe. A macitentan és metabolitjai bekerülnek a szoptató patkányok tejébe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A macitentan alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 pont).

Férfi termékenység

A macitentan-kezelést követően hím állatoknál tubuláris atrófia volt megfigyelhető a herékben (lásd 5.3 pont). Az ERA-t szedő betegeknél a spermiumok számának csökkenését figyelték meg. A macitentan, más ERA-khoz hasonlóan, nemkívánatos hatása lehet a férfiak spermatogenezisére.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A macitentan kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt hatásokat nem vizsgálták. Azonban a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket esetleg befolyásoló mellékhatások (ügymint fejfájás, hypotonia) előfordulhatnak (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összegzése

A SERAPHIN vizsgálatban a leggyakrabban jelentett mellékhatás a nasopharyngitis (14%), a fejfájás (13,6%) és az anémia (13,2%, lásd 4.4 pont) volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A macitentan biztonságosságát egy hosszú távú, placebokontrollos klinikai vizsgálat során 742, PAH-ban szenvedő és tüneteket mutató felnőtt és serdülő betegen vizsgálták (SERAPHIN vizsgálat). A kezelés átlagos időtartama 103,9 hét volt a 10 mg macitentan-nal kezelt csoport és 85,3 hét volt a placebocsoport esetében. A klinikai vizsgálat során azonosított, macitentan-nal kapcsolatos mellékhatások felsorolását az alábbi táblázat tartalmazza. A táblázatban a forgalomba hozatalt követően azonosított mellékhatások is szerepelnek.

A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg).

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nagyon gyakori	Nasopharyngitis
	Nagyon gyakori	Bronchitis
	Gyakori	Pharyngitis
	Gyakori	Influenza
	Gyakori	Húgyúti fertőzés
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Anemia, hemoglobinszint csökkenés ⁵
	Gyakori	Leukopenia ⁶
	Gyakori	Thrombocytopenia ⁷
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Túlérzékenységi reakciók (pl. angioödéma, pruritus, kiütés) ¹
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Hypotonia ² , kipirulás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	Orrdugulás ¹
Máj- és epebetegségek és tünetek	Gyakori	Emelkedett transzamináz szintek ⁴
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Gyakori	Fokozott uterus vérzés ⁸
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Ödéma, folyadékretenció ³

¹ Összesített, placebokontrollos vizsgálatokból származó adatok.

⁸ Beleértve a következő preferált kifejezéseket is: erős menstruációs vérzés, kóros uterusvérzés, menstruációk közötti vérzés, uterus-/vaginalis vérzés, polymenorrhoea és szabálytalan menstruáció. A gyakoriság a nőknél történt expozíción alapul.

Kiválasztott mellékhatások leírása

²A hipotóniát az ERA-k, köztük a macitentan alkalmazásával hozták összefüggésbe. A SERAPHIN-ban, egy PAH-ban szenvedő betegek körében végzett hosszú távú, kettős vak vizsgálatban a 10 mg macitentan-nal kezelt betegek 7,0%-a, míg a placebóval kezelt betegek 4,4%-a számolt be hypotóniáról. Ez a 10 mg-os dózisú macitentan-kezelés esetében 3,5 esemény/100 betegévről, míg a placebo esetében 2,7 esemény/100 betegévről felel meg.

³Az ödémát/folyadékretenciót az ERA-k, köztük a macitentan alkalmazásával hozták összefüggésbe. A SERAPHIN-ban, egy PAH-ban szenvedő betegek körében végzett, hosszú távú, kettős vak vizsgálatban a 10 mg-os dózisú macitentan-nal kezelt betegek 21,9%-nál, míg a placebo esetében 20,5%-nál jelentkezett mellékhatásként az ödéma. Egy idiopátiás tüdőfibrózisban szenvedő, felnőtt betegek körében végzett, kettős vak vizsgálatban a macitentan-nal kezelt betegek 11,8%-nál, míg a placebo esetében 6,8%-nál jelentkezett mellékhatásként a perifériás ödéma. Kettős, szisztémás szklerózissal összefüggésbe hozható ujjfekélyes, felnőtt betegek körében végzett, kettős vak klinikai vizsgálatban a 10 mg macitentan-nal kezelt betegek 13,4-16,1%-nál, míg a placebo esetében 6,2-4,5%-nál jelentkezett mellékhatásként a perifériás ödéma.

Kóros laboratóriumi eredmények

⁴Máj transzaminázok

A SERAPHIN-ban, egy kettős vak, PAH-ban szenvedő betegek körében végzett vizsgálatban a transzaminázok (GPT/GOT) szintjének a normálérték felső határának háromszorosánál magasabb

szintre történő emelkedése a 10 mg-os dózisu macitentán-kezelésben részesült betegek 3,4%-ánál, míg a placebokezelésben részesült betegek 4,5%-ánál fordult elő. A normálérték felső határának ötszörösénél magasabb szint a 10 mg-os dózisu macitentán-csoportban a betegek 2,5%-ánál, a placebo csoportban pedig a betegek 2%-ánál volt megfigyelhető.

⁵Hemoglobin

A SERAPHIN-ban, egy PAH-ban szenvedő betegek körében végzett, kettős vak vizsgálatban a placebo csoport hemoglobinszintjéhez képest a 10 mg-os dózisu macitentán-csoportban átlagosan 1 g/dl csökkenés volt megfigyelhető. A kiindulási értékről 10 g/dl alá csökkent a hemoglobinkoncentráció a 10 mg-os dózisu macitentánnal kezelt betegek 8,7%-nál és a placebóval kezelt betegek 3,4%-ánál.

⁶Fehérvérsejtek

A SERAPHIN-ban, egy PAH-ban szenvedő betegek körében végzett, kettős vak vizsgálatban a 10 mg-os dózisu macitentánnal kezelt betegeknek a $0,7 \times 10^9/l$ -es kiindulási értékéhez képest az átlagos leukocitaszám csökkenése volt megfigyelhető, míg a placebo csoportban nem mutatkozott változás.

⁷Trombociták

A SERAPHIN-ban, egy PAH-ban szenvedő betegek körében végzett, kettős vak vizsgálatban a 10 mg-os dózisu macitentánnal való kezelés $17 \times 10^9/l$ -rel, míg a placebóval történt kezelés $11 \times 10^9/l$ -rel csökkentette az átlagos trombocitaszámot.

Hosszú távú biztonságosság

A kulcsfontosságú (pivotális) SERAPHIN kettős vak vizsgálatban résztvevő 742 beteg közül 550 beteg lépett be a hosszú távú, nyílt elrendezésű (*open-label* – OL) kiterjesztéses vizsgálatba. (A nyílt elrendezésű kohorszban 182 olyan beteg volt, akik folytatták a 10 mg macitentán-kezelést és 368 olyan beteg, akik eddig placebót vagy 3 mg macitentánt kaptak, és 10 mg macitentán-kezelésre váltottak.)

Ennek az 550 betegnek a hosszú távú, 3,3 éves medián időtartamú követése, valamint egy 10,9 éves maximális expozíció adatai olyan biztonságossági profilt mutattak, ami konzisztens volt a SERAPHIN kettős vak fázisa alapján fent leírtakkal.

Gyermekek és serdülők (≥ 2 éves kortól 18 évesnél fiatalabb korig)

A macitentán biztonságosságát a TOMORROW vizsgálatban értékelték, ami egy, PAH-ban szenvedő, gyermekgyógyászati betegeknek végzett, III. fázisú vizsgálat volt. Összesen 72, legalább 2 éves, de 18 évesnél fiatalabb beteget randomizáltak, és mindannyian macitentánt kaptak. A beválasztáskor az átlagéletkor 10,5 év volt (tartomány: 2,1 év–17,9 év). A randomizált vizsgálatban a kezelés medián időtartama 168,4 hét volt (tartomány: 12,9 hét–312,4 hét) a macitentán-karon.

Összességében a biztonságossági profil ebben a gyermekgyógyászati populációban összhangban volt a felnőtt populációban megfigyelttel. A fenti táblázatba foglalt mellékhatások mellett az alábbi, gyermekgyógyászati mellékhatásokról számoltak be: felső légúti fertőzés (31,9%), rhinitis (8,3%) és gastroenteritis (11,1%).

A nyílt elrendezésű, III. fázisú PAH3001 vizsgálatban további 5 japán (legalább 2 éves, de 18 évesnél fiatalabb) beteget kezeltek macitentánnal. A beválasztáskori medián életkor 9 év volt (tartomány: 2 év–13 év). A vizsgálatban alkalmazott macitentán-kezelés medián időtartama 51,1 hét volt (tartomány: 50,1 hét–52,6 hét). Összességében a biztonságossági profil ebben a gyermekgyógyászati populációban összhangban volt a TOMORROW vizsgálatban megfigyelttel.

Gyermekek (≥ 1 hónapos kortól 2 évesnél fiatalabb korig)

További 11, legalább 1 hónapos, de 2 évesnél fiatalabb beteget választottak be, akik randomizáció nélkül kaptak macitentánt. Kilenc beteg a TOMORROW vizsgálat nyílt elrendezésű karjáról, két japán beteg pedig a PAH3001-vizsgálatból került beválasztásra. A beválasztáskor a TOMORROW vizsgálat betegeinek életkor tartománya 1,2 év–1,9 év volt, és a kezelés medián időtartam 37,1 hét volt (tartomány: 7,0–72,9 hét). A beválasztáskor a PAH3001 vizsgálat 2 betegének életkora 21 hónap és 22 hónap volt, a kezelés időtartama pedig 52,7 hét, illetve 51,6 hét volt.

Összességében a biztonságossági profil ebben a gyermekgyógyászati populációban összhangban volt a felnőtt populációban és a legalább 2 éves, de 18 évesnél fiatalabb korú gyermekeknél és serdülőknél megfigyelttel, ugyanakkor nagyon korlátozott mennyiségű klinikai biztonságossági adat áll rendelkezésre ahhoz, hogy megbízható biztonságossági következtetést lehessen megállapítani a 2 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati populációra.

A macitentán biztonságosságát 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem igazolták (lásd 4.2 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A macitentánt egyszeri, legfeljebb 600 mg-os dózisban alkalmazták egészséges felnőtt vizsgálati alanyoknál. A megfigyelt nemkívánatos reakciók a következők voltak: fejfájás, hányinger és hányás. Túlادagolás esetén a szokásos szupportív kezelést kell szükség szerint alkalmazni. A macitentán nagyfokú fehérjékötő tulajdonsága miatt nem valószínű, hogy a dialízis hatásos lehet.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vérnyomáscsökkentők, vérnyomáscsökkentők pulmonális artériás hypertóniára, ATC-kód: C02KX04.

Hatásmechanizmus

Az endotelin (ET)-1 és receptorai (ET_A és ET_B) számos folyamatban részt vesznek, úgymint vazokonstrikció, fibrózis, proliferáció, hipertrófia és gyulladás. Olyan kóros állapotokban, mint a PAH a helyi ET-rendszer upregulálódik és szerepet játszik a vaszkuláris hipertrófiában és a szervi károsodásban.

A macitentán egy orálisan aktív, hatásos endotelinreceptor-antagonista, amely az ET_A- és ET_B-receptoron egyaránt kifejti hatását és *in vitro* körülmények között hozzávetőlegesen 100-szorosan szelektívebb az ET_A iránt, mint az ET_B iránt. A macitentán nagy receptoraaffinitást és tartós kötődést mutat a humán pulmonális artériás simaizomsejtek ET receptoraihoz. Ez megakadályozza az endotelin által mediált másodlagos hírvivőrendszerek aktiválódását, így a vazokonstrikciót és simaizomsejt-proliferációt.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Hatásosság a pulmonális artériás hipertóniában szenvedő betegeknél

A hosszú távú morbiditás és mortalitás értékeléséhez egy multicentrikus, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportos, eseményvezérelt, III. fázisú (AC-055-302/SERAPHIN) kimenetelt elemző vizsgálatot végeztek 742, PAH tüneteket mutató beteg részvételével, akiket három kezelési csoportba randomizáltak (placebo [n=250], illetve 3 mg [n=250] vagy 10 mg [n=242] macitentan naponta egyszer).

A vizsgálat kezdetekor a legtöbb bevont beteget (64%) állandó dózisu, speciális PAH-terápiával, azaz orálisan alkalmazott foszfodiészteráz-inhibitorokkal (61%) és/vagy belélegzett/orálisan alkalmazott prosztanoidokkal (6%) kezeltek.

A vizsgálat elsődleges végpontját a kettős vak kezelés végéig előforduló első morbiditási vagy mortalitási esemény (úgy mint halál, pitvari septostomia, tüdőtranszplantáció, intravénás (iv.) vagy szubkután (sc.) prosztanoid-kezelés megkezdése vagy a PAH egyéb súlyosbodása) időpontja volt. A vizsgálat meghatározása alapján a PAH egyéb súlyosbodása akkor áll fenn, ha az alábbiak közül mindhárom állítás igaz: a 6 perces séta alatt megtett távolság (6MWD) tartósan, legalább 15%-kal csökkent a kiindulási értékhez képest, súlyosbodtak a PAH tünetei (a WHO funkcionális beosztása szerinti súlyosbodás vagy jobbszívfél-elégtelenség), illetve újabb PAH-kezelés szükségessége. Minden eseményt egy független, a kezelési beosztást nem ismerő bizottság igazolt.

A vizsgálat végéig (end-of-study, EOS) minden betegnek nyomon követték a vitális állapotát. Egy előre meghatározott számú elsődleges végpont elérése jelentette a vizsgálat végét. A kezelés vége (end-of-treatment, EOT) és a vizsgálat vége közötti időszakban a betegek nyílt elrendezésben 10 mg macitentan vagy más PAH-kezelést kaphattak. A teljes kettős vak kezelés medián időtartama 115 hét volt (legfeljebb 188 hetes macitentan-kezelés).

A betegek átlagéletkora 46 év (12 és 85 év közöttiek, ebből 20 beteg volt 18 évesnél fiatalabb, 706 beteg volt 18 és 74 év közötti, és 16 beteg volt 75 éves vagy annál idősebb) volt, többségük kaukázusi (55%) és nő (77%) volt. Körülbelül a betegek 52%-a volt II-es, 46%-a volt III-as és 2%-a volt IV-es stádiumú a WHO funkcionális besorolása alapján.

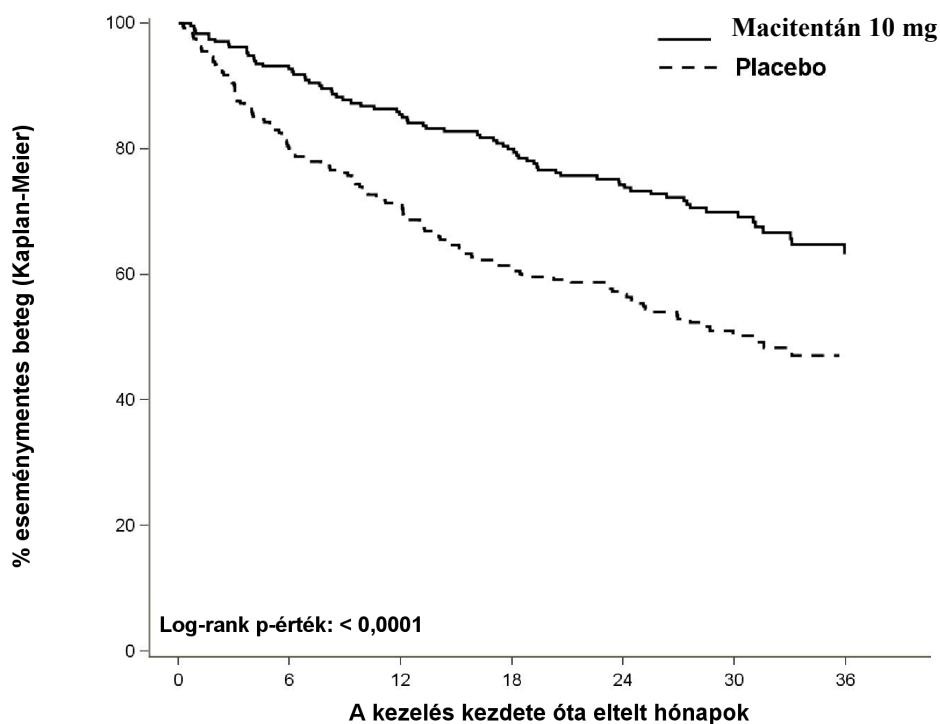
A vizsgált populációban az idiopátiás vagy öröklődő PAH volt a leggyakoribb betegség (57%), ezt követte a kötőszöveti rendellenességekkel kapcsolatos PAH (31%), a korrigált, egyszerű veleszületett szívbetegséggel kapcsolatos PAH (8%) és más eredetű PAH (gyógyszerek és toxinok [3%] és HIV [1%]).

Kimeneti végpontok

A 10 mg-os dózisu macitentanvaló kezelés a placebohoz képest 45%-os kockázatsökkenést (kockázati arány [HR] 0,55; 97,5%-os CI (konfidenciaintervallum) 0,39-0,76; log-rank $p < 0,0001$) eredményezett a kompozit morbiditási és mortalitási végpont tekintetében a kezelés befejezéséig tartó időszakban [1. ábra és 1. táblázat]. A kezelés hatása gyorsan jelentkezett és fennmaradt.

A 10 mg-os dózisu macitentanvaló kezelés hatásossága az elsődleges végpontra monoterápiás és kombinált formában alkalmazva is, a WHO funkcionális besorolásának megfelelően (I/II és III/IV) konzisztens volt az életkor, a nem, az etnikai hovatartozás, a földrajzi régió és a betegség etiológiája szerinti alcsoportokban.

1. ábra A Kaplan–Meier-becslés szerint az első morbiditási-mortalitási esemény a SERAPHIN vizsgálatban.



Kockázatnak kitétek száma							
Macitentan 10 mg	242	208	187	171	155	91	41
Placebo	250	188	160	135	122	64	23

1. táblázat Kimeneti események összefoglalása

Végpontok és statisztika	Betegek, akiknél valamilyen esemény jelentkezett		A kezelés összehasonlítása: 10 mg macitentan vs. placebo			
	Placebo (n=250)	Macitentan 10 mg (n=242)	Az abszolút kockázat csökkenése	A relatív kockázat csökkenése (97,5%-os CI)	HR ^a (97,5%-os CI)	Log-rank p-érték
Morbiditási-mortalitási esemény ^b	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Halál ^c n (%)	19 (7,6%)	14 (5,8%)	2%	36% (-42%; 71%)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
A PAH súlyosbodása n (%)	93 (37,2%)	59 (24,4%)	13%	49% (27%; 65%)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
Az iv./sc. prosztanoid-kezelés kezdete n (%)	6 (2,4%)	1 (0,4%)	2%			

^aa Cox-féle proporcionális veszélyek modell alapján

^bazon betegek %-os aránya, akiknél valamilyen esemény jelentkezett 36 hónap alatt = $100 \times (1 - \text{KM-becslés})$

^cbármely okból bekövetkező halál a kezelés időszakának végéig, tekintet nélkül a korábbi súlyosbodásra

A bármely okból bekövetkezett halálozások száma a vizsgálat végéig tartó időszakban a 10 mg macitentanál kezelte csoportban 35, míg a placebóval kezelte csoportban 44 volt (HR 0,77; 97,5%-os CI 0,46-1,28).

A PAH-hal kapcsolatos halálozások kockázata és a PAH miatti kórházi kezelés a kezelés időszakának végéig a placebocsoporthoz (84 esemény) képest 50%-kal (HR 0,50; 97,5%-os CI 0,34-0,75; log-rank $p < 0,0001$) csökkent a 10 mg-os dózisú macitentan-csoportban (50 esemény). 36 hónap alatt a placebóval kezelte betegek 44,6%-a, a 10 mg macitentanál kezelte betegeknek pedig a 29,4%-a (abszolút kockázat csökkenése: ARR = 15,2%) szorult kórházi ellátásra vagy halt meg PAH-hal kapcsolatos ok miatt.

Tüneti végpontok

Másodlagos végpontként a fizikai terhelhetőséget definiálták. A 6. hónapra 10 mg-os dózisú macitentanál való kezelés hatására a 6 perces séta alatt megtett távolság (6MWD) placebokorrigált átlagos távolságnövekménye 22 méter volt (97,5%-os CI: 3-41; $p = 0,0078$). A 6MWD értékelése funkcionális besorolás alapján placebokorrigált átlagos növekedést eredményezett a 6. hónapra a kiindulási értékhez képest, ami 37 métert (97,5%-os CI: 5-69) jelentett a III/IV stádiumba sorolt és 12 métert (97,5%-os CI: -8-33) a I/II stádiumba sorolt betegek esetében. A macitentanál elért növekedés a 6MWD felmérés eredményét illetően a vizsgálat teljes időtartama alatt fennmaradt.

A 10 mg-os macitentanál való kezelés hatására a 6. hónapra 74%-kal nagyobb volt az esély a jobb WHO funkcionális besorolásra a placebocsoport betegeinél tapasztaltakhoz képest (kockázati arány 1,74; 97,5%-os CI: 1,10-2,74; $p=0,0063$).

Az SF-36-os kérdőív eredményei alapján a 10 mg-os dózisú macitentanál való kezelés javította az életminőséget.

Hemodinamikai végpontok

A 6 hónapos kezelést követően a betegek egy részénél (placebo [$n=67$], 10 mg-os dózisú macitentan [$n=57$]) megvizsgálták a hemodinamikai paramétereket. A 10 mg-os dózisú macitentanál kezelte betegeknek 36,5%-os (medián érték) csökkenés (97,5%-os CI: 21,7-49,2%) volt megfigyelhető a pulmonalis vascularis rezisztencia előfordulását illetően, és 0,58 l/perc/m²-rel növekedett (97,5%-os CI: 0,28-0,93 l/min/m²) a szívindex a placebóval kezelte betegek értékeihez képest.

Hosszú távú adatok PAH-ban

A SERAPHIN vizsgálat kettős vak (*double-blind* – DB) fázisában 10 mg macitentanál kezelte 242 beteg hosszú távú követése esetén, akik közül 182 beteg folytatta a macitentan-kezelést a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatban (SERAPHIN OL) (DB/OL kohorsz), a túlélés Kaplan–Meier-féle becslése az 1., 2., 5., 7. és 9. évben sorrendben 95%, 89%, 73%, 63% és 53% volt. Az utánkövetési idő medián értéke 5,9 év volt.

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknek és serdülőknek a hatásosságot főként extrapolációs módszerrel határozták meg, mely egyrészt az expozíciónak a felnőttek hatásos dózistartományával való megfeleltetésen alapul, tekintettel arra, hogy a betegség gyermekeknek és felnőtteknek hasonló, másrészt az alább leírt, III. fázisú TOMORROW vizsgálat szupportív hatásossági és biztonságossági adatain.

Egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált, III. fázisú vizsgálatot végeztek, egy nyílt elrendezésű, egykaros, kiterjesztéses periódussal (TOMORROW), ami a tünetekkel járó PAH-ban szenvedő, gyermekgyógyászati betegeknek értékelte a macitentan farmakokinetikai tulajdonságait, hatásosságát és biztonságosságát.

Az elsődleges végpont a farmakokinetikai tulajdonságok jellemzése volt (lásd 5.2 pont).

A legfontosabb másodlagos összesített végpont a *Clinical Events Committee* (CEC) által megerősített, a randomizáció és vizsgálat törzsidőszakának végét (*end of the core period* – EOCP) jelző vizit alatt a betegség első progressziójáig eltelt idő volt, ami meghatározás szerint a halálozás (bármilyen okból bekövetkező halálozás) vagy pitvari septostomia vagy Potts-féle anasztomózis, vagy a tüdőtranszplantációs listára történő regisztráció, vagy a PAH súlyosbodása miatti hospitalizáció vagy a PAH klinikai súlyosbodása. Meghatározása szerint a PAH klinikai súlyosbodása: egy új, PAH-specifikus terápia vagy iv. diuretikum vagy folyamatos oxigén alkalmazásának szükségessége vagy annak elkezdése, VALAMINT az alábbiak közül legalább 1: a WHO szerinti funkcionális osztályozás súlyosbodása, újonnan kialakuló vagy súlyosbodó ájulás, vagy újonnan kialakuló vagy súlyosbodó, legalább 2 PAH tünet, vagy újonnan kialakuló vagy súlyosbodó, orális diuretikumokra nem reagáló, jobb szívfél elégtelenség jelei.

További másodlagos végpontok közé tartozott az első, CEC által megerősített, PAH miatti hospitalizációig eltelt idő, a CEC által megerősített, PAH miatti halálozásig eltelt idő, a randomizáció és az EOCP között, a randomizáció és az EOCP között a bármilyen okból bekövetkező halálozásig eltelt idő, a WHO szerinti funkcionális osztályozásban bekövetkezett változás, valamint az agyi natriureticus peptid N-terminális prohomon (*N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide* – NT-proBNP) adatok.

Gyermekek és serdülők (≥2 éves kortól 18 évesnél fiatalabb korig)

Összesen 148, legalább 2 éves, de 18 évesnél fiatalabb korú beteget randomizáltak 1:1 arányban vagy macitentanra vagy hagyományos kezelésre. A hagyományos kezelés részét képezi a nem specifikus PAH kezelése és/vagy legfeljebb 2, PAH-specifikus gyógyszer (köztük egy másik endothelin receptor antagonist), kivéve a macitentan és az iv./sc. prosztanoidokat. Az átlagéletkor 9,8 év volt (tartomány: 2,1 év–17,9 év), köztük 35 (23,6%) ≥2–<6 éves, 61 (41,2%) ≥6–<12 éves, valamint 52 (35,1%) ≥12–<18 éves. A betegek többsége fehér bőrű (51,4%) és nő (59,5%) volt. A betegek WHO funkcionális stádiuma I (25,0%), II (56,1%) vagy III (18,9%) volt.

Az idiopathiás PAH volt a leggyakoribb etiológia a vizsgálati populációban (48,0%), amit a veleszületett szívbetegség műtétje utáni, társuló PAH (28,4%), a veleszületett szívbetegséggel együtt járó PAH (17,6%), az öröklődő PAH (4,1%), valamint a kötőszöveti betegséggel járó PAH (2,0%) követett. Az egyidejűleg fennálló krónikus szívbetegségbe csak típusosan kisebb, kísérő eltérések tartoztak, mint például a pre-tricuspidalis és post-tricuspidalis söntök, a pitvari septum defectus, a kamrai septum defectus, az átjárható ductus arteriosus Botalli, melyek egyike sem tekinthető a PAH mértéke okozójának.

A randomizált vizsgálatban a kezelés átlagos időtartama 183,4 hét volt a macitentan-karon, és 130,6 hét volt a hagyományos kezelési karon.

Kevesebb, CEC által megerősített betegség progressziót, mint legfontosabb másodlagos végpont eseményt figyeltek meg a macitentan-karon (21 esemény/73 beteg, 29%), szemben a hagyományos kezelési karral (24 esemény/75 beteg, 32%), az abszolút kockázatsökkenés 3%. A relatív hazard 0,828 volt (95%-os CI: 0,460; 1,492; 2-oldalas stratifikált p-érték=0,567). A kedvező hatás irányába mutató, számszerű tendenciát főként a PAH klinikai súlyosbodása okozta.

Egyéb másodlagos hatásossági analízisek

Ugyanolyan számú, PAH miatti első, megerősített hospitalizáció eseményt figyeltek meg mindkét csoportban (macitentan 11, illetve hagyományos kezelés 11; korrigált HR = 0,912, 95%-os CI=[0,393; 2,118]). A PAH miatti, CEC által megerősített halálozásig és a bármely okból bekövetkezett halálozásig eltelt idő vonatkozásában 7 halálestet figyeltek meg a macitentan-karon (amelyből a CEC szerint 6 volt a PAH következménye), szemben a hagyományos kezelési karon megfigyelt 6 halálesttel (amelyből a CEC szerint 4 volt a PAH következménye).

A 12. héten a WHO I vagy II funkcionális stádiumba tartozó betegeket számszerűen nagyobb arányban jelentettek a macitentan-karon, mint a hagyományos kezelési karon (88,7% a macitentan-karon, illetve 81,7% a hagyományos kezelési karon), csakúgy, mint a 24. héten (90,0% a macitentan-karon, illetve 82,5% a hagyományos kezelési karon).

A macitentan-kezelés csökkenteni tudta a kiindulási NT-proBNP (pmol/l) százalékarányát a 12. héten, a hagyományos kezelési karhoz képest (geometriai átlagarány: 0,72; 95%-os CI: 0,49 – 1,05); de az eredmények nem voltak statisztikailag szignifikánsak (2-oldalas p-érték: 0,086). A nem szignifikáns tendencia kevésbé volt kifejezett a 24. héten (geometriai átlagarány: 0,97; 95%-os CI: 0,66 – 1,43; 2-oldalas p-érték: 0,884).

A PAH3001 vizsgálatban további 5 japán (legalább 2 éves, de 18 évesnél fiatalabb) beteget kezeltek macitentan-nal. A PAH3001 egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, egykaros, III. fázisú vizsgálat volt, melyben PAH-ban szenvedő, japán gyermekek vettek részt (életkoruk ≥ 3 hónap és < 15 év között volt), és amit a macitentan farmakokinetikai tulajdonságainak és hatásosságának értékelése érdekében végeztek. A beválasztáskori medián életkor 9 év volt (tartomány: 2 év–13 év). Az NT-proBNP kiindulási értékhez viszonyított medián változása a következők szerint alakult: 1,81-szeres (tartomány: 0,53–3,47) volt a 12. héten és 1,26-szoros (tartomány: 0,52–1,90) volt a 24. héten. A pulmonalis vascularis rezisztencia index (pulmonary vascular resistance index, PVRI) kiindulási értékhez viszonyított medián csökkenése a 24. héten 0,21 WU m² (Wood-egység négyzetméterenként) (tartomány: 5-ös értékű csökkenéstől 2,84-es értékű növekedésig).

A ≥ 2 éves kortól 18 évesnél fiatalabb korig terjedő életkorú betegek hatásossági eredményei hasonlóak voltak a felnőtt betegek eredményeihez.

Gyermekek és serdülők (≥ 1 hónapos kortól 2 évesnél fiatalabb korig)

További 11, legalább 1 hónapos, de 2 évesnél fiatalabb korú beteget vontak be, akik randomizáció nélkül kaptak macitentan-t, 9 beteget a TOMORROW vizsgálat nyílt elrendezésű karjáról, és két, japán beteget a PAH3001-vizsgálatból.

A vizsgálat megkezdésekor a TOMORROW vizsgálat 6 betege kapott PDE5i-kezelést. A beválogatáskor a betegek életkora 1,2 év és 1,9 év közé esett. A betegek WHO funkcionális stádiuma II (4) vagy III (5) volt. A veleszületett szívbetegséggel együtt járó PAH volt a leggyakoribb etiológia (5 beteg), amit az idiopathiás PAH követett (4 beteg). A kezdetben alkalmazott napi adag 2,5 mg macitentan volt, amíg a betegek elérték a 2 éves életkort. A 37,3 hetes medián követési idő után egyetlen betegnél sem észleltek CEC által megerősített betegség progresszió eseményt, CEC által megerősített, PAH miatti hospitalizációt, CEC által megerősített, PAH miatti halálesetet, sem bármely okból bekövetkezett halálozás eseményt. Az NT-proBNP 42,9%-kal csökkent (n=6) a 12. héten, 53,2%-kal (n=5) a 24. héten, és 26,1%-kal (n=6) a 36. héten.

A vizsgálat megkezdésekor a PAH3001 vizsgálat 1 japán betege kapott PDE5i-kezelést. Mindkét japán beteg fiú volt, és a beválogatáskor az életkoruk 21 hónap illetve 22 hónap volt. A vezető etiológia mindkettő beteg esetében a posztoperatív PAH volt. A kezdetben alkalmazott napi dózis 2,5 mg macitentan volt, amíg a betegek elérték a 2 éves életkort. A 24. héten a kiindulási NT-proBNP-szint -3,894 pmol/l-es, illetve -16,402 pmol/l-es csökkenését figyelték meg. A PVRI kiindulási értékhez viszonyított csökkenése az egyik betegnél a 24. héten 2,64 WU m² volt. A másik betegnél a PVRI kiindulási értékhez viszonyított csökkenését a 39. héten határozták meg, értéke pedig 5,39 WU m² volt. A Panama szerinti funkcionális osztályba sorolás szempontjából mindkét beteg stabil maradt az 52. hétig, vagyis a kiinduláskor megállapított besorolásuk maradt II., illetve I. osztályú.

Felnőtt betegekhez való expozíció megfelelőséget nem állapítottak meg ebben a korcsoportban (lásd 4.2 és 5.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A macitentan és aktív metabolitjainak farmakokinetikáját főként egészséges felnőtt vizsgálati alanyokra vonatkozóan dokumentálták. A macitentan expozíciója PAH betegeknel körülbelül 1,2-szer nagyobb volt, mint egészséges vizsgálati alanyoknál. Betegeknel az aktív metabolit – amely körülbelül 5-ször kevésbé hatásos, mint a macitentan – expozíciója körülbelül 1,3-szer nagyobb volt, mint egészségeseknek. A macitentan farmakokinetikáját nem befolyásolta a betegség súlyossága PAH betegeknel.

Ismételt alkalmazást követően a macitentan farmakokinetikája dózisarányos egészen 30 mg-ig.

Felszívódás

A macitentan maximális plazmakoncentrációját az alkalmazást követően körülbelül 8–9 óra múlva éri el a filmtabletta és a diszpergálódó tabletta esetén. Ezt követően a macitentan és aktív metabolitjának plazmakoncentrációja lassan csökkenni kezd, így a macitentan látszólagos eliminációs felezési ideje körülbelül 16 óra, aktív metabolitjéé pedig körülbelül 48 óra.

Egészséges vizsgálati alanyoknál a macitentan és aktív metabolitjának expozícióját az étel nem befolyásolja, ezért a macitentant étkezés közben és attól függetlenül is be lehet venni.

Eloszlás

A macitentan és aktív metabolitja, az aprocitentan nagymértékben kötődik plazmafehérjékhez (> 99%), elsősorban az albuminhoz, kisebb mértékben az alfa-1 savas glikoproteinhez. A macitentan látszólagos eloszlási térfogata (V_{ss}/F) körülbelül 50 l, míg aktív metabolitjéé (aprocitentan) körülbelül 40 l, ami jelzi, hogy a macitentan és az aprocitentan jól eloszlik a szövetekben.

Biotranszformáció

A macitentannek négy elsődleges anyagszereútja van. A szulfamid propil-csoportjának eltávolítása oxidatív úton farmakológiailag aktív metabolitot, aprocitentant eredményez. Ez a reakció a citokróm P450 enzimrendszeren keresztül játszódik le, főként (körülbelül 99%-ban) a CYP3A4, kis mértékben pedig a CYP2C8, CYP2C9 és CYP2C19 felelősek érte. Az aktív metabolit a humán plazmában kering és hozzájárulhat a farmakológiai hatáshoz. Az egyéb anyagszereutak nem eredményeznek farmakológiailag aktív termékeket. Ezen útvonalakban túlnyomórészt a CYP2C9 szerepel, a CYP2C8-, CYP2C19- és CYP3A4 csekély mértékben vesz részt.

Elimináció

A macitentan csak azután választódik ki, miután az nagymértékben metabolizálódott. A fő eliminációs útvonal a vizelettel keresztüli kiürülés, ez körülbelül a dózis 50%-át jelenti.

A filmtabletta és a diszpergálódó tabletta gyógyszerformák összehasonlítása

A 10 mg macitentan bioekvivalenciáját a filmtabletta és a 4 × 2,5 mg diszpergálódó tabletta között egy vizsgálatban 28, egészséges vizsgálati alanyánál igazolták.

Különleges betegcsoportok

A kornak, a nemnek és az etnikai hovatartozásnak nincs klinikailag jelentős hatása a macitentan és aktív metabolitjának farmakokinetikájára.

Vesekárosodás

Súlyos vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegeknel a macitentan expozíciója 1,3-szorosával, az

aktív metabolitjának expozíciója pedig 1,6-szorosával növekedett. Ez az emelkedés nem tekinthető klinikailag jelentősnek (lásd 4.2 és 4.4 pontok).

Májkárosodás

Enyhe, közepesen súlyos, illetve súlyos májkárosodásban szenvedő felnőtt betegeknél a macitentán expozíciója 21%-kal, 34%-kal, illetve 6%-kal, míg az aktív metabolit expozíciója 20%-kal, 25%-kal, illetve 25%-kal csökkent. Ez a csökkenés nem tekinthető klinikailag jelentősnek (lásd 4.2 és 4.4 pontok).

Gyermekek és serdülők (≥1 hónapos kortól 18 évesnél fiatalabb korig)

A macitentán és aktív metabolitjának, az aprocitentánnak a farmakokinetikai tulajdonságait 52, legalább 2 éves gyermekgyógyászati betegnél, és 11, legalább 1 hónapos, de 2 évesnél fiatalabb betegnél jellemezték. Ebbe a populációba beletartozik 5, legalább 2 éves, illetve 2, legalább 1 hónapos, de 2 évesnél fiatalabb japán beteg, akik a PAH3001 vizsgálatban vettek részt.

A macitentán testtömegben alapuló adagolási rendje olyan megfigyelt/szimulált expozíciókat eredményezett a 2 éves és idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati betegeknél, ami a naponta egyszer 10 mg-ot kapott felnőtt, PAH-ban szenvedő betegeknél és egészséges vizsgálati alanyoknál megfigyelt expozícióhoz hasonló volt.

A naponta egyszer 10 mg-ot kapott felnőtt, PAH-ban szenvedő betegeknél észlelt macitentán-expozícióhoz hasonló expozíció nem került előadásra a legalább 1 hónapos, de 2 évesnél fiatalabb korcsoportban (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Kutyákban, a humán terápiás expozíciónak megfelelő expozíció mellett, a macitentán csökkentette a vérnyomást. A humán terápiás expozíció 17-szeresénél, 4-39 hetes kezelést követően megfigyelhető volt az intima megvastagodása a koszorúereknél. A fajspecifikus érzékenység és a biztonságossági határ miatt ez az eredmény nem tekinthető relevánsnak az emberre nézve.

A macitentán-kezelést követően a máj súlyának növekedése és a májsejtek hipertrófiája volt megfigyelhető egerekben, patkányokban és kutyákban. Ezek a nagyrészt reverzibilis változások a máj a megnövekedett metabolikus igényhez való fiziológiai adaptációjának tekinthetők.

Egerekben végzett karcinogenitási vizsgálatokban a macitentán minden dózisa minimális vagy enyhe nyálkahártya-hiperpláziát és gyulladásos infiltrációt indukált az orrüreg submucosa rétegében. A 3 hónapig tartó, egerekben, valamint a patkányokon és kutyákon végzett toxikológiai vizsgálatok során nem észleltek elváltozásokat az orrüregben.

A macitentán standard *in vitro* és *in vivo* teszt sorozatban nem mutatott genotoxikus hatást. A macitentán *in vivo* nem mutatott fototoxikus hatást a humán terápiás dózis akár 24-szeresének megfelelő egyszeri dózissal megfelelő expozíciónál sem.

Patkányokban a humán terápiás expozíció 18-szorosa, egerekben annak 116-szorosa mellett sem találtak karcinogenitásra utaló jeleket a karcinogenitási vizsgálatok 2 éves időtartama alatt.

Hím patkányokon és kutyákon végzett krónikus toxicitási vizsgálatok során testicularis tubularis dilatációt figyeltek meg 11,6-os (patkány) és 5,8-as (kutya) biztonsági határokkal. A tubularis dilatáció teljesen reverzibilis volt. A humán terápiás expozíció 4-szerese mellett testicularis tubularis atrófia volt megfigyelhető patkányokban 2 éves kezelést követően.

Alacsony spermatermelést figyeltek meg teljes élettartamot lefedő karcinogenitási vizsgálatban patkányokban, és ismételt adagolású toxicitási vizsgálatokban kutyákban olyan expozíció esetén, amely alapján a biztonsági határ értéke patkányokban 9,7 és kutyákban 23 volt. A termékenységet

illetően a biztonsági határ értéke 18 volt a hím és 44 volt a nőstény patkányok esetében. Az egerek 2 évig tartó kezelése alatt nem észleltek hereelváltozásokat.

A macitentan minden vizsgált dózisban teratogén hatásúnak bizonyult nyulakban és patkányokban. Mindkét fajban tapasztaltak eltéréseket a mandibuláris ív fúziójánál, valamint kardiovaszkuláris rendellenességeket is.

Egy nőstény patkányokon végzett vizsgálatban a humán terápiás expozíció 5-szörösének megfelelő anyai expozíciót okozó macitentanál kezelték az állatokat a terhesség késői szakaszától kezdve, végig a szoptatás ideje alatt. A kezelés csökkentette a vemhesség kései szakaszában, illetve a szoptatási időszakban – a tej által – macitentanak kitett utódok túlélését, valamint azok reprodukciós képességét.

A fiatal patkányok esetében a születés utáni 4. és 114. nap között végzett kezelés hatására csökkent a súlygyarapodás, aminek másodlagos hatásai voltak a fejlődésre (a herék enyhén késve szálltak le, a csöves csontok hossza reverzibilisen csökkent, megnyúlt az ivari ciklus). Enyhén megnövekedett pre- és posztimplantációs veszteséget, csökkent átlagutódszámot, valamint csökkent here- és mellékheresúlyt figyeltek meg a humán terápiás expozíció 7-szeresének megfelelő expozíció mellett. A humán terápiás expozíció 3,8-szorosának megfelelő expozíció mellett testicularis tubularis atrófiát, illetve a reprodukciós változók és a spermiumok morfológiájának minimális változását jegyezték fel.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

laktóz-monohidrát
mikrokristályos cellulóz (E460)
karboximetilkeményítő-nátrium
poloxamer 188
povidon K-30
magnézium-sztearát

Filmbevonat

poli(vinil-alkohol) (E1203)
titán-dioxid (E171)
talkum (E553b)
szójalecitin (E322)
xantángumi (E415)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási körülményeket.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Átlátszó PVC/PE/PVDC buboréksomagolásban vagy átlátszó PVC/PVDC buboréksomagolásban, 15 vagy 30 filmtablettát tartalmazó dobozban és 15 × 1 vagy 30 × 1 filmtablettát tartalmazó, adagonként perforált buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül kerül mindegyik kiszerelés kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

PVC/PE/PVDC buboréksomagolás

EU/1/25/1971/001	15 tabletta
EU/1/25/1971/002	30 tabletta
EU/1/25/1971/003	15 × 1 tabletta (adagonként perforált)
EU/1/25/1971/004	30 × 1 tabletta (adagonként perforált)

PVC/PVDC buboréksomagolás

EU/1/25/1971/005	15 tabletta
EU/1/25/1971/006	30 tabletta
EU/1/25/1971/007	15 × 1 tabletta (adagonként perforált)
EU/1/25/1971/008	30 × 1 tabletta (adagonként perforált)

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2025.szeptember 24.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB
FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update reports, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles biztosítani, hogy minden tagállamban, ahol a Macitentan AccordPharma forgalomba kerül, minden olyan beteg, aki várhatóan Macitentan AccordPharma-t fog szedni, megkapja a következő oktatóanyagot:

- Betegkártya.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ – 15, 30 tablettát és 15 × 1, 30 × 1 tablettát tartalmazó csomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Macitentan AccordPharma 10 mg filmtabletta
macitentan

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg macitentánt tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és szójalecitint (E322) is tartalmaz. További információkért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

filmtabletta

15 filmtabletta
30 filmtabletta
15 × 1 filmtabletta
30 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át alkalmazandó.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási körülményeket.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**PVC/PE/PVDC buboréksomagolás**

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

PVC/PVDC buboréksomagolás

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Macitentan AccordPharma 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Buboréksomagolás és adagonként perforált buboréksomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Macitentan AccordPharma 10 mg tabletta
macitentán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Szájon át történő alkalmazásra.

BETEGKÁRTYA

Betegkártya

Ez a kártya olyan fontos biztonságossági információkat tartalmaz, amelyre tekintettel kell lennie a Macitentan AccordPharma-kezelés ideje alatt. Mindig vigye magával ezt a kártyát, és mutassa meg minden orvosnak, aki ellátja Önt.

Macitentan AccordPharma macitentan

Fontos, hogy a Macitentan AccordPharma-kezelés ideje alatti terhességet vagy bármilyen mellékhatást azonnal jelentsen a gyógyszer felíró orvosnak.

Egészségügyi intézmény: _____

A gyógyszer felíró orvos neve: _____

A gyógyszer felíró orvos telefonszáma: _____

Terhesség

A Macitentan AccordPharma károsíthatja a magzat fejlődését. Ezért tilos Macitentan AccordPharma-t szednie, ha Ön terhes, és a Macitentan AccordPharma-kezelés ideje alatt nem szabad teherbe esnie. Továbbá, ha Ön pulmonális artériás hipertóniában szenved, a terhesség nagymértékben súlyosbíthatja betegségére tüneteit.

Fogamzásgátlás

A Macitentan AccordPharma szedése alatt megbízható fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia. Minden felmerülő kérdést beszéljen meg kezelőorvosával.

A Macitentan AccordPharma szedésének megkezdése előtt, illetve a kezelés ideje alatt havonta egyszer terhességi tesztet kell végeznie, még akkor is, ha úgy gondolja, hogy nem terhes.

Mint minden, ebbe az osztályba tartozó gyógyszer, így a Macitentan AccordPharma is befolyásolhatja a máj működését. Kezelőorvosa vérvizsgálatot fog végezni a Macitentan AccordPharma-kezelés megkezdése előtt és a kezelés ideje alatt, hogy kiderítse, megfelelő-e a májműködése.

Az alábbi tünetek a kóros májműködés jelei lehetnek:

- hányinger;
- hányás;
- láz (magas testhőmérséklet);
- gyomorfájdalom (hasi fájdalom);
- sárgaság (a bőr vagy a szemfehérje besárgulása);
- sötét vizelet;
- bőrviszketés;
- levertség vagy fáradtság (szokatlan fáradtság vagy kimerültség);
- influenzaszerű tünetek (ízületi fájdalom és izomfájdalom lázzal).

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli. A kezelésre vonatkozó további kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: információk a beteg számára

Macitentan AccordPharma 10 mg filmtabletta macitentan

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Macitentan AccordPharma és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Macitentan AccordPharma szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Macitentan AccordPharma-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Macitentan AccordPharma-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Macitentan AccordPharma és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Macitentan AccordPharma macitentan hatóanyagot tartalmaz, amely az „endotelinreceptor-antagonista” gyógyszerek családjába tartozik.

A Macitentan AccordPharma-t a pulmonális artériás hipertónia (PAH) hosszú távú kezelésére alkalmazzák:

- WHO II–III funkcionális stádiumú PAH-ban szenvedő felnőtteknél,
- WHO II–III funkcionális stádiumú PAH-ban szenvedő, 18 évesnél fiatalabb és legalább 40 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél.

Önmagában és más PAH-gyógyszerekkel együtt is alkalmazható. A PAH a vért a szívből a tüdőbe szállító verőerek (pulmonális artériák) magas vérnyomását jelenti. A PAH betegségben szenvedőknél ezek a verőerek beszűkülnek, ezért a szívnek fokozott munkát kell végeznie, hogy keresztül tudja pumpálni rajtuk a vért. Emiatt a beteg fáradtnak érezheti magát, szédülést és légszomjat tapasztalhat.

A Macitentan AccordPharma kitágítja a tüdő artériáit, így a szív könnyebben tudja átpumpálni rajtuk a vért. Ezáltal csökkenti a vérnyomást, enyhíti a tüneteket, és javítja a betegség lefolyását.

2. Tudnivalók a Macitentan AccordPharma szedése előtt

Ne szedje a Macitentan AccordPharma-t

- ha allergiás a macitentanra, szójára vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Ön terhes, gyermeket szeretne, vagy ha fennáll Önél a terhesség lehetősége, mert nem alkalmaz megbízható fogamzásgátló módszert: Lásd a „Terhesség és szoptatás” pontot.
- ha Ön szoptat: Lásd „Terhesség és szoptatás” pontot.
- ha májbetegsége van vagy a vérében nagyon magas a májenzimek szintje. Tájékoztassa kezelőorvosát, aki eldönti, hogy alkalmas-e Önnek ez a gyógyszer.

Ha ezek közül bármelyik igaz Önre, kérjük, közölje azt kezelőorvosával.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Macitentan AccordPharma szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Az orvosi utasításoknak megfelelően szükséges vérvizsgálatot végezni:

Kezelőorvosa vérvizsgálatot fog végezni a Macitentan AccordPharma-kezelés megkezdése előtt és a kezelés ideje alatt, hogy kiderítse:

- Ön vérszegény-e vagy sem (alacsony-e a vörösvértestszáma);
- megfelelően működik-e a mája.

Ha vérszegény (alacsony a vörösvértestszáma), akkor az alábbi jeleket tapasztalhatja:

- szédülés;
- kimerültség/rossz közérzet/gyengeség;
- szapora szívverés, szívdobogásérzés;
- sápadtság.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fenti jelek bármelyikét észleli.

Az alábbi jelek a kóros májműködésre utalhatnak:

- hányinger;
- hányás;
- láz;
- gyomorfájás (hasi fájdalom);
- a bőr vagy a szemfehérje besárgulása (sárgaság);
- sötét vizelet;
- bőrviszketés;
- szokatlan fáradtság vagy kimerültség (levertség vagy fáradtság);
- influenzaszerű tünetek (ízületi és izomfájdalom lázzal).

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli.

Ha veseproblémái vannak, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdené szedni a Macitentan AccordPharma-t. A macitentan tovább csökkentheti a vérnyomást és a hemoglobin szintjét a veseproblémákban szenvedő betegeknél.

Pulmonális venookkluzív (a tüdővénák elzáródása) betegségben szenvedő betegeknél a PAH kezelésére szolgáló gyógyszerek alkalmazása, beleértve a Macitentan AccordPharma-t is, tüdőödémához vezethet. Ha a Macitentan AccordPharma alkalmazása során tüdőödéma jeleit tapasztalja, például hirtelen, jelentősen erősödő légszomjat és alacsony oxigénszintet, **akkor azonnal értesítse kezelőorvosát**. Kezelőorvosa további vizsgálatokat végezhet, és meghatározza, hogy milyen kezelési rend a legmegfelelőbb az Ön számára.

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert 2 évesnél fiatalabb gyermekeknek, mivel a hatásosságát és biztonságosságát az ő esetükben nem igazolták.

Egyéb gyógyszerek és a Macitentan AccordPharma

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Macitentan AccordPharma befolyásolhatja más gyógyszerek hatását.

Ha a Macitentan AccordPharma-t együtt alkalmazza más gyógyszerekkel, beleértve azokat is, amelyek az alábbi listán szerepelnek, megváltozhat akár a Macitentan AccordPharma, akár a másik gyógyszer hatása is. Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha a következő gyógyszerek valamelyikét szedi:

- rifampicin, klaritromicin, telitromicin, ciprofloxacín, eritromicin (fertőzések kezelésére szolgáló antibiotikumok)
- fenitoin (görcsrohamok kezelésére alkalmazott gyógyszer)
- karbamazepin (a depresszió és az epilepszia kezelésére alkalmazott gyógyszer)
- közönséges orbáncfű (a depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövény)
- ritonavir, szakvinavir (a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszer)
- nefazodon (a depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer)
- ketokonazol (kivéve sampon), flukonazol, itrakonazol, mikonazol, vorikonazol (gombás fertőzések elleni gyógyszerek)
- amiodaron (a szívverés szabályozására alkalmazzák)
- ciklosporin (transzplantáció után a szervkilökődés megelőzésére alkalmazzák)
- diltiazem, verapamil (a magas vérnyomás vagy bizonyos szívbetegségek kezelésére alkalmazzák)

A Macitentan AccordPharma egyidejű bevétele étellel

Ha Ön táplálék-kiegészítőként piperint szed, ez megváltoztathatja, miként reagál a szervezete bizonyos gyógyszerekre, köztük a Macitentan AccordPharma-ra is. Ebben az esetben kérjük, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészeivel.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A Macitentan AccordPharma károsíthatja a kezelés előtt, alatt és nem sokkal utána fogant magzatot.

- Ha Ön fogamzóképes, a Macitentan AccordPharma szedése alatt megbízható fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia. Beszéljen erről kezelőorvosával.
- Ha Ön terhes, vagy gyermeket szeretne, ne szedjen Macitentan AccordPharma-t.
- Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a Macitentan AccordPharma szedése alatt, vagy röviddel azután (1 hónapon belül), hogy abbahagyta a Macitentan AccordPharma szedését teherbe esik, vagy terhességre gyanakszik.

Ha Ön fogamzóképes nő, kezelőorvosa arra fogja kérni, hogy végezzen terhességi tesztet a Macitentan AccordPharma szedésének megkezdése előtt, illetve rendszeresen (havonta) a Macitentan AccordPharma-kezelés időtartama alatt.

Nem ismert, hogy a macitentan kiválasztódik-e az anyatejbe. A Macitentan AccordPharma szedése alatt ne szoptasson. Beszéljen erről kezelőorvosával.

Termékenység

Ha Ön Macitentan AccordPharma-t szedő férfi, ez a gyógyszer csökkentheti az Ön spermaszámát. Beszéljen kezelőorvosával, ha kérdése vagy aggálya merül fel ezzel kapcsolatban.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Macitentan AccordPharma okozhat (a 4. pontban felsorolt) mellékhatásokat, például fejfájást, alacsony vérnyomást, továbbá betegségének tünetei is ronthatják a gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

A Macitentan AccordPharma laktózt, szójalecitint és nátriumot tartalmaz

A Macitentan AccordPharma tabletták laktóznak nevezett cukrot tartalmaznak. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Macitentan AccordPharma tabletta szójalecitint tartalmaz. Ha allergiás a szójára, ne alkalmazza ezt a gyógyszert (lásd a 2. pontban, a „Ne szedjen Macitentan AccordPharma-t” részben leírtakat).

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Macitentan AccordPharma-t?

Macitentan AccordPharma-t kizárólag a pulmonális artériás hipertónia kezelésében jártas orvos írhat fel.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

Felnőttek és 18 évesnél fiatalabb, legalább 40 kg testtömegű gyermekek és serdülők

A Macitentan AccordPharma ajánlott adagja egy darab 10 mg-os tableta naponta egyszer. A tablettát egészben, egy pohár vízzel kell lenyelni anélkül, hogy szétrágná, vagy szétörné azt. A Macitentan AccordPharma étkezéskor vagy étkezéstől függetlenül is szedhető. Ajánlatos a tablettát minden nap azonos időpontban bevenni.

A kevesebb mint 40 kg testtömegű gyermekek esetében más készítményeket kell alkalmazni.

Ha az előírtnál több Macitentan AccordPharma-t vett be

Ha az előírtnál több tablettát vett be, fejfájása, hányingere lehet vagy hányhat. Tanácsért forduljon kezelőorvosához.

Ha elfelejtette bevenni a Macitentan AccordPharma-t

Ha elfelejtette bevenni a Macitentan AccordPharma-t, vegyen be egy adagot, amint eszébe jut, majd folytassa a tabletták szedését a szokásos időpontokban. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tableta pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Macitentan AccordPharma szedését

A Macitentan AccordPharma olyan gyógyszer, amelyet a PAH-betegség kezelésére folyamatosan kell szednie. Ne hagyja abba a Macitentan AccordPharma szedését, amíg azt nem beszélte meg kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkezhetnek.

Nem gyakori, súlyos mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Túlérzékenységi reakciók (a szem körül, az arcon, az ajkakon, a nyelven vagy a torokban kialakuló duzzanat, viszketés és/vagy kiütés).

Ha ezen jelek bármelyikét észleli, azonnal mondja meg orvosának.

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- vérszegénység (alacsony vörösvértestszám) vagy csökkent hemoglobinszint;
- fejfájás;
- hörghurut (a légutak gyulladása);
- orr-garat gyulladás (a torok és az orr melléküregeinek gyulladása);
- ödéma (duzzanat), főleg a bokákon és a lábfejen.

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- torokgyulladás (faringitisz);

- influenza;
- húgyúti fertőzés (a húgyhólyag fertőzése);
- alacsony vérnyomás (hypotonia);
- orrdugulás;
- megemelkedett májfunkciós vizsgálati értékek;
- csökkent fehérvérsejtszám (leukopenia);
- csökkent vérlemezkeszám (thrombocytopenia);
- a bőr kipirulása;
- fokozott méhvérzés.

Mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél

A fent felsorolt mellékhatások szintén észlelhetők lehetnek a gyermekeknél. További, a gyermekeknél nagyon gyakran látott mellékhatások közé tartozik a felső légúti fertőzés (fertőzött orrüregek vagy torok) és a gyomorhurut, bélhurut (gyulladt gyomor és bél). Orrnyálkahártya-gyulladás (viszketés, orrfolyás, orrdugulás) gyakran volt látható gyermekeknél.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Macitentan AccordPharma-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza a Macitentan AccordPharma-t. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási körülményeket.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Macitentan AccordPharma?

A készítmény hatóanyaga a macitentan. 10 mg macitentánt tartalmaz filmtablettánként.

- Az egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz (E460), karboximetilkenyérítő-nátrium, poloxamer 188, povidon K-30 és magnézium-sztearát.
- Bevonat: poli(vinil-alkohol) (E1203), titán-dioxid (E171), talkum (E553b), szójalecitin (E322) és xantángumi (E415).

Milyen a Macitentan AccordPharma külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Macitentan AccordPharma 10 mg filmtabletták fehér-törtfehér színű, kerek, mindkét oldalán domború felületű filmtabletták, „NL” mélynyomású jelöléssel az egyik oldalukon, a másik oldaluk sima.

A Macitentan AccordPharma-t 10 mg-os filmtablettaként, átlátszó PVC/PE/PVDC buborécsomagolásban vagy átlátszó PVC/PVDC buborécsomagolásban forgalmazzák, a dobozban 15 vagy 30 darab filmtablettával, és 15 × 1 vagy 30 × 1 darab filmtablettával az adagonként perforált buborécsomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.