

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Macitentan Accord 10 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg macitentan.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 38,4 mg af laktósaeinhýdrati og 0,06 mg af lesítíni [soja] (E322).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Hvítar til beinhvítar, kringlóttar, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur, merktar með „NL“ á annarri hliðinni og sléttar á hinn. Þvermál töflunnar er u.þ.b. 5,5 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fullorðnir

Macitentan Accord í einlyfjameðferð er ætlað til langtímameðferðar á lungnaháþrýstingi (pulmonary arterial hypertension, PAH) hjá fullorðnum sjúklingum í WHO starfshæfnisflokki II til III (sjá kafla 5.1).

Börn

Macitentan Accord í einlyfjameðferð er ætlað til langtímameðferðar á lungnaháþrýstingi (pulmonary arterial hypertension, PAH) hjá börnum yngri en 18 ára sem vega ≥ 40 kg, í WHO starfshæfnisflokki II til III (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð á að hefja og vera undir eftirliti læknis með reynslu af meðferð lungnaháþrýstings.

Skammtar

Fullorðnir og börn yngri en 18 ára sem vega a.m.k. 40 kg

Ráðlagður skammtur er 10 mg einu sinni á dag. Taka á Macitentan Accord á um það bil sama tíma hvern dag.

Ef sjúklingurinn gleymir að taka skammt af Macitentan Accord á að segja honum að taka hann eins fljótt og hægt er og taka svo næsta skammt á réttum tíma. Segja skal sjúklingnum að taka ekki tvo skammta á sama tíma ef hann gleymir að taka skammt.

Aðeins er mælt með 10 mg filmuhúðuðum töflum handa börnum sem vega a.m.k. 40 kg. Fyrir börn sem vega minna en 40 kg skal nota önnur lyf.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engrar skammtaaðlögunar er þörf fyrir sjúklinga eldri en 65 ára (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Upplýsingar um lyfjahlæðing benda til þess að engrar skammtaaðlögunar sé þörf hjá sjúklingum með lítillaga, miðlungs eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Hins vegar er engin klínísk reynsla af notkun macitentan hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting og miðlungs eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Ekki má hefja meðferð með macitentan hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi eða klínískt marktæka hækkun á lifraramínótransferösum (meira en þreföld efri viðmiðunarmörk ($> 3 \times \text{ULN}$); sjá kafla 4.3 og 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Upplýsingar um lyfjahlæðing benda til þess að engrar skammtaaðlögunar sé þörf hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Engin klínísk reynsla er af notkun macitentan hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting og alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Ekki er mælt með notkun macitentan hjá sjúklingum í skilun (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Skömmun og verkun macitentan hjá börnum yngri en 2 ára hefur ekki verið staðfest. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Filmuhúðuðu töflurnar er ekki hægt að brjóta og þær skal gleypa heilar með vatni. Þær má taka með eða án matar.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu, soja eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Meðganga (sjá kafla 4.6).
- Konur sem geta orðið þungaðar sem ekki nota örugga getnaðarvörn (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).
- Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (með eða án skorpulifrar) (sjá kafla 4.2).
- Grunnildi lifraramínótransferasa (aspartatamínótransferasa (ASAT) og/eða alanínámínótransferasa (ALAT) $> 3 \times$ efri viðmiðunarmörk) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sambandið á milli ávinnings og áhættu af notkun macitentan hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting í WHO starfshæfnisflokk I.

Lifrarstarfsemi

Aukning á lifraramínótransferösum (ASAT, ALAT) hefur verið tengd lungnaháþrýstingi og æðapelsviðtakablokkum (endothelin receptor antagonist (ERA)). Ekki skal hefja meðferð með macitentan hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi eða aukningu á amínótransferösum ($> 3 \times$ efri viðmiðunarmörk (ULN)) (sjá kafla 4.2 og 4.3) og meðferð er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með miðlungs skerta lifrarstarfsemi. Lifrarendimpróf skulu fara fram áður en meðferð með macitentan hefst.

Hafa skal eftirlit með sjúklingum vegna einkenna um lifrarskaða og mælt er með því að ALAT- og ASAT-gildi séu mæld mánaðarlega. Ef viðvarandi, óútskýrð, klínískt marktæk amínótransferasahækkun kemur fram, ef hækkuninni fylgir aukning á gallrauða $> 2 \times$ efri

viðmiðunarmörk eða fram koma klínísk einkenni sem benda til lifrarskaða (t.d. gula), skal stöðva macitentan meðferð.

Íhuga má að hefja aftur meðferð með macitentan eftir að lifrarensím mælast aftur innan eðlilegra marka hjá sjúklingum sem hafa ekki sýnt klínísk einkenni lifrarskaða. Mælt er með að leitað sé ráða hjá sérfræðingi í lifrarsjúkdómum.

Blóðrauðapéttni

Lækkun á blóðrauðapéttni hefur verið tengd æðapelsviðtakablokkum (ERA), þ.m.t. macitentani (sjá kafla 4.8). Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu var macitentan-tengd lækkun blóðrauðapéttni ekki stigvaxandi, náði jafnvægi eftir fyrstu 4 til 12 vikur meðferðar og hélst stöðug við langvarandi meðferð. Greint hefur verið frá tilvikum blóðleysis þar sem þörf var á gjöf blóðkorna vegna macitentans og annarra æðapelsviðtakablokka. Ekki er mælt með að hefja gjöf macitentans hjá sjúklingum með alvarlegt blóðleysi. Mælt er með því að blóðrauðapéttni sé athuguð áður en meðferð er hafin og mælingar séu endurteknar meðan á meðferð stendur samkvæmt klínískum ábendingum.

Teppusjúkdómur í lungnabláæðum

Greint hefur verið frá lungnabjúgstilfellum við notkun æðavíkkandi lyfja (einkum prostasýklína) hjá sjúklingum með teppusjúkdóm í lungnabláæðum. Af þessum sökum, ef merki um lungnabjúg koma fram þegar macitentan er gefið sjúklingum með lungnaháþrýsting, ætti að íhuga möguleika á teppusjúkdómi í lungnabláæðum.

Notkun hjá konum sem geta orðið þungaðar

Aðeins skal hefja meðferð með macitentan hjá konum sem geta orðið þungaðar ef búið er að útiloka þungun, veita viðeigandi ráðgjöf varðandi getnaðarvarnir og öruggar getnaðarvarnir eru notaðar (sjá kafla 4.3 og 4.6). Konur ættu að forðast að verða þungaðar í 1 mánuð eftir lok meðferðar með macitentan. Mælt er með mánaðarlegum þungunarprófum meðan á meðferð með macitentan stendur til að gera kleift að greina þungun snemma.

Samhliða notkun öflugra CYP3A4-virkja

Öflugir CYP3A4-virkjar geta dregið úr verkun macitentans. Forðast ætti samhliða notkun macitentans og öflugra CYP3A4-virkja (t.d. rífampisíns, jóhannesarjurtar, karbamazepíns og fenýtóíns) (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun öflugra CYP3A4-hemla

Gæta skal varúðar þegar macitentan er gefið samhliða öflugum CYP3A4-hemlum (t.d. ítrakónazóli, ketókónazóli, vóríkónazóli, klaritrómýcíní, telítrómýsíní, nefazódóni, rítónavíri og sakvínavíri) (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun miðlungsöflugra tvíþættra eða samsettra CYP3A4- og CYP2C9-hemla

Gæta skal varúðar þegar macitentan er gefið samhliða miðlungsöflugum tvíþættum hemlum CYP3A4 og CYP2C9 (t.d. flúkónazóli og amíódaróni) (sjá kafla 4.5).

Einnig skal gæta varúðar þegar macitentan er gefið samhliða bæði miðlungsöflugum CYP3A4-hemli (t.d. cíprófloxacíní, cýklósporíní, díltíazemi, erýtrómýsíní, verapamíli) og miðlungsöflugum CYP2C9-hemli (t.d. mikónazóli, piperíní) (sjá kafla 4.5).

Skert nýrnastarfsemi

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi geta verið í aukinni hættu á lágþrýstingi og blóðleysi meðan á meðferð með macitentani stendur. Því skal íhuga að fylgjast með blóðþrýstingi og blóðrauða. Engin

klínísk reynsla er af notkun macitentans hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting og alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Gæta þarf varúðar þegar það er notað fyrir þessa sjúklinga. Engin reynsla er af notkun macitentans hjá sjúklingum í skilun, því er ekki mælt með að nota macitentan hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Hjálparefni með þekkta verkun

Macitentan Accord inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið.

Macitentan Accord inniheldur lesitín [soja]. Sjúklingar með ofnæmi fyrir soja mega ekki nota lyfið (sjá kafla 4.3).

Önnur hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

In vitro rannsóknir

Sýtókróm P450 CYP3A4 er aðalensímið sem á þátt í umbrotum macitentans og myndun virks umbrotsefnis þess, aprocitentan, með minniháttar framlagi frá CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 ensímum (sjá kafla 5.2). Macitentan og virkt umbrotsefni þess hafa ekki klínískt marktæk hamlandi eða örvandi áhrif á sýtókróm P450 ensím.

Macitentan og virkt umbrotsefni þess eru ekki hemlar fyrir upptökuflutningskerfi í lifur eða nýrum við klínískt marktæka þéttni, þ.m.t. lífræn anjónaflutningsfjölpéptíð (OATP1B1 og OATP1B3). Macitentan og virkt umbrotsefni þess eru ekki marktæk hvarfefni OATP1B1 og OATP1B3 en berast í lifur með óvirku flæði.

Macitentan og virkt umbrotsefni þess eru ekki hemlar á útflæðispumpur í lifur eða nýrum við klínískt marktæka þéttni, þ.m.t. fjölyfja ónæmisprótein (multi-drug resistance protein (P-gp, MDR-1)) og fjölyfja- og eiturefnaútþrýstiflutningskerfi (MATE1 og MATE2 K). Macitentan er ekki hvarfefni fyrir P-gp/MDR-1.

Við klínískt marktæka þéttni hefur macitentan og virkt umbrotsefni þess ekki milliverkanir við prótein sem taka þátt í flutningi lifrargallsalta, þ.e. útflutningspumpu gallsalts (BSEP) og natríumháðu tárókólat samflutningsfjölpéptíði (NTCP).

In vivo rannsóknir

Öflugir CYP3A4-virkjar

Samhliða meðferð með rífampisíni 600 mg á sólarhring, sem er öflugur CYP3A4-virkir, minnkaði útsetningu við jafnvægi fyrir macitentani um 79% en hafði ekki áhrif á útsetningu fyrir virka umbrotsefninu. Hafa skal í huga minnkaða verkun macitentans í nærveru öflugs CYP3A4-virkja, svo sem rífampisíns. Forðast skal samhliða notkun macitentans og öflugra CYP3A4-virkja (sjá kafla 4.4).

Ketókónazól

Í nærveru ketókónazóls 400 mg einu sinni á sólarhring, sem er öflugur CYP3A4-hemill, jókst útsetning fyrir macitentani u.þ.b. tvöfalt. Áætluð aukning var u.þ.b. þreföld í nærveru ketókónazóls 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring með lífeðlisfræðilega byggðu lyfjahvarfa (PBPK) líkani. Hafa skal í huga óvissuþætti slíkra líkana. Útsetning fyrir virku umbrotsefni macitentans minnkaði um 26%. Gæta skal varúðar þegar macitentan er gefið samhliða öflugum CYP3A4-hemlum (sjá kafla 4.4).

Flúkónazól

Í nærveru flúkónazóls 400 mg einu sinni á sólarhring, sem er miðlungsöflugur tvíþættur hemill CYP3A4 og CYP2C9, getur útsetning fyrir macitentan aukist u.þ.b. 3,8-falt samkvæmt PBPK líkani. Hinsvegar varð engin klínískt marktæk breyting á útsetningu fyrir virku umbrotsefni macitentans. Hafa skal í huga óvissuþætti slíkra líkana. Gæta skal varúðar þegar macitentan er gefið samhliða miðlungsöflugum tvíþættum hemlum CYP3A4 og CYP2C9 (t.d. flúkónazóli og amíóðaróni) (sjá kafla 4.4).

Einnig skal gæta varúðar þegar macitentan er gefið samhliða miðlungsöflugum CYP3A4-hemli (t.d. cíprófloxacíni, cýklósporíni, diltíazemi, erýtrómýsín, verapamíli) og miðlungsöflugum CYP2C9-hemli (t.d. mikónazóli, piperíni) (sjá kafla 4.4).

Warfarín

Macitentan 10 mg sem gefið var í endurteknum skömmtum einu sinni á dag hafði engin áhrif á útsetningu fyrir S-warfaríni (CYP2C9-hvarfefni) eða R-warfaríni (CYP3A4-hvarfefni) eftir stakan 25 mg skammt af warfaríni. Macitentan hafði ekki áhrif á lyfhrif warfaríns á INR-gildi (International Normalised Ratio). Warfarín hafði ekki áhrif á lyfjahvörf macitentans og virks umbrotsefnis þess.

Síldenafíl

Við jafnvægi jókst útsetning fyrir síldenafíli 20 mg gefið þrisvar á sólarhring um 15% við samhliða gjöf macitentan 10 mg gefið einu sinni á sólarhring. Síldenafíl, sem er CYP3A4-hvarfefni, hafði ekki áhrif á lyfjahvörf macitentans, en fram kom 15% minnkun á útsetningu fyrir virku umbrotsefni macitentans. Þessar breytingar eru ekki taldar hafa klíníska þýðingu.

Cýklósporín A

Samhliða meðferð með cýklósporíni A 100 mg tvisvar á dag, sem er samsettur CYP3A4- og OATP-hemill, hafði ekki áhrif á útsetningu við jafnvægi fyrir macitentan og virku umbrotsefni þess að neinu klínísku marki.

Hormónagetnaðarvarnarlyf

Macitentan 10 mg einu sinni á dag hafði ekki áhrif á lyfjahvörf getnaðarvarnarlyfja til inntöku (noretísterón 1 mg og etínýlestradíól 35 µg).

Lyf sem eru hvarfefni fyrir viðnámsprótein brjóstakrabbameins (BCRP)

Macitentan 10 mg einu sinni á dag hafði ekki áhrif á lyfjahvörf lyfja sem eru hvarfefni fyrir BCRP (riociguat 1 mg, rosuvastatin 10 mg).

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Notkun hjá konum sem geta orðið þungaðar/getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Áður en meðferð með macitentan er hafin hjá konum sem geta orðið þungaðar skal útiloka þungun, gefa viðeigandi ráðgjöf varðandi öruggar getnaðarvarnir og hefja notkun öruggra getnaðarvarna (sjá kafla 4.3 og 4.4). Konur ættu að forðast að verða þungaðar í 1 mánuð eftir lok meðferðar með macitentan. Mælt er með mánaðarlegum þungunarprófum meðan á meðferð með macitentan stendur til að mögulegt sé að greina þungun snemma.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun macitentans hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er enn ekki þekkt. Ekki má nota macitentan á meðgöngu og hjá konum sem geta orðið þungaðar sem ekki nota örugga getnaðarvörn (sjá kafla 4.3).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort macitentan skilst út í brjóstamjólk. Hjá rottum skilst macitentan og umbrotsefni þess út í mjólk við mjólkurgjöf (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir barn á brjósti. Konur með barn á brjósti mega ekki nota macitentan (sjá kafla 4.3).

Frjósemi karla

Rýrnun eistapípla hjá karldýrum kom fram eftir meðferð með macitentani (sjá kafla 5.3). Fækkun sæðisfrumna hefur komið fram hjá sjúklingum sem taka æðapelsviðtakablokka. Macitentan, líkt og aðrir æðapelsviðtakablokkar, getur haft skaðleg áhrif á sæðismyndun hjá körlum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Macitentan hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar geta aukaverkanir komið fram (t.d. höfuðverkur, lágþrýstingur) sem geta haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá í SERAPHIN rannsókninni voru nefkoksbólga (14,0%), höfuðverkur (13,6%) og blóðleysi (13,2%, sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Öryggi macitentans hefur verið metið í langtíma samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 742 fullorðnum og unglingum með lungnaháþrýsting með einkennum (SERAPHIN rannsókn). Meðaltími meðferðar var 103,9 vikur í hópnum sem fékk macitentan 10 mg og 85,3 vikur hjá lyfleysuhópnum. Aukaverkanir tengdar macitentani, sem komið hafa fram í þessari klínísku rannsókn, eru birtar í töflu hér að neðan. Einnig eru meðtaldar aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu.

Tíðniflokkar eru skilgreindir sem eftirfarandi: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Nefkoksbólga
	Mjög algengar	Berkjubólga
	Algengar	Kokbólga
	Algengar	Inflúensa
	Algengar	Þvagfærasýking
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðleysi, lækkun á blóðrauða ⁵
	Algengar	Hvítkornafæð ⁶
	Algengar	Blóðflagnafæð ⁷
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Ofnæmisviðbrögð (t.d. ofsabjúgur, kláði, útbrot) ¹
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur
Æðar	Algengar	Lágþrýstingur ² , andlitsroði

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Nefstífla ¹
Æxlunarfæri og brjóst	Algengar	Aukin blæðing frá legi ⁸
Lifur og gall	Algengar	Aminótransferasahækkun ⁴
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Bjúgur, vökvaupsöfnun ³

¹ Byggt á samanlögðum gögnum úr samanburðarrannsóknum með lyfleysu.

⁸ Felur í sér kjörheitin miklar tíðablæðingar, óeðlileg blæðing frá legi, milliblæðingar, blæðing frá legi/leggöngum, tíðar tíðir og óreglulegar blæðingar. Tíðni byggð á útsetningu hjá konum.

Lýsing á völdum aukaverkunar

² Lágþrýstingur hefur verið tengdur við notkun æðapelsviðtakablokka, þ.m.t. macitentan. Í SERAPHIN, langtíma tvíblindri rannsókn hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting, var greint frá lágþrýstingi hjá 7,0% sjúklinga sem fengu macitentan 10 mg og 4,4% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Þetta samsvarar 3,5 tilvikum/100 sjúklingaár með macitentan 10 mg samanborið við 2,7 tilvik/100 sjúklingaár með lyfleysu.

³ Bjúgur/vökvasöfnun hefur verið tengd við notkun æðapelsviðtakablokka, þ.m.t. macitentan. Í SERAPHIN, langtíma tvíblindri rannsókn hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting, var tíðni bjúgs sem aukaverkunar í hópnum sem fékk 10 mg af macitentan og lyfleysuhópnum 21,9% og 20,5% í þessari röð. Í tvíblindri rannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með sjálfvakta lungnatrefjun var tíðni bjúgs í útlimum sem aukaverkunar 11,8% hjá hópnum sem fékk macitentan og 6,8% í lyfleysuhópnum. Í tveimur tvíblindum klínískum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með sár á fingrum í tengslum við útbreitt herslismein, var tíðni bjúgs í útlimum sem aukaverkunar á bilinu 13,4% til 16,1% hjá hópnum sem fékk 10 mg af macitentan og frá 6,2% til 4,5% í lyfleysuhópnum.

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

⁴ Lífaramínótransferasar

Tíðni aminótransferasahækkana (ALAT/ASAT) $> 3 \times$ efri viðmiðunarmörk var 3,4% hjá hópnum sem fékk macitentan 10 mg og 4,5% hjá lyfleysuhópnum í SERAPHIN, tvíblindri rannsókn hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting. Hækkunir $> 5 \times$ efri viðmiðunarmörk komu fram hjá 2,5% sjúklinga sem fengu macitentan 10 mg samanborið við 2% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

⁵ Blóðrauði

Í SERAPHIN, tvíblindri rannsókn hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting, var meðferð með macitentan 10 mg tengd við meðaltalslækkun á blóðrauða í samanburði við lyfleysu sem nam 1 g/dl. Greint var frá lækkun á blóðrauðapéttni frá grunnildi niður fyrir 10 g/dl hjá 8,7% sjúklinga sem fengu macitentan 10 mg og 3,4% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

⁶ Hvít blóðkorn

Í SERAPHIN, tvíblindri rannsókn hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting, var meðferð með macitentan 10 mg tengd við meðaltalslækkun hvítakornafjölda frá grunnildi $0,7 \times 10^9/l$ í samanburði við engar breytingar hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

⁷ Blóðflögur

Í SERAPHIN, tvíblindri rannsókn hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting, var meðferð með macitentan 10 mg tengd við meðaltalslækkun blóðflögufjölda sem nam $17 \times 10^9/l$, á móti meðaltalslækkun $11 \times 10^9/l$ hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Langtímaöryggi

Af 742 sjúklingum í tvíblindu lykilrannsókninni SERAPHIN tóku 550 sjúklingar þátt í langtíma opinni (OL) framhaldsrannsókn. (Í OL hópnum voru 182 sjúklingar sem fengu áfram macitentan 10 mg og 368 sjúklingar sem fengu lyfleysu eða macitentan 3 mg og skiptu yfir í macitentan 10 mg.)

Langtímaeftirfylgni þessara 550 sjúklinga sem fengu meðferð í að miðgildi 3,3 ár og hámarkstími var 10,9 ár sýndi fram á öryggi sem var í samræmi við öryggi sem lýst er hér á undan í tvíblinda fasa SERAPHIN.

Börn (á aldrinum ≥ 2 ára til yngri en 18 ára)

Öryggi macitentans var metið í TOMORROW sem var 3. stigs rannsókn hjá börnum með lungnaháþrýsting. Alls var 72 sjúklingum á aldrinum ≥ 2 ára til yngri en 18 ára slembiraðað til að fá macitentan. Meðalaldur við upphaf þátttöku var 10,5 ár (á bilinu: 2,1 ár til 17,9 ár). Miðgildi meðferðarlengdar í slembuðu rannsókninni var 168,4 vikur (á bilinu: 12,9 vikur til 312,4 vikur) í hópnum sem fékk macitentan.

Á heildina litið var öryggi hjá þessum börnum í samræmi við það sem fram kom hjá fullorðnum. Auk aukaverkanna sem koma fram í töflunni hér að ofan var tilkynnt um eftirfarandi aukaverkanir hjá börnum: Sýking í efri hluta öndunarfæra (31,9%), nefslímubólga (8,3%) og maga- og garnabólga (11,1%).

Til viðbótar fengu 5 japanskir sjúklingar (á aldrinum ≥ 2 ára til yngri en 18 ára) meðferð með macitentani í opnu 3. stigs rannsókninni PAH3001. Miðgildi aldurs við upphaf þátttöku var 9 ár (á bilinu 2 ár til 13 ár). Miðgildi meðferðarlengdar með macitentani í rannsókninni var 51,1 vika (á bilinu 50,1 vika til 52,6 vikur). Á heildina litið var öryggi hjá þessum börnum í samræmi við það sem kom fram í TOMORROW rannsókninni.

Börn (á aldrinum ≥ 1 mánaðar til yngri en 2 ára)

Til viðbótar voru 11 sjúklingar á aldrinum ≥ 1 mánaðar til yngri en 2 ára skráðir í rannsóknina og fengu macitentan án slembiröðunar, 9 sjúklingar úr opna hluta TOMORROW rannsóknarinnar og 2 japanskir sjúklingar úr PAH3001 rannsókninni. Við upphaf þátttöku var aldur sjúklinga úr TOMORROW rannsókninni á bilinu 1,2 ár til 1,9 ár og miðgildi meðferðarlengdar var 37,1 vika (á bilinu: 7,0 til 72,9 vikur). Við upphaf þátttöku voru sjúklingarnir 2 úr PAH3001 21 mánaðar og 22 mánaða gamlir og var miðgildi meðferðarlengdar 52,7 vikur og 51,6 vikur, talið upp í sömu röð.

Á heildina litið var öryggi hjá þessum börnum í samræmi við það sem fram kom hjá fullorðnum og hjá börnum á aldrinum ≥ 2 ára til yngri en 18 ára en engu að síður liggja fyrir mjög takmarkaðar klínískar upplýsingar varðandi öryggi til að leggja traustan grunn að öryggi hjá börnum yngri en 2 ára.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi macitentans hjá börnum yngri en 2 ára (sjá kafla 4.2).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Macitentan hefur verið gefið heilbrigðum fullorðnum einstaklingum í einum skammti upp að 600 mg. Aukaverkanirnar höfuðverkur, ógleði og uppköst komu fram. Komi til ofskömmtnunar skal veita hefðbundna stuðningsmeðferð eftir þörfum. Vegna mikillar próteinbindingar macitentans er ólíklegt að skilun skili árangri.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: blóðþrýstingslækkandi lyf, blóðþrýstingslækkandi lyf við lungnaháþrýsting, ATC-flokkur: C02KX04.

Verkunarháttur

Endópelín (ET)-1 og viðtakar þess (ET_A og ET_B) miðla ýmsum verkunum svo sem æðasamdrætti, bandvefsaukningu, vexti, ofstækkun og bólgu. Við sjúkdómsaðstæður svo sem lungnaháþrýsting örvast tjáning frumna í staðbundna æðapelskerfinu sem getur haft í för með sér ofvöxt æða og skemmdir á líffærum.

Macitentan er öflugur æðapelsviðtakablokki til inntöku sem er bæði virkur á ET_A og ET_B viðtaka og u.þ.b. 100-falt sértækari fyrir ET_A en ET_B *in vitro*. Macitentan sýnir mikla sækni og viðvarandi setningu (occupancy) viðtaka sléttra vöðvafrumna í lungnaslagæðum manna. Þetta hindrar æðapelsmiðlaða virkjun innri boðefnakerfa frumna sem leiðir til æðaprenginga og fjölgunar sléttra vöðvafrumna.

Verkun og öryggi

Virkni hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting

Fjölsetra, tvíblind, samhliða hópa, atburðadrifin, 3. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu (AC-055-302/SERAPHIN) var framkvæmd hjá 742 sjúklingum með lungnaháþrýsting með einkennum, sem var slembiraðað í þrjá meðferðarhópa (lyfleysa [N = 250], 3 mg [N = 250] eða 10 mg [N = 242] af macitentani einu sinni á dag), til að meta langtímaáhrif á sjúkdóms- eða dánartíðni.

Við grunnildi var meirihluti skráðra sjúklinga (64%) meðhöndlaður með föstum skammti af sértækri meðferð við lungnaháþrýsting, annaðhvort fosfódiesterasahemlum til inntöku (61%) og/eða prostanóíðum til innöndunar/inntöku (6%).

Aðal endapunkturinn var sá tími sem leið að fyrsta sjúkdóms- eða dánartilfelli, allt til loka tvíblindrar meðferðar, skilgreind sem dauðsfall, gerð gats í milligáttaskipt (atrial septostomy), lungnaígræðsla, upphaf gjafar prostanóíða í bláæð (i.v.) eða undir húð (s.c.) eða önnur versnun á lungnaháþrýsting. Önnur versnun á lungnaháþrýsting var skilgreind sem tilvist allra þriggja eftirfarandi þátta: viðvarandi stytting á 6 mínútna gönguvegalengd (6MWD) um að minnsta kosti 15% frá grunnildi, versnun á einkennum lungnaháþrýstings (versnun á WHO starfshæfisflokki eða bilun í hægri hluta hjarta) og þörf fyrir nýja meðferð við lungnaháþrýsting. Öll tilvik voru staðfest af óháðri dómnefnd sem ekki vissi útteilingu meðferðar.

Allir sjúklingar fengu eftirfylgni allt til loka rannsóknar (EOS) m.t.t. lífsmarka. Rannsóknarlokum var lýst yfir þegar fyrirfram ákveðnum fjölda aðal endapunkta var náð. Á tímabilinu á milli meðferðarloka (EOT) og rannsóknarloka, gátu sjúklingar fengið ódulda meðferð með macitentan 10 mg eða aðra meðferð við lungnaháþrýsting. Heildarmiðgildi á lengd tvíblindu meðferðarinnar var 115 vikur (að hámarki 188 vikur á macitentani).

Meðalaldur allra sjúklinga var 46 ár (á bilinu 12 til 85 ára, þ.m.t. 20 sjúklingar undir 18 ára aldri, 706 sjúklingar 18 til 74 ára og 16 sjúklingar 75 ára og eldri) þar sem meirihluti sjúklinga var af hvítum kynstofni (55%) og kvenkyns (77%). Um það bil 52%, 46% og 2% sjúklinga voru í WHO starfshæfisflokki II, III og IV, í þessari röð.

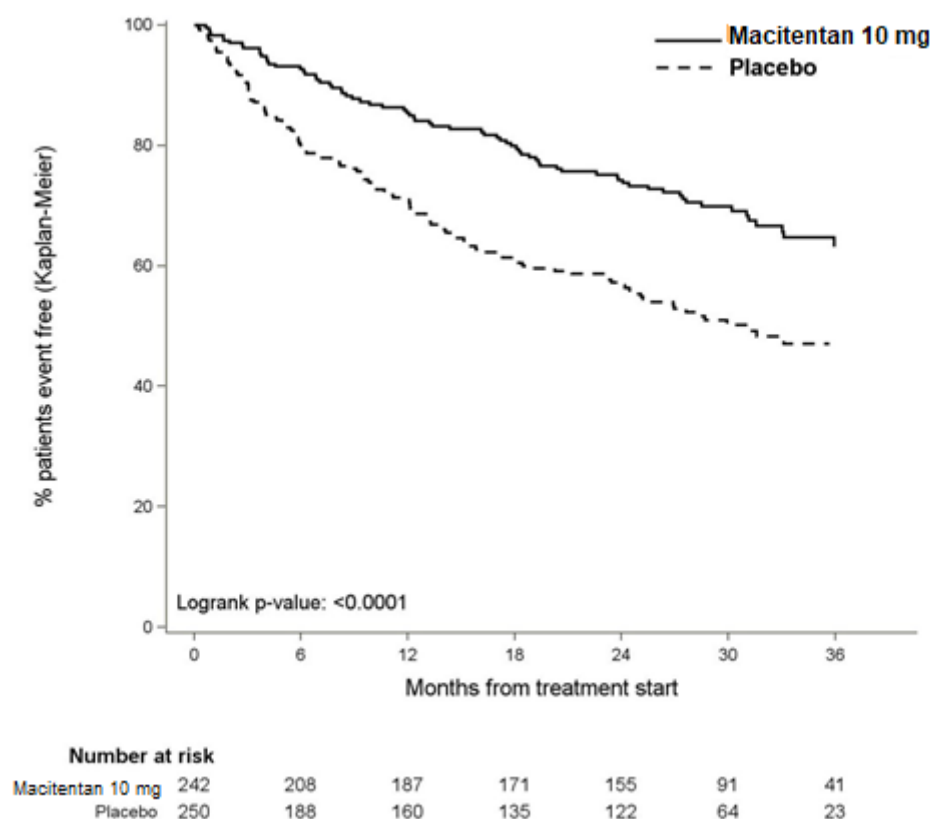
Sjálfvakinn eða arfgengur lungnaháþrýstingur var helsta orsökinn hjá rannsóknarþýðinu (57%) og þar á eftir komu lungnaháþrýstingur tengdur bandvefssjúkdómum (31%), lungnaháþrýstingur tengdur einföldum, meðfæddum hjartasjúkdómi eftir skurðaðgerð (8%) og lungnaháþrýstingur tengdur öðrum orsökum (lyfjum og eiturefnum [3%] og alnæmisveiru [1%]).

Endapunktur niðurstaðna

Meðferð með macitentan 10 mg leiddi til 45% minnkunar í áhættu (hættuhlutfall [HR] 0,55; 97,5% öryggisbil: 0,39 til 0,76; logrank $p < 0,0001$) sameinaðs endapunkts sjúkdóms- og dánartilfella fram að meðferðarlokum í samanburði við lyfleysu [mynd 1 og tafla 1]. Áhrif meðferðarinnar komu snemma fram og héldust.

Samræmi var í verkun macitentan 10 mg á aðal endapunktinum hjá undirhópum eftir aldri, kyni, þjóðerni, landssvæðum, orsök, eftir einlyfja- eða samsettri meðferð með annarri meðferð við lungnaháþrýstingi og eftir WHO starfshæfnisflokki (I/II og III/IV).

Mynd 1 Kaplan-Meier mat á fyrsta sjúkdóms- og dánartilfelli í SERAPHIN



Tafla 1: Samantekt á niðurstöðum

Endapunktur & tölfræði	Sjúklingar með tilvik		Samanburður meðferða: macitentan 10 mg í samanburði við lyfleysu			
	Lyfleysa (N = 250)	Macitentan 10 mg (N = 242)	Heildar- lækkun áhættu	Hlutfallsleg minnkun áhættu (97,5% öryggisbil)	HR ^a (97,5% öryggisbil)	Logrank, p- gildi
Sjúkdóms- og dánartilfelli ^b	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001

Dauði ^c n (%)	19 (7,6%)	14 (5,8%)	2%	36% (-42%; 71%)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Versnun á lungna- háþrýstingi n (%)	93 (37,2%)	59 (24,4%)	13%	49% (27%; 65%)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
i.v./s.c. Upphaf prostanóidgjafar n (%)	6 (2,4%)	1 (0,4%)	2%			

^abyggt á hlutfallslegu áhættulíkani Cox

^b% sjúklinga með tilvik eftir 36 mánuði = $100 \times (1 - \text{KM-mat})$

^cdauðsföll af öllum orsökum fyrir meðferðarlok, óháð því hvort sjúklingi hafi hrakað áður eða ekki

Fjöldi dauðsfalla af öllum orsökum fram til rannsóknarloka hjá hópnum sem fékk macitentan 10 mg var 35 í samanburði við 44 hjá lyfleysuhópnum (HR 0,77; 97,5% öryggisbil: 0,46 til 1,28).

Hættan á dauðsföllum tengdum lungnaháþrýstingi eða innlögn á sjúkrahús vegna lungnaháþrýstings fram að meðferðarlokum minnkaði um 50% (HR 0,50; 97,5% öryggisbil: 0,34 til 0,75; logrank $p < 0,0001$) hjá sjúklingum sem fengu macitentan 10 mg (50 tilvik) í samanburði við lyfleysu (84 tilvik). Eftir 36 mánuði höfðu 44,6% sjúklinga sem fengu lyfleysu og 29,4% sjúklinga sem fengu macitentan 10 mg (heildarlækkun áhættu = 15,2%) lagst inn á sjúkrahús vegna lungnaháþrýstings eða látist vegna orsaka sem tengdust lungnaháþrýstingi.

Endapunktur einkenna

Áreynslugeta var skilgreind sem aukaendapunktur. Eftir 6 mánaða meðferð með macitentan 10 mg reyndist lyfleysuleiðrétt meðalhækkun á 6 mínútna gönguvegalengd (6MWD) vera 22 metrar (97,5% öryggisbil: 3 til 41, $p = 0,0078$). Mat á 6 mínútna gönguvegalengd (6MWD) eftir starfshæfnisflokki sýndi fram á lyfleysuleiðrétt meðalhækkun frá grunngildi að 6. mánuði hjá sjúklingum í starfshæfnisflokki III/IV um 37 metra (97,5% öryggisbil: 5 til 69) og í starfshæfnisflokki I/II um 12 metra (97,5% öryggisbil: -8 til 33). Aukning á 6 mínútna gönguvegalengd sem náðist með macitentani var viðhaldið meðan á rannsókninni stóð.

Meðferð með macitentan 10 mg í 6. mánuði jók líkurnar á framför í WHO starfshæfnisflokki um 74% miðað við lyfleysu (hættuhlutfall 1,74; 97,5% öryggisbil: 1,10 til 2,74; $p = 0,0063$).

Macitentan 10 mg bætti lífsgæði sem metin voru með SF-36 spurningalistanum.

Endapunktur blóðflæðis

Blóðflæðisbreytur voru mældar hjá undirhópi sjúklinga (lyfleysa [N = 67], macitentan 10 mg [N = 57]) eftir meðferð í 6 mánuði. Sjúklingar sem fengu meðferð með macitentan 10 mg náðu fram miðgildislækkun upp á 36,5% (97,5% öryggisbil: 21,7 til 49,2%) í viðnámi í lungnablóðrás og aukningu upp á 0,58 l/mín/m² (97,5% öryggisbil: 0,28 til 0,93 l/mín/m²) í hjartaútfalli í samanburði við lyfleysu.

Langtímaupplýsingar hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting

Við langtímaeftirfylgni hjá 242 sjúklingum sem fengu meðferð með macitentan 10 mg í tvíblinda fasa (DB) SERAPHIN rannsóknarinnar, þar af 182 sjúklingum sem héldu áfram á macitentani í opnu (OL) framhaldsrannsókninni (SERAPHIN OL) (DB/OL hópur), var Kaplan-Meier mat á lifun eftir 1 ár 95%, eftir 2 ár 89%, eftir 5 ár 73%, eftir 7 ár 63% og eftir 9 ár 53%. Miðgildistími eftirfylgni var 5,9 ár.

Börn

Verkun hjá börnum er að mestu byggð á framreikningi samkvæmt samsvörun við útsetningu (exposure-matching) á virku skammtabili hjá fullorðnum þar sem sjúkdómurinn lýsir sér á svipaðan hátt hjá börnum og fullorðnum en einnig á stuðningsgögnum varðandi verkun og öryggi úr 3. stigs rannsókninni TOMORROW sem lýst er hér á eftir.

Slembuð, fjölsetra opin 3. stigs rannsókn með opnu framlengingartímabili með stökum hóp (TOMORROW) var framkvæmd til að meta lyfjahvörf, verkun og öryggi macitentan hjá börnum með lungnaháþrýsting ásamt einkennum.

Aðalendapunkturinn var samsettur úr lyfjahvarfabreytum (sjá kafla 5.2).

Megin samsetti aukaendapunkturinn var tíminn þar til CEC (Clinical Events Committee) staðfesti versnun sjúkdóms sem átti sér stað eftir slembiröðun og fyrir komu í lok megingímabilsins, skilgreinda sem dauðsföll (af öllum orsökum), gerð gats í milligáttaskipt eða samgötun ósæðar og lungnaslagæðar (Potts' anastomosis), skráningu á biðlista fyrir lungnaígræðslu, eða sjúkráhuðssinnlögn vegna versnunar lungnaháþrýstings eða klínísk versnun lungnaháþrýstings. Klínísk versnun lungnaháþrýstings var skilgreind á eftirfarandi hátt: þörf fyrir eða byrjað að nota nýja sértæka meðferð við lungnaháþrýstingi eða þvagræsilyf í bláæð eða samfellda súrefnisnotkun OG a.m.k. eitt af eftirfarandi: Versnun á WHO-starfshæfnisflokki, nýtilkomið yfirlið eða versnun á yfirliðum, a.m.k. tvö einkenni lungnaháþrýstings sem koma fram í fyrsta sinn eða versna, eða nýtilkomin eða versnandi teikn hægri hjartabilunar sem svara ekki notkun þvagræsilyfja til inntöku.

Aðrir aukaendapunktar voru m.a. tími fram að fyrstu sjúkráhuðssinnlögn vegna lungnaháþrýstings sem staðfest var af CEC, tími fram að fyrsta dauðsfalli vegna lungnaháþrýstings sem staðfest var af CEC, sem hvort tveggja átti sér stað eftir slembiröðun og fyrir komu í lok megingímabilsins, tími fram að dauðsfalli af öllum orsökum sem átti sér stað eftir slembiröðun og fyrir komu í lok megingímabilsins, breyting á starfshæfnisflokki WHO og upplýsingum um NT-proBNP (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide).

Börn (á aldrinum ≥ 2 ára til yngri en 18 ára)

Alls var 148 sjúklingum á aldrinum ≥ 2 ára til <18 ára slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá annaðhvort macitentan eða hefðbundna meðferð. Hefðbundin meðferð fól í sér meðferð sem var ekki sérsniðin að lungnaháþrýstingi og/eða allt að 2 lyf sem voru sérstaklega ætluð til að meðhöndla lungnaháþrýsting (þ.m.t. annan æðapelsviðtakablokka) og fól ekki í sér macitentan eða prostanóíða til notkunar í bláæð eða undir húð. Meðalaldur var 9,8 ár (á bilinu: 2,1 ár til 17,9 ár) og þar af voru 35 (23,6%) á aldrinum ≥ 2 til <6 ára, 61 (41,2%) á aldrinum ≥ 6 til <12 ára og 52 (35,1%) á aldrinum ≥ 12 til <18 ára. Flestir sjúklingar voru hvítir (51,4%) og kvenkyns (59,5%). Sjúklingarnir voru ýmist í WHO-starfshæfnisflokki I (25,0%), II (56,1%) eða III (18,9%).

Sjálfvakinn lungnaháþrýstingur var helsti uppruni sjúkdóms hjá rannsóknarþýðinu (48,0%) og þar á eftir komu lungnaháþrýstingur eftir skurðaðgerð vegna meðfæddes hjartasjúkdóms (28,4%), lungnaháþrýstingur ásamt ótengdum meðfæddum hjartasjúkdómi (17,6%), arfgengur lungnaháþrýstingur (4,1%) og lungnaháþrýstingur tengdur bandvefssjúkdómum (2,0%). Ótengdur meðfæddur hjartasjúkdómur fól venjulega aðeins í sér minni tilfallandi galla á borð við þríblöðkusamveitur (pre-tricuspid, post-tricuspid shunts), gáttaskiptargalla, sleglaskiptargalla eða opna slagrás og enginn þeirra var talinn hafa áhrif á alvarleika lungnaháþrýstings.

Meðallengd meðferðar í slembuðu rannsókninni var 183,4 vikur í hópnum sem fékk macitentan og 130,6 vikur í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð.

Færri tilvik komu fram hvað varðar aukalykilendapunktinn, versnun sjúkdóms staðfesta af CEC, í hópnum sem fékk macitentan (21 tilvik/73 sjúklingar, 29%) samanborið við hópinn sem fékk hefðbundna meðferð (24 tilvik/75 sjúklingar, 32%), alger áhættuminnkun var 3%. Hættuhlutfallið var

0,828 (95% CI 0,460; 1,492; 2-hliða lagskipt p-gildi = 0,567). Töluleg tilhneiging í átt að ávinningi var að mestu vegna klínískrar versnunar lungnaháþrýstings.

Aðrar aukagreiningar á verkun

Sami fjöldi fyrstu staðfestu sjúkrahússinnlagna vegna lungnaháþrýstings kom fram hjá báðum hópum (11 með macitentan samanborið við 11 við hefðbundna meðferð; aðlagð hættuhlutfall HR = 0,912; 95% CI = [0,393; 2,118]). Með tilliti til tíma fram að dauðsfalli vegna lungnaháþrýstings sem staðfest var af CEC-nefnd og dauðsföll af öllum orsökum áttu alls 7 dauðsföll (6 af völdum lungnaháþrýstings samkvæmt CEC) sér stað í hópnum sem fékk macitentan samanborið við 6 dauðsföll (4 af völdum lungnaháþrýstings samkvæmt CEC) í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð.

Hærra hlutfall sjúklinga var í WHO starfshæfnisflokki I eða II í viku 12 í hópnum sem fékk macitentan samanborið við hópinn sem fékk hefðbundna meðferð (88,7% í hópnum sem fékk macitentan samanborið við 81,7% í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð) og í viku 24 (90,0% í hópnum sem fékk macitentan samanborið við 82,5% í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð).

Almennt minnkaði meðferð með macitentan hlutfall NT-proBNP (pmól/l) af upphafsgildi í viku 12 samanborið við hjá hópnum sem fékk hefðbundna meðferð (hlutfall margfeldismeðaltals: 0,72; 95% CI: 0,49 til 1,05) en niðurstöðurnar voru ekki tölfræðilega marktækar (2-hliða p-gildi sem nam 0,086). Þessi ómarktæka tilhneiging var ógreinilegri í viku 24 (hlutfall margfeldismeðaltals: 0,97; 95% CI: 0,66 til 1,43; 2-hliða p-gildi sem nam 0,884).

Til viðbótar fengu 5 japanskir sjúklingar (á aldrinum ≥ 2 ára til yngri en 18 ára) meðferð með macitentan í PAH3001 rannsókninni. PAH3001 var fjölsetra opin 3. stigs rannsókn með stökum hópi með japönskum börnum (á aldrinum ≥ 3 mánaða til <15 ára) með lungnaháþrýsting, sem framkvæmd var til að meta lyfjahlæðing og verkun macitentans. Miðgildi aldurs við upphaf þátttöku var 9 ár (á bilinu 2 ár til 13 ár). Miðgildi margfeldi breytingar á NT-proBNP frá upphafsgildi var 1,81 (á bilinu 0,53 til 3,47) í viku 12 og 1,26 (á bilinu 0,52 til 1,90) í viku 24. Miðgildislækkun á viðnámsstuðli lungnablóðrásar (pulmonary vascular resistance index, PVRI) frá upphafsgildi í viku 24 var 0,21 Woods-einingar m^2 (lækkun á mörkum um 5 til aukningar sem nam 2,84).

Verkunarniðurstöður varðandi sjúklinga á aldrinum ≥ 2 ára til yngri en 18 ára voru svipaðar og hjá fullorðnum sjúklingum.

Börn (á aldrinum ≥ 1 mánaðar til yngri en 2 ára)

Til viðbótar tóku þátt 11 sjúklingar á aldrinum ≥ 1 mánaðar til yngri en 2 ára sem fengu macitentan án slembiröðunar, 9 sjúklingar úr opna hópnum í TOMORROW rannsókninni og 2 japanskir sjúklingar úr PAH3001 rannsókninni.

Við upphaf voru 6 sjúklingar úr TOMORROW rannsókninni á meðferð með fosfódiesterasahemli. Við upphaf þátttöku var aldur sjúklinga á bilinu 1,2 ára til 1,9 ár. Sjúklingar voru ýmist í WHO-starfshæfnisflokki II (4) eða I (5). Lungnaháþrýstingur tengdur meðfæddum hjartasjúkdómi var algengasti sjúkdómsuppruninn (5 sjúklingar) og þar á eftir sjálfvakinn lungnaháþrýstingur (4 sjúklingar). Dagsskammtur í upphafi var 2,5 mg af macitentan og hann var gefinn þar til sjúklingar náðu 2 ára aldri. Að lokinni eftirfylgni sem var að miðgildi 37,3 vikur hafði enginn sjúklingur orðið fyrir versnun sjúkdóms staðfestri af CEC, sjúkrahússinnlagn vegna lungnaháþrýstings staðfestri af CEC, dauðsfalli af völdum lungnaháþrýstings staðfestu af CEC eða dauðsfalli af einhverri orsök. NT-proBNP lækkaði um 42,9% (N = 6) í viku 12, 53,2% (N = 5) í viku 24 og 26,1% (N = 6) í viku 36.

Við upphaf fékk einn japanskur sjúklingur í PAH3001 rannsókninni meðferð með fosfódiesterasahemli. Báðir japönsku sjúklingarnir voru drengir, 21 mánaðar og 22 mánaða við upphaf þátttöku í rannsókninni. Megin uppruni sjúkdóms hjá báðum sjúklingum var lungnaháþrýstingur eftir skurðaðgerð. Dagsskammtur í upphafi var 2,5 mg af macitentan og hann var gefinn þar til sjúklingar náðu 2 ára aldri. Í viku 24 kom fram lækkun á upphafsgildum NT-proBNP sem nam -3,894 pmól/l og -16,402 pmól/l. Lækkun á viðnámsstuðli lungnablóðrásar frá upphafsgildi í

viku 24 var 2,64 Woods-einingar m² hjá öðrum sjúklingnum. Hjá hinum sjúklingnum var lækkun á viðnámsstuðli lungnablóðrásar frá upphafsgildi metin í viku 39 og var lækkunin 5,39 Woods-einingar m². Báðir sjúklingar héldust stöðugir hvað varðar Panama starfshæfnisflokk út viku 52 og viðhéldu upphaflegri flokkun í annars vegar starfshæfnisflokk II og hins vegar starfshæfnisflokk I.

Ekki var sýnt fram á samsvörun við útsetningu hjá fullorðnum sjúklingum hjá þessum aldurshópi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf macitentans og virks umbrotsefnis þess hafa aðallega verið metin hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum. Útsetning hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting fyrir macitentani var u.þ.b. 1,2-falt meiri en hjá heilbrigðum einstaklingum. Útsetning hjá sjúklingum fyrir virka umbrotsefninu, sem er um það bil 5-falt minna öflugt en macitentan, var um það bil 1,3-falt hærri en hjá heilbrigðum einstaklingum. Alvarleiki sjúkdómsins hafði ekki áhrif á lyfjahvörf macitentans hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting.

Eftir endurtekna gjöf eru lyfjahvörf macitentans skammtaháð upp að og að meðtöldum 30 mg.

Frásög

Hámarksþéttni macitentans í plasma næst u.þ.b. 8-9 klst. eftir gjöf filmuhúðaðra taflna og dreifitaflna. Eftir það minnkar plasmþéttni macitentans og virka umbrotsefnisins hægt, með brotthvarfshelmingunartíma sem er u.þ.b. 16 klst. og 48 klst., í þessari röð.

Hjá heilbrigðum einstaklingum er útsetning fyrir macitentani og virku umbrotsefni þess óbreytt við neyslu matar og því má taka macitentan með eða án matar.

Dreifing

Macitentan og virkt umbrotsefni þess, aprocitentan, er í miklum mæli bundið plasmapróteinum (> 99%), aðallega albúminu og í minna mæli alfa1-sýruglýkópróteini. Macitentan og virkt umbrotsefni þess, aprocitentan, dreifist vel um vefina eins og fram kemur í sýnilegu dreifingarrúmmáli (Vss/F) sem er u.þ.b. 50 l fyrir macitentan og 40 l fyrir aprocitentan.

Umbrot

Macitentan hefur fjögur megin umbrotsferli. Oxunarafrópyllun (oxidative depropylation) súlfamíðs myndar lyfjafræðilega virkt umbrotsefni, aprocitentan. Þessi efnahvörf eru háð sýtókróm P450 kerfinu, aðallega CYP3A4 (u.þ.b. 99%) með minniháttar framlagi frá CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19. Virka umbrotsefnið berst í plasma manna og getur stuðlað að lyfjafræðilegum áhrifum. Við önnur umbrotsferli myndast efni án lyfjafræðilegrar virkni. Í þessum ferlum gegnir CYP2C9 meginhlutverki með minniháttar framlagi frá CYP2C8, CYP2C19 og CYP3A4.

Brotthvarf

Macitentan skilst aðeins út eftir víðtæk efnaskipti. Helsta útskilnaðarleiðin er með þvagi, um 50% af skammtinum.

Samanburður á filmuhúðuðum töflum og dreifitöflum

Jafngildi 10 mg af macitentani var staðfest á milli filmuhúðuðu töflunnar og 4 x 2,5 mg dreifitaflna í rannsókn hjá 28 heilbrigðum einstaklingum.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldur, kyn eða kynþáttur hafa engin klínísk marktæk áhrif á lyfjahvörf macitentans og virks umbrotsefnis þess.

Skert nýrnastarfsemi

Útsetning fyrir macitentani og virku umbrotsefni þess jókst 1,3 og 1,6-falt hjá fullorðnum sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Þessi aukning er ekki talin klínískt marktæk (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrastarfsemi

Útsetning fyrir macitentani minnkaði um 21%, 34% og 6% og fyrir virka umbrotsefninu um 20%, 25%, og 25% hjá fullorðnum einstaklingum með lítillaga, miðlungs eða alvarlega skerta lifrastarfsemi. Þessi minnkun er ekki talin klínískt marktæk (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Börn (á aldrinum ≥ 1 mánaðar til yngri en 18 ára)

Lyfjahvörf macitentans og virka umbrotsefnisins aprocitentans voru skoðuð hjá 52 börnum sem voru ≥ 2 ára og hjá 11 sjúklingum sem voru ≥ 1 mánaðar til yngri en 2 ára. Þar með taldir eru annars vegar 5 og hins vegar 2 japanskir sjúklingar úr hvorum aldurshópi úr PAH3001 rannsókninni.

Þegar meðferð með macitentani var byggð á þyngd var raunveruleg/hermuð útsetning hjá börnum á aldrinum 2 ára til yngri en 18 ára sambærileg við útsetningu sem fram kom hjá fullorðnum sjúklingum með lungnaháþrýsting og fullorðnum heilbrigðum einstaklingum sem fengu 10 mg einu sinni á dag.

Sambærileg útsetning fyrir macitentani og hjá fullorðnum sjúklingum með lungnaháþrýsting sem fengu 10 mg einu sinni á dag náðist ekki hjá aldurshópnum ≥ 1 mánaðar til yngri en 2 ára (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Hjá hundum lækkaði macitentan blóðþrýsting við svipaða útsetningu og meðferðarskammtur fyrir menn. Þykknun á innhjúpi (intima) kransæða kom fram við 17-falda útsetningu miðað við menn eftir 4-39 vikna meðferð. Vegna tegundasértæks næmis og öryggismarka er þessi niðurstaða ekki talin marktæk fyrir menn.

Aukin þyngd lifrar og ofstækkun lifrarfruma komu fram í músum, rottum og hundum eftir meðferð með macitentani. Þessar breytingar gengu að mestu leyti til baka og eru taldar stafa af óskaðlegri aðlögun lifrar að aukinni efnaskiptakröfu.

Macitentan olli hverfandi til lítillsháttar ofvexti í slímhimnu og bólguferð í slímubeði (e. submucosa) nefhols í krabbameinsrannsóknum hjá músum í öllum skömmtum. Engar breytingar komu fram í nefholi í 3 mánaða rannsókn á eituráhrifum á mýs eða í rottu- og hundarannsóknum.

Macitentan hafði ekki eituráhrif á erfðaeefni í stöðluðum *in vitro* og *in vivo* prófunum. Macitentan hafði ekki ljóseituráhrif (e. phototoxicity) *in vivo* eftir einn skammt við útsetningu sem var allt að 24-föld fyrir menn. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum á rottur og mýs sem stóðu yfir í 2 ár, leiddu ekki í ljós krabbameinsvaldandi áhrif við 18-falda og 116-falda útsetningu miðað við menn.

Útvíkkun á eistapíplum komu fram í rannsóknum á langvinnum eiturverkunum hjá karlkyns rottum og hundum með öryggismörk 11,6 og 5,8, í þeirri röð. Útvíkkun á eistapíplum gekk til baka að fullu. Eftir tveggja ára meðferð kom rýrnun eistapípla fram hjá rottum við 4-faldan skammt miðað við menn. Vanmyndun sæðisfrumna kom fram í ævilangri rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum og í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá hundum við útsetningar með öryggismörkin 9,7 hjá rottum og 23 hjá hundum. Öryggismörkin fyrir frjósemi voru 18 fyrir karlkyns

rottur og 44 fyrir kvenkyns rottur. Engar breytingar komu fram á eistum músa eftir meðferð í allt að tvö ár.

Macitentan var vansköpunarvaldur hjá kaninum og rottum í öllum skömmtum sem prófaðir voru. Í báðum tegundum kom fram afbrigðileiki í hjarta- og æðakerfi og í samvexti kjálkaboga.

Kvenkyns rottur sem fengu macitentan á seinni hluta meðgöngu og við mjólkurgjöf þar sem útsetning móður var 5-föld miðað við menn, dró úr lífslíkum unga og skertri æxlunargetu afkvæmis sem var útsett fyrir macitentani seint á fósturskeiði og með mjólk á mjólkurgjafartímabilinu.

Meðferð á ungum rottum á 4 til 114 degi eftir fæðingu leiddi til skerðingar á þyngdaraukningu sem leiddi til annarra áhrifa á þroska (lítilsháttar seinkunar á að eistu gengu niður, afturkræfrar skerðingar á lengd langra beina, lengds gangferils (estrous cycle)). Lítillega aukin fanglát fyrir og eftir hreiðrun, minnkaður meðalfjöldi unga og minnkuð þyngd eistna og eistalyppa komu fram við 7-falda útsetningu miðað við menn. Rýrnun eistapípla og lágmarksáhrif á æxlunarbreytur og formfræði sæðis voru skráð við skammta 3,8-falt stærri en hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat

Örkristallaður sellulósi (E460)

Natríumsterkjuglýkólat

Póloxamer 188

Póvídón K-30

Magnesíumsterat

Filmuhúð

Pólývínýl-alkóhól (E1203)

Títantvíoxíð (E171)

Talkúm (E553b)

Lesítín [soja] (E322)

Xantangúmmí (E415)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Gagnsæjar PVC/PE/PVDC þynnupakkningar eða gagnsæjar PVC/PVDC þynnupakkningar í öskjum sem innihalda 15 eða 30 filmuhúðaðar töflur og 15 x 1 eða 30 x 1 filmuhúðaða töflu í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

PVC/PE/PVDC þynna

EU/1/25/1970/001	15 töflur
EU/1/25/1970/002	30 töflur
EU/1/25/1970/003	15 x 1 töflur (stakskammta)
EU/1/25/1970/004	30 x 1 töflur (stakskammta)

PVC/PVDC þynna

EU/1/25/1970/005	15 töflur
EU/1/25/1970/006	30 töflur
EU/1/25/1970/007	15 x 1 töflur (stakskammta)
EU/1/25/1970/008	30 x 1 töflur (stakskammta)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24 september 2025

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice
Pólland

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

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í öllum aðildarlöndum þar sem Macitentan Accord er markaðssett fái allir sjúklingar sem búist er við að noti Macitentan Accord eftirfarandi fræðsluefni:

- Sjúklingakort.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA – 15, 30 töflur og 15 x 1, 30 x 1 töflupakkning

1. HEITI LYFS

Macitentan Accord 10 mg filmuhúðaðar töflur
macitentan

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af macitentan

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa og sojabaunalesitín (E322). Sjá nánari upplýsingar á fylgiseðli

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

15 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
15 x 1 filmuhúðuð tafla
30 x 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐIR

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

PVC/PE/PVDC þynna

EU/1/25/1970/001
EU/1/25/1970/002
EU/1/25/1970/003
EU/1/25/1970/004

PVC/PVDC þynna

EU/1/25/1970/005
EU/1/25/1970/006
EU/1/25/1970/007
EU/1/25/1970/008

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Macitentan Accord 10 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN

NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Þynnur og rifgataðar stakskammtaþynnur

1. HEITI LYFS

Macitentan Accord 10 mg töflur
macitentan

2. MARKAÐSLEYFISHAFI

Accord

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Til inntöku.

SJÚKLINGAKORT

Sjúklingakort

Þetta kort inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar sem þú þarft að vita um þegar þú tekur Macitentan Accord. Vertu með þetta kort á þér öllum stundum og sýndu það öllum þeim læknum sem veita þér læknishjálp.

Macitentan Accord

macitentan

Mikilvægt er að þú tilkynnir læknum þínum strax um þungun eða sérhverjar þær aukaverkanir sem kunna að koma fyrir meðan á meðferð við Macitentan Accord stendur.

Meðferðarmiðstöð: _____

Nafn læknis: _____

Símanúmer læknis: _____

Meðganga

Macitentan Accord getur valdið fósturskaða. Því mátt þú ekki taka Macitentan Accord ef þú ert þunguð og þú mátt ekki heldur verða þunguð á meðan þú tekur Macitentan Accord. Ef þú ert með lungnaháþrýsting getur þungun ennfreður aukið einkenni sjúkdómsins verulega.

Getnaðarvarnir

Þú þarft að nota örugga getnaðarvörn á meðan þú tekur Macitentan Accord. Ef þú hefur einhverjar spurningar skalt þú ræða við lækinn.

Þú skalt gangast undir þungunarpróf áður en meðferð með Macitentan Accord hefst og í hverjum mánuði meðan á meðferð stendur, jafnvel þótt þú haldir að þú sért ekki þunguð.

Líkt og önnur lyf í þessum flokki getur Macitentan Accord haft áhrif á lifur. Læknirinn mun taka blóðsýni áður en þú byrjar að taka Macitentan Accord og meðan á meðferð stendur til að fylgjast með hvort lifrin starfi eðlilega.

Einkenni um að lifrin starfi hugsanlega ekki eðlilega eru m.a.:

- ógleði (þörf á að kasta upp)
- uppköst
- hiti
- verkir í maga (kvið)
- gula (gulur litur á húð eða augnhvítu)
- dökkleitt þvag
- kláði í húð
- svefnhöfgi eða þreyta (óvenjuleg þreyta eða örmögnun)
- flensulík einkenni (lið- og vöðvaverkir ásamt hita)

Ef þú finnur fyrir einhverjum þessara einkenna, skaltu strax láta lækinn vita. Ef þú hefur einhverjar spurningar um meðferðina skaltu spyrja lækinn eða lyfjafræðing.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Macitentan Accord 10 mg filmuhúðaðar töflur macitentan

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Macitentan Accord og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Macitentan Accord
3. Hvernig nota á Macitentan Accord
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Macitentan Accord
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Macitentan Accord og við hverju það er notað

Macitentan Accord inniheldur virka efnið macitentan sem tilheyrir þeim flokki lyfja sem kallast „æðabælsviðtakablokkar“.

Macitentan Accord er notað til langtíma meðferðar á lungnaháþrýstingi:

- hjá fullorðnum í WHO starfshæfnisflokki II til III
- hjá börnum yngri en 18 ára sem vega a.m.k. 40 kg, í WHO starfshæfnisflokki II til III

Lungnaháþrýstingur er hár blóðþrýstingur í æðum sem flytja blóð frá hjarta til lungna (lungnaslagæðum). Hjá fólki með lungnaháþrýsting verða þessar æðar þrengri þannig að erfiðara er fyrir hjartað að dæla blóði í gegnum þær. Það veldur því að fólk finnur fyrir þreytu, svima og mæði.

Macitentan Accord víkkar lungnaslagæðarnar, þannig að auðveldara verður fyrir hjartað að dæla blóði um þær. Þetta lækkar blóðþrýsting, dregur úr einkennum og hægir á þróun sjúkdómsins.

2. Áður en byrjað er að nota Macitentan Accord

Ekki má nota Macitentan Accord

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir macitentani, soja eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert þunguð, ef þú ráðgerir að verða þunguð eða ef þú gætir orðið þunguð því þú notar ekki öruggar getnaðarvarnir. Sjá kaflann „Meðganga og brjóstagjöf“.
- ef þú ert með barn á brjósti. Sjá kaflann „Meðganga og brjóstagjöf“.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm eða ert með mjög há gildi lifrarensíma í blóðinu. Ráðfærðu þig við lækinn sem mun ákveða hvort lyfið henti þér.

Ef eitthvað af þessu á við um þig skaltu segja læknum frá því.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Macitentan Accord er notað.

Þú munt þurfa að fara í blóðrannsókn samkvæmt ráðleggingum læknisins:

Læknirinn mun framkvæma blóðrannsókn áður en þú byrjar að taka Macitentan Accord og meðan á meðferð stendur til að fylgjast með:

- hvort þú sért með blóðleysi (fækkun rauðra blóðkorna)
- hvort lifrin starfi eðlilega

Ef þú ert með blóðleysi (fækkun rauðra blóðkorna) getur verið að þú finnur fyrir eftirfarandi einkennum:

- sundl
- þreyta/lasleiki/slappleiki
- hraður hjartsláttur, hjartsláttarónot
- fölvi

Ef þú finnur fyrir einhverju þessara einkenna, **láttu lækninn vita.**

Einkenni um að lifrin starfi hugsanlega ekki eðlilega eru m.a.:

- ógleði
- uppköst
- hiti
- verkir í maga (kvið)
- gulur litur á húð eða augnhvítu (gula)
- dökkleitt þvag
- kláði í húð
- óvenjuleg þreyta eða örmögnun (svefnhöfgi eða þreyta)
- flensulík einkenni (lið-og vöðvaverkir ásamt hita)

Ef þú finnur fyrir einhverju þessara einkenna, **láttu lækninn strax vita.**

Ef þú ert með nýrnasjúkdóm skaltu leita ráða hjá læknum áður en Macitentan Accord er notað. Macitentan kann að leiða til meiri blóðþrýstingslækkunar og minnkun blóðrauða hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóma.

Hjá sjúklingum með teppusjúkdóm í lungnabláæðum (teppu í lungnaæðum), getur notkun lyfja til meðferðar við lungnaháþrýstingi, þ.m.t. Macitentan Accord, valdið lungnabjúg. Ef þú færð einkenni lungnabjúgs við notkun Macitentan Accord, eins og skyndilega aukna mæði og lágt súrefnisgildi, **skaltu strax láta lækninn vita.** Læknirinn gæti framkvæmt fleiri prófanir og mun ákveða hvaða meðferðaráætlun hentar þér best.

Börn og unglingar

Ekki skal gefa lyfið börnum undir 2 ára aldri vegna þess að verkun og öryggi Macitentan Accord hefur ekki verið staðfest.

Notkun annarra lyfja samhliða Macitentan Accord

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Macitentan Accord getur haft áhrif á virkni annarra lyfja.

Ef Macitentan Accord er tekið ásamt öðrum lyfjum, þ.m.t. þeim sem talin eru upp hér á eftir, getur það breytt áhrifum Macitentan Accord eða þeirra lyfja. Vinsamlega látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef notuð eru einhver af eftirfarandi lyfjum:

- rífampisín, klaritrómýcín, telitrómýsín, cíprófloxacín, erýtrómýsín (sýklalyf sem notuð eru til að meðhöndla sýkingar)
- fenýtóín (lyf notað við flogum)
- karbamazepín (notað gegn þunglyndi og við flogaveiki)
- jóhannesarjurt (jurtalyf sem er notað gegn þunglyndi)

- rítónavír, sakvínavír (notuð til meðferðar við HIV-sýkingum)
- nefazódón (notað gegn þunglyndi)
- ketókónazól (nema hársápa), flúkónazól, ítrakónazól, mikónazól, voríkónazól (lyf sem eru notuð við sveppasýkingum)
- amíóðarón (notað við hjartsláttartruflunum)
- cýklósporín (notað til að koma í veg fyrir höfnun líffæris eftir ígræðslu)
- diltíazem, verapamíl (notað við háum blóðþrýstingi eða ákveðnum hjartakvillum)

Notkun Macitentan Accord með mat

Ef þú tekur piperín sem fæðubótarefni getur það haft áhrif á hvernig líkaminn bregst við sumum lyfjum, þ.m.t. Macitentan Accord. Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef svo er.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Macitentan Accord getur skaðað ófædd börn sem getin eru fyrir, á meðan eða fljótlega eftir meðferð.

- Ef það er mögulegt að þú gætir orðið þunguð þarftu að nota örugga getnaðarvörn á meðan þú tekur Macitentan Accord. Ráðfærðu þig við lækinn um þetta.
- Ekki taka Macitentan Accord ef þú ert þunguð eða ráðgerir að verða þunguð.
- Ef þú verður þunguð eða heldur að þú gætir verið þunguð á meðan þú tekur Macitentan Accord, eða stuttu eftir að þú hættir að taka Macitentan Accord (allt að 1 mánuði), skaltu láta lækinn strax vita.

Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð mun lækinn biðja þig að taka þungunarpróf áður en þú byrjar að taka Macitentan Accord og reglulega (mánaðarlega) meðan þú tekur Macitentan Accord.

Ekki er vitað hvort macitentan berst í brjóstamjólk. Ekki hafa barn á brjósti meðan þú tekur Macitentan Accord. Ráðfærðu þig við lækinn um þetta.

Frjósemi

Ef þú ert karlmaður og tekur Macitentan Accord er mögulegt að lyfið dragi úr fjölda sæðisfrumna. Ráðfærðu þig við lækinn ef þú ert með einhverjar spurningar eða áhyggjur tengdar þessu.

Akstur og notkun véla

Macitentan Accord getur valdið aukaverkunum, s.s. höfuðverk og lágþrýstingi (taldar upp í kafla 4), og einkenni sjúkdómsins geta einnig haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Macitentan Accord inniheldur laktósa, lesitín úr soja og natríum

Macitentan Accord inniheldur sykru sem kallast laktósi. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækinn áður en lyfið er tekið inn.

Macitentan Accord inniheldur lesitín úr soja. Þeir sem eru með ofnæmi fyrir sojabáunum mega ekki nota lyfið (sjá kafla 2 „Ekki má nota Macitentan Accord“).

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Macitentan Accord

Einungis lækni með reynslu af meðferð lungnaháþrýstings ætti að ávísa Macitentan Accord.

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Fullorðnir og börn yngri en 18 ára sem vega a.m.k. 40 kg

Ráðlagður skammtur af Macitentan Accord er ein 10 mg tafla einu sinni á dag. Gleypu töfluna heila með glasi af vatni, ekki tyggja eða brjóta töfluna. Macitentan Accord má taka með eða án matar. Best er að taka töfluna á sama tíma á hverjum degi.

Fyrir börn sem vega innan við 40 kg skulu önnur lyf notuð.

Ef tekinn er stærri skammtur af Macitentan Accord en mælt er fyrir um

Ef þú hefur tekið fleiri töflur en mælt hefur verið fyrir um, gætir þú fundið fyrir höfuðverk, ógleði eða uppköstum. Hafðu samband við lækinn.

Ef gleymist að taka Macitentan Accord

Ef þú gleymir að taka Macitentan Accord, taktu þá skammtinn eins fljótt og þú manst eftir og haltu síðan áfram að taka töflurnar á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Macitentan Accord

Macitentan Accord er meðferð sem þú verður að halda áfram til að stjórna lungnaháþrýstingi. Ekki hætta að taka Macitentan Accord nema læknirinn hafi samþykkt það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sjaldgæfar alvarlegar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Ofnæmisviðbrögð (bólga kringum augu, í andliti, vörum, tungu eða hálsi, kláði og/eða útbrot)
- Ef þú tekur eftir einhverjum af þessum einkennum skaltu strax láta lækinn vita.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Blóðleysi (lítill fjöldi rauðra blóðkorna) eða minnkun blóðrauðagilda
- Höfuðverkur
- Berkjubólga (bólga í öndunarvegi)
- Nefkoksbólga (bólga í hálsi og nefgöngum)
- Bjúgur, sérstaklega í ökkum og fótum

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Kokbólga (bólga í hálsi)
- Inflúensa
- Þvagfærasýking (sýking í þvagblöðru)
- Lágþrýstingur (lágur blóðþrýstingur)
- Nefstífla
- Hækkun lífrarpróf
- Hvítornafæð (fækkun hvítra blóðkorna)
- Blóðflagnafæð (fækkun blóðflagna)
- Andlitsroði (roði í húð)
- Aukin blæðing frá legi

Aukaverkanir hjá börnum og unglingum

Aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér að ofan geta einnig komið fyrir hjá börnum. Aðrar aukaverkanir sem eru mjög algengar hjá börnum eru sýking í efri hluta öndunarvegjar (sýkingar í nefholum eða hálsi) og maga- og garnabólga. Nefslímubólga (kláði í nefi, nefrennsli eða stíflað nef) var algeng hjá börnum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Macitentan Accord

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Macitentan Accord eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Macitentan Accord inniheldur

Virka innihaldsefnið er macitentan. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af macitentani.

- Önnur innihaldsefni eru laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellulósi (E460), natriúmssterkjuglýkólat, póloxamer 188, póvídón K-30 og magnesíumsterat.
- Húðun: pólývínýlalkóhól (E1203), títantvíoxíð (E171), talkúm (E553b), lesítín [soja] (E322) og xantangúmmí (E415).

Lýsing á útlit Macitentan Accord og pakkningastærð

Macitentan Accord 10 mg töflur eru hvítar til beinhvítar, kringlóttar, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur ígreypar með „NL“ á annarri hliðinni og sléttar á hinni.

Macitentan Accord fæst sem 10 mg filmuhúðaðar töflur í gagnsærri PVC/PE/PVDC þynnupakkningu eða gagnsærri PVC/PVDC þynnupakkningu í öskju með 15 eða 30 filmuhúðuðum töflum og 15 x 1 eða 30 x 1 filmuhúðuðum töflum í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice
Pólland

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.