

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Macitentan AccordPharma 10 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg macitentano (*macitentanum*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 38,4 mg laktozės monohidrato ir 0,06 mg lecitino (sojų) (E322).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Baltos arba beveik baltos, apvalios, abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „NL“, o kita pusė – lygi. Tabletės skersmuo yra apie 5,5 mm.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusieji

Macitentan AccordPharma, gydant juo vienu ar derinant su kitu vaistiniu preparatu, skirtas suaugusių pacientų, II ir III PSO funkcinės klasės (FK) plaučių arterinės hipertenzijos (PAH) ilgalaikiam gydymui (žr. 5.1 skyrių).

Vaikų populiacija

Macitentan AccordPharma, gydant juo vienu ar derinant su kitu vaistiniu preparatu, skirtas jaunesnių kaip 18 metų ir sveriančių  $\geq 40$  kg vaikų II ir III PSO funkcinės klasės (FK) plaučių arterinės hipertenzijos (PAH) ilgalaikiam gydymui (žr. 5.1 skyrių).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą gali skirti ir stebėti tik PAH gydymo patirties turintis gydytojas.

Dozavimas

*Suaugusiesiems ir jaunesniems kaip 18 metų bei sveriantiems mažiausiai 40 kg vaikams*  
Rekomenduojama dozė yra 10 mg kartą per parą. Macitentan AccordPharma reikia vartoti kasdien maždaug tuo pačiu metu.

Jeigu pacientas praleidžia Macitentan AccordPharma dozę, jam reikia pasakyti ją suvartoti kiek įmanoma greičiau, o kitą dozę vartoti įprastu laiku. Pacientui reikia pasakyti, kad negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

10 mg plėvele dengtos tabletės rekomenduojamos tik vaikams, sveriantiems mažiausiai 40 kg. Vaikams, sveriantiems mažiau kaip 40 kg, reikia vartoti kitą vaistinį preparatą.

## Ypatingos populiacijos

### *Senyvi žmonės*

Vyresnių nei 65 metų pacientų dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyriuje).

### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Remiantis farmakokinetiniais (FK) duomenimis, pacientų, sergančių lengvu, vidutinio sunkumo ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyriuose). Tačiau klinikinės patirties, vartojant macitentaną PAH sergantiems pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nėra. Macitentano negalima skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas ar kliniškai reikšmingai padidėjęs kepenų aminotransferazių aktyvumas serume (daugiau nei 3 kartus didesnis nei viršutinė normos riba ( $> 3 \times \text{VNR}$ ); žr. 4.3 ir 4.4 skyriuose).

### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Remiantis FK duomenimis, pacientų, sergančių inkstų funkcijos sutrikimu, dozės koreguoti nereikia. Klinikinės patirties, naudojant macitentaną PAH sergantiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nėra. Macitentano nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra atliekamos dializės procedūros (žr. 4.4 ir 5.2 skyriuose).

### *Vaikų populiacija*

Macitentano dozavimas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų vaikams dar neištirti. Šiuo metu turimi duomenys aprašyti 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, bet dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

## Vartojimo metodas

Plėvele dengtų tablečių negalima laužyti ir jas reikia nuryti visas, užgeriant vandeniu. Galima vartoti su maistu arba be jo.

## **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, sojoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nėštumas (žr. 4.6 skyriuje).
- Vaisingo amžiaus moterys, nevartojančios veiksmingų kontraceptinių priemonių (žr. 4.4 ir 4.6 skyriuose).
- Žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyriuje).
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (su ciroze ar be jos) (žr. 4.2 skyriuje).
- Pradinis kepenų aminotransferazių (aspartataminotransferazės (AST) ir (arba) alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumas serume daugiau nei 3 kartus didesnis už viršutinę normos ribą ( $> 3 \times \text{VNR}$ ) (žr. 4.2 ir 4.4 skyriuose).

## **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pacientų, sergančių I PSO funkcinės klasės plaučių arterine hipertenzija, macitentano teikiamos naudos ir keliamos rizikos santykis nenustatytas.

### Kepenų funkcija

Su PAH ir endotelino receptorių blokatoriais (ERB) yra susijęs kepenų aminotransferazių (AST, ALT) aktyvumo padidėjimas. Macitentano negalima skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas arba kuriems aminotransferazių aktyvumas yra padidėjęs ( $> 3 \times \text{VNR}$ ) (žr. 4.2 ir 4.3 skyriuose), jis nerekomenduojamas pacientams, kurie serga vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu. Prieš skiriant macitentaną, reikia atlikti kepenų fermentų tyrimus.

Pacientai turi būti stebimi dėl kepenų pažeidimo požymių. Rekomenduojama tirti ALT ir AST aktyvumą serume kartą per mėnesį. Atsiradus užsitęsusiam, nepaaiškinamam, kliniškai reikšmingam aminotransferazių aktyvumo padidėjimui arba jei kartu padidėja ir bilirubino kiekis ( $> 2 \times \text{VNR}$ ) ar pasireiškia klinikiniai kepenų pažeidimo požymiai (pvz., gelta), gydymą macitentanu būtina nutraukti.

Macitentaną vėl būtų galima skirti klinikinių kepenų pažeidimo požymių nepatyrusiems pacientams, kurių kepenų fermentų lygiai grįžo į normalias ribas. Rekomenduojama pasikonsultuoti su hepatologu.

#### Hemoglobino koncentracija

Hemoglobino koncentracijos sumažėjimas yra susijęs su endotelino receptorių antagonistais (ERA), įskaitant macitentaną (žr. 4.8 skyriuje). Placebu kontroliuojamuose tyrimuose su macitentano vartojimu susijęs hemoglobino koncentracijos mažėjimas neprogresavo, stabilizavosi po pirmųjų 4-12 gydymo savaičių ir išliko stabilus ilgalaikio gydymo metu. Vartojant macitentaną ir kitus ERB pasitaikė anemijos atvejų, kai reikėjo perpilti kraują. Macitentano nerekomenduojama skirti sergant sunkia anemijos forma. Prieš skiriant gydymą rekomenduojama patikrinti hemoglobino koncentraciją, o gydymo metu, jei kliniškai nurodyta, tyrimus kartoti.

#### Plaučių venų okliuzinė liga

Gydant vazodilatatoriais (dažniausiai prostaciklinais) pacientus, sergančius plaučių venų okliuzine liga, pasitaikė plaučių edemos atvejų. Dėl to, skiriant macitentaną PAH sergantiems pacientams, kuriems pasireiškė plaučių edemos požymiai, reikia atsižvelgti į plaučių venų okliuzinės ligos galimybę.

#### Skirimas vaisingoms moterims

Macitentaną vaisingoms moterims galima skirti tik nustačius, kad moteris nepastojusi, pasitarus dėl vartojamų kontraceptinių priemonių ir paskyrus veiksmingą kontracepciją (žr. 4.3 ir 4.6 skyriuose). Moterims negalima pastoti po gydymo macitentanu nutraukimo praėjus mažiau kaip 1 mėnesiui. Vartojant macitentaną, kas mėnesį rekomenduojama atlikti nėštumo testą, kad nėštumą būtų galima nustatyti ankstyvoje stadijoje.

#### Vartojimas kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais

Vartojant kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais, macitentano veiksmingumas gali sumažėti. Reikia vengti vartoti macitentaną su stipriais CYP3A4 induktoriais (pvz., rifampicinu, jonažole, karbamazepinu ir fenitoinu) (žr. 4.5 skyriuje).

#### Vartojimas kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais

Reikia būti atsargiems, macitentaną skiriant kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., itraconazolu, ketokonazolu, vorikonazolu, klaritromicinu, telitromicinu, nefazonodu, ritonaviru ir sakvinaviru) (žr. 4.5 skyriuje).

#### Vartojimas kartu su vidutinio stiprumo dvigubo ar kombinuoto poveikio CYP3A4 ir CYP2C9 inhibitoriais

Reikia atsargiai skirti macitentaną kartu su vidutinio stiprumo dvigubo poveikio CYP3A4 ir CYP2C9 inhibitoriais (pvz., flukonazolu ir amjodaronu) (žr. 4.5 skyriuje).

Taip pat reikia atsargiai skirti macitentaną kartu ir su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriumi (pvz., ciprofloksacinu, ciklosporinu, diltiazemu, eritromicinu, verapamilu), ir su vidutinio stiprumo CYP2C9 inhibitoriumi (pvz., mikonazolu, piperinu) (žr. 4.5 skyriuje).

### Inkštų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkštų funkcija sutrikusi, gydymo macitentanu metu kyla didesnis hipotonijos ir anemijos pavojus. Dėl to reikia stebėti kraujospūdį ir hemoglobino koncentraciją. Klinikinės patirties vartojant macitentaną PAH sergantiems pacientams, kuriems yra sunkus inkštų funkcijos sutrikimas, nėra. Gydant šią populiaciją reikia imtis atsargumo priemonių. Macitentano vartojimo pacientams, kuriems yra atliekamos dializės procedūros, patirties nėra, todėl macitentano šioje populiacijoje vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 5.2 skyriuose).

### Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Macitentan AccordPharma sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Macitentan AccordPharma sudėtyje yra lecitino (sojų). Jei pacientų jautrumas sojai yra padidėjęs, šio vaistinio preparato vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyriuje).

### Kitos pagalbinės medžiagos

Kiekvienoje šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

### In vitro tyrimai

Citochromo P450 CYP3A4 yra pagrindinis fermentas, dalyvaujantis macitentano metabolizme ir susidarant jo veikliajam metabolitui, nežymiai prisidedant CYP2C8, CYP2C9 ir CYP2C19 fermentams (žr. 5.2 skyriuje). Macitentanas ir jo veiklusis metabolitas klinikiniu požiūriu citochromo P450 fermentams reikšmingo slopinančio ar skatinančio poveikio neturi.

Macitentanas ir jo veiklusis metabolitas klinikiniu požiūriu reikšmingomis koncentracijomis nėra kepenų ar inkštų pernašų inhibitoriai, įskaitant organinių anijonų pernašos polipeptidus (OATP1B1 ir OATP1B3). Macitentanas ir jo veiklusis metabolitas nėra reikšmingi OATP1B1 ir OATP1B3 substratai. Į kepenis jie patenka pasyvios difuzijos būdu.

Macitentanas ir jo veiklusis metabolitas klinikiniu požiūriu reikšmingomis koncentracijomis nėra kepenų ar inkštų šalinimo siurblių inhibitoriai, įskaitant dauginio atsparumo vaistams baltymą (P-gp, MDR-1) bei dauginių vaistinių ir toksinių medžiagų šalinimo nešiklius (MATE1 ir MATE2-K). Macitentanas nėra P-gp/MDR-1 substratas.

Klinikiniu požiūriu reikšmingomis koncentracijomis macitentanas ir jo veiklusis metabolitas nesąveikauja su proteinais, dalyvaujančiais tulžies rūgščių pernašoje, t. y. su tulžies rūgščių šalinimo siurbliu (ang. *bile salt export pump*, BSEP) ir nuo natrio priklausomos taurocholato konjugotosios pernašos polipeptidu (ang. *Na<sup>+</sup>/taurocholate co-transporting polypeptide*, NTCP).

### In vivo tyrimai

#### *Stiprūs CYP3A4 induktoriai*

Gydymo metu kartą per parą skiriant 600 mg rifampicino (stipraus CYP3A4 induktoriaus), macitentano ekspozicija susidarius pusiausvyrinei koncentracijai sumažėjo 79 proc., tačiau veikliojo metabolito ekspozicija nepasikeitė. Reikia atsižvelgti į tai, kad stipraus CYP3A4 induktoriaus (pvz., rifampicino) vartojimo atveju macitentano veiksmingumas sumažėja. Reikia vengti macitentaną vartoti kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais (žr. 4.4 skyriuje).

### *Ketokonazolas*

Kartą per parą vartojant 400 mg ketokonazolo (stipraus CYP3A4 inhibitoriaus) dozę, macitentano ekspozicija padidėjo apie 2 kartus. Numatytas padidėjimas, du kartus per parą vartojant 200 mg ketokonazolo ir taikant fiziologiškai pagrįstą farmakokinetinį (ang. *physiologically based pharmacokinetic*, PBPK) modeliavimą, buvo apie 3 kartai. Turi būti atsižvelgiama į tokio modeliavimo neaiškumą. Veikliojo macitentano metabolito ekspozicija sumažėjo 26 proc. Reikia būti atsargiems macitentano skiriant kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (žr. 4.4 skyriuje).

### *Flukonazolas*

Kartą per parą vartojant 400 mg flukonazolo, vidutinio stiprumo dvigubo poveikio CYP3A4 ir CYP2C9 inhibitoriaus, macitentano ekspozicija, remiantis *PBPK* modeliavimu, gali padidėti maždaug 3,8 karto. Tačiau kliniškai reikšmingo macitentano aktyvaus metabolito ekspozicijos pokyčio nebuvo. Reikėtų atsižvelgti į tokio modeliavimo neapibrėžtumą. Reikia atsargiai skirti macitentaną kartu su vidutinio stiprumo dvigubo poveikio CYP3A4 ir CYP2C9 inhibitoriais (pvz., flukonazolu ir amjodaronu) (žr. 4.4 skyriuje).

Taip pat reikia atsargiai skirti macitentaną kartu ir su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriumi (pvz., ciprofloksacinu, ciklosporinu, diltiazemu, eritromicinu, verapamiliu), ir su vidutinio stiprumo CYP2C9 inhibitoriumi (pvz., mikonazolu, piperinu) (žr. 4.4 skyriuje).

### *Varfarinas*

Per parą suvartojant 10 mg macitentano dozę nepastebėta jokio poveikio S-varfarino (CYP2C9 substrato) ar R-varfarino (CYP3A4 substrato) poveikiui, varfarino vartojant po vieną 25 mg dozę. Varfarino farmakodinaminiam poveikiui, nustatytam tarptautiniu normalizuotuoju santykiu (ang. INR), macitentanas įtakos neturėjo. Varfarinas macitentano ir jo veikliojo metabolito farmakokinetikai poveikio nedaro.

### *Sildenafilis*

Esant stabiliai būsenai ir vartojant kartu su 10 mg macitentano doze per parą, 20 mg sildenafilio dozės tris kartus per parą ekspozicija padidėjo 15 proc. CYP3A4 substratas sildenafilis nedaro poveikio macitentano farmakokinetikai, tačiau pastebėtas veikliojo macitentano metabolito ekspozicijos sumažėjimas 15 proc. Šie pokyčiai nėra laikomi svarbiais klinikiniu požiūriu. Placebu kontroliuojamuose PAH sergančių pacientų tyimuose buvo parodyti macitentano veiksmingumas ir saugumas, vartojant kartu su sildenafiliu.

### *Ciklosporinas A*

Gydymo metu du kartus per parą skiriant 100 mg ciklosporino A (kombinuotojo CYP3A4 ir OATP inhibitoriaus) macitentano ir jo veikliojo metabolito ekspozicija susidarius pusiausvyrinei koncentracijai kliniškai reikšmingai nepasikeitė.

### *Hormoniniai kontraceptikai*

Macitentanas, vartojamas po 10 mg vieną kartą per parą, neturėjo įtakos geriamojo kontraceptiko (1 mg noretisterono ir 35 mikrogramų etinilestradiolio) farmakokinetikai.

### *Vaistiniai preparatai, kurie yra krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. breast cancer resistance protein, BCRP) substratai*

Macitentanas, vartojamas po 10 mg vieną kartą per parą, neturėjo įtakos vaistinių preparatų, kurie yra BCRP substratai (1 mg riociguato; 10 mg rozuvastatino), farmakokinetikai.

### Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

## 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

### Skirimas vaisingoms moterims. Vyrų ir moterų kontracepcija

Macitentaną vaisingoms moterims galima skirti tik atlikus nėštumo mėginį ir nustačius, kad moteris nepastojusi, pasitarus dėl vartojamų kontraceptinių priemonių ir paskyrus veiksmingą kontracepciją (žr. 4.3 ir 4.4 skyriuose). Moterims negalima pastoti po gydymo macitentanu nutraukimo praėjus mažiau kaip 1 mėnesiui. Vartojant macitentaną, kas mėnesį reikia atlikti nėštumo mėginį, kad nėštumą būtų galima nustatyti ankstyvoje stadijoje.

### Nėštumas

Duomenų apie macitentano vartojimą nėščioms moterims nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyriuje). Galimas pavojus žmonėms vis dar nežinomas. Macitentano draudžiama vartoti nėštumo laikotarpiu ir veiksmingų kontraceptinių priemonių nevartojančioms vaisingoms moterims (žr. 4.3 skyriuje).

### Žindymas

Nežinoma, ar macitentano išsiskiria į gydomų moterų pieną. Atliekant tyrimus su žiurkėmis nustatyta, kad macitentano ir jo metabolitų išsiskiria į pieną žindymo laikotarpiu (žr. 5.3 skyriuje). Krūtimi maitinamam kūdikiui keliamo pavojaus atmesti negalima. Macitentano draudžiama vartoti žindymo laikotarpiu (žr. 4.3 skyriuje).

### Vyrų vaisingumas

Gyvūnų tyrimų metu pastebėta, kad po gydymo macitentanu vyriškos lyties gyvūnams pasireiškė sėklidžių kanalėlių atrofija (žr. 5.3 skyriuje). Buvo pastebėtas spermatozoidų skaičiaus sumažėjimas ERB vartojantiems pacientams. Macitentanas, kaip ir kiti ERB, gali turėti neigiamą poveikį vyrų spermatogenezei.

## 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Macitentanas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia nereikšmingai. Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų nebuvo atlikta. Tačiau galimas nepageidaujamas poveikis (pvz., galvos skausmas, hipotenzija), kenkiantis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyriuje).

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

### Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos tyrimo SERAPHIN metu buvo nazofaringitas (14 proc.), galvos skausmas (13,6 proc.) ir anemija (13,2 proc.) (žr. 4.4 skyriuje).

### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Macitentano saugumas buvo įvertintas ilgalaikiame placebo kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 742 suaugę pacientai ir paaugliai, sergantys simptomine PAH (tyrime SERAPHIN). Vidutinė gydymo trukmė 10 mg macitentano dozės gaunančių pacientų grupėje buvo 103,9 savaitės, 85,3 savaitės – placebo gaunančioje grupėje. Šio tyrimo metu nustatytos nepageidaujamos su macitentanu susijusios reakcijos yra pateiktos toliau. Taip pat yra įtrauktos ir nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vaistinių preparatų pateikus į rinką.

Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1\,000$ ), labai retas ( $< 1/10\,000$ ); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

| <b>Organų sistemos klasė</b>                                   | <b>Dažnis</b> | <b>Nepageidaujama reakcija</b>                                                                  |
|----------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcijos ir infestacijos                                     | Labai dažnas  | Nazofaringitas                                                                                  |
|                                                                | Labai dažnas  | Bronchitas                                                                                      |
|                                                                | Dažnas        | Faringitas                                                                                      |
|                                                                | Dažnas        | Gripas                                                                                          |
|                                                                | Dažnas        | Šlapimo takų infekcija                                                                          |
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai                         | Labai dažnas  | Anemija, hemoglobino sumažėjimas <sup>5</sup>                                                   |
|                                                                | Dažnas        | Leukopenija <sup>6</sup>                                                                        |
|                                                                | Dažnas        | Trombocitopenija <sup>7</sup>                                                                   |
| Imuninės sistemos sutrikimai                                   | Nedažnas      | Padidėjusio jautrumo reakcijos (pvz., angioneurozinė edema, niežėjimas, išbėrimas) <sup>1</sup> |
| Nervų sistemos sutrikimai                                      | Labai dažnas  | Galvos skausmas                                                                                 |
| Kraujagyslių sutrikimai                                        | Dažna         | Hipotenzija <sup>2</sup> , paraudimas                                                           |
| Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai | Dažnas        | Nosies užgulimas <sup>1</sup>                                                                   |
| Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai                    | Dažnas        | Aminotransferazės aktyvumo padidėjimas <sup>4</sup>                                             |
| Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai                         | Dažnas        | Padidėjęs kraujavimas iš gimdos <sup>8</sup>                                                    |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai            | Labai dažnas  | Edema, skysčių sulaikymas <sup>3</sup>                                                          |

<sup>1</sup> Duomenys gauti apibendrinus placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatus.

<sup>8</sup> Apima pageidaujamus terminus stiprų menstruacinį kraujavimą, nenormalų kraujavimą iš gimdos, kraujavimą tarp menstruacijų, kraujavimą iš gimdos / makšties, polimenorėją ir neregulias menstruacijas. Dažnis pateikiamas atsižvelgiant į vartojimą moterims.

#### Kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

<sup>2</sup> Hipotenzija yra siejama su ERB, įskaitant macitentaną, vartojimu. Ilgalaikio dvigubai koduotu būdu atlikto PAH sergančių pacientų tyrimo SERAPHIN rezultatai parodė, kad, 10 mg macitentano dozė ir placebo vartojančių pacientų grupėse hipotenzija pasireiškė atitinkamai 7,0 ir 4,4 proc. Tai atitinka 3,5 atvejo 100 pacientų-metų 10 mg macitentano grupėje palyginti su 2,7 atvejo 100 pacientų-metų placebo grupėje.

<sup>3</sup> Edema / skysčių sulaikymas yra siejamas su ERB, įskaitant macitentaną, vartojimu. Ilgalaikio dvigubai koduotu būdu atlikto PAH sergančių pacientų tyrimo SERAPHIN rezultatai parodė, kad edema, kaip nepageidaujama reakcija, 10 mg macitentano dozė ir placebo vartojančių pacientų grupėse pasireiškė atitinkamai 21,9 % ir 20,5 %. Dvigubai koduotu būdu atlikto idiopatine plaučių fibroze sergančių suaugusių pacientų tyrimo rezultatai parodė, kad periferinė edema, kaip nepageidaujama reakcija, macitentaną ir placebo vartojančių pacientų grupėse pasireiškė atitinkamai 11,8 % ir 6,8 %. Dviejų dvigubai koduotu būdu atliktų su sisteminė skleroze siejama pirštų opalige sergančių suaugusių pacientų klinikinių tyrimų rezultatai parodė, kad periferinė edema, kaip nepageidaujama reakcija, pasireiškė nuo 13,4 % iki 16,1 % pacientų, vartojančių 10 mg macitentano dozė, ir nuo 6,2 % iki 4,5 % placebo vartojančių pacientų grupėse.

#### **Laboratorinės anomalijos**

##### <sup>4</sup> Kepenų aminotransferazės

Dvigubai koduotu būdu atlikto PAH sergančių pacientų tyrimo SERAPHIN rezultatai parodė, kad 10 mg macitentano dozė ir placebo vartojančių pacientų grupėse aminotransferazių aktyvumo

padidėjimai (ALT/AST)  $> 3 \times \text{VNR}$  buvo atitinkamai 3,4 ir 4,5 proc.  $> 5 \times \text{VNR}$  padidėjimas pasireiškė 2,5 proc. 10 mg dozę macitentano vartojančių pacientų ir 2 proc. placebo vartojančių pacientų.

#### <sup>5</sup> Hemoglobinas

Dvigubai koduotu būdu atlikto PAH sergančių pacientų tyrimo SERAPHIN rezultatai parodė, kad vartojant 10 mg macitentano dozes hemoglobinas, palyginti su placebo vartojančiais pacientais, nukrito vidutiniškai 1 g/dl. Žymesnis hemoglobino koncentracijos sumažėjimas iki žemiau nei 10 g/dl, palyginti su pradiniu kiekiu, buvo pastebėtas 8,7 proc. 10 mg macitentano dozėmis gydytų pacientų ir 3,4 proc. placebo gydytų pacientų.

#### <sup>6</sup> Baltieji kraujo kūneliai

Dvigubai koduotu būdu atlikto PAH sergančių pacientų tyrimo SERAPHIN rezultatai parodė, kad vartojant 10 mg macitentano dozes vidutinis leukocitų kiekis sumažėjo  $0,7 \times 10^9/l$ , palyginti su pradiniu kiekiu, o placebo vartojusiems pacientams leukocitų kiekis nepakito.

#### <sup>7</sup> Trombocitai

Dvigubai koduotu būdu atlikto PAH sergančių pacientų tyrimo SERAPHIN rezultatai parodė, kad vartojant 10 mg macitentano dozes vidutinis trombocitų kiekis, sumažėjo  $17 \times 10^9/l$  palyginti su vidutiniškai sumažėjusiu kiekiu ( $11 \times 10^9/l$ ) placebo vartojusiems pacientams.

#### Ilgalaikis saugumas

Iš 742 pacientų, kurie dalyvavo pagrindiniame dvigubai koduotame SERAPHIN tyrime, 550 pacientų buvo įtraukti į ilgalaikį atvirąjį (AT) pratęsimo tyrimą. (AT grupėje buvo 182 pacientai, kurie toliau vartojo 10 mg macitentano, ir 368 pacientai, kurie vartojo placebo arba 3 mg macitentano ir pradėjo vartoti 10 mg macitentano).

Ilgalaikis šių 550 pacientų stebėjimas, kurio metu ekspozicijos mediana buvo 3,3 metų ir ilgiausia ekspozicija buvo 10,9 metų, parodė, kad saugumo duomenys atitiko aukščiau aprašytus saugumo duomenis, gautus SERAPHIN tyrimo dvigubai koduotos fazės metu.

#### Vaikų populiacija (nuo $\geq 2$ metų iki jaunesnių kaip 18 metų)

Macitentano saugumas buvo įvertintas 3 fazės tyrimo TOMORROW, kuriame dalyvavo PAH sergantys vaikai, metu. Atsiktinė tvarka buvo atrinkti ir macitentaną vartojo viso 72 pacientai nuo  $\geq 2$  metų iki jaunesnių kaip 18 metų. Įtraukimo į tyrimą metu amžiaus vidurkis buvo 10,5 metų (intervalas 2,1–17,9 metų). Gydomo trukmės atsiktinių imčių tyrimo macitentano grupėje mediana buvo 168,4 savaitės (intervalas 12,9–312,4 savaitės).

Bendrai saugumo duomenys vaikų populiacijoje buvo panašūs į stebėtus suaugusiųjų populiacijoje. Be pirmiau lentelėje pateiktų nepageidaujamų reakcijų buvo gauta pranešimų apie toliau išvardytas vaikams pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas: viršutinių kvėpavimo takų infekciją (31,9 %), rinitą (8,3 %) ir gastroenteritą (11,1 %).

#### Vaikų populiacija (nuo $\geq 1$ mėnesio iki jaunesnių kaip 2 metų)

Papildomai be atsiktinės atrankos į tyrimą buvo įtraukti ir macitentaną vartojo 11 nuo  $\geq 1$  mėnesio iki jaunesnių kaip 2 metų pacientų, iš jų 9 pacientai buvo iš atviros tyrimo TOMORROW grupės ir 2 japonai pacientai buvo iš PAH3001 tyrimo. Įtraukimo į tyrimą metu tyrimo TOMORROW pacientų amžiaus intervalas buvo 1,2–1,9 metų, o gydymo trukmės mediana buvo 37,1 savaitės (intervalas 7,0–72,9 savaitės). Įtraukimo į tyrimą metu 2 tyrimo PAH3001 pacientų amžius buvo 21 ir 22 mėnesiai.

Bendrai saugumo duomenys vaikų populiacijoje buvo panašūs į stebėtus suaugusiųjų ir nuo  $\geq 2$  metų iki jaunesnių kaip 18 metų vaikų populiacijoje, tačiau turima nepakankamai klinikinių saugumo duomenų tvirtoms išvadoms apie jaunesnių kaip 2 metų vaikų saugumą.

Macitentano saugumas jaunesniems kaip 2 metų vaikams neištirtas (žr. 4.2 skyrių).

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

### **4.9 Perdozavimas**

Sveikiems suaugusiems tiriamiesiems buvo skirtos vienkartinės iki 600 mg macitentano dozės. Pastebėtos nepageidaujamos reakcijos: galvos skausmas, pykinimas ir vėmimas. Perdozavimo atveju reikia imtis standartinių pagalbos priemonių. Dėl baltymo aukšto laipsnio jungimosi su macitentanu dializės veiksmingumas gali būti nežymus.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – antihipertenziniai vaistiniai preparatai, antihipertenziniai vaistiniai preparatai nuo plaučių arterinės hipertenzijos. ATC kodas – C02KX04.

#### Veikimo mechanizmas

Endotelinas (ET)-1 ir jo receptoriai (ET<sub>A</sub> ir ET<sub>B</sub>) pasižymi įvairiu poveikiu, pavyzdžiui, slopina vazokonstrikciją, fibrozę, proliferaciją, hipertrofiją ir uždegimą. Sergant PAH bei esant kraujagyslių hipertrofijai ir organų pažeidimui, yra pertvarkoma vietinė ET sistema.

Macitentanas yra per burną vartojamas stiprus endotelino receptorių antagonistas, veikiantis ET<sub>A</sub> ir ET<sub>B</sub> receptorių ir yra apytiksliai 100 kartų selektyvesnis ET<sub>A</sub>, palyginti su ET<sub>B</sub> *in vitro* sąlygomis. Macitentanas pasižymi dideliu afinitetu ET receptoriams ir išlieka ilgai prisijungęs prie ET receptorių žmogaus plaučių arterijos lygiųjų raumenų ląstelėse. Tai neleidžia endotelinui sužadinti antrinių mediatorių sistemų, kurių aktyvinimas sukelia vazokonstrikciją ir lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

##### *Veiksmingumas pacientams, sergantiems plaučių arterine hipertenzija*

Dvigubai koduotu būdu atliktas daugiacentris placebo kontroliuojamas lygiagrečių grupių, įvykiu pagrįstas 3 fazės pagrindžiamasis tyrimas (AC-055-302/SERAPHIN) buvo atliktas su 742 PAH simptomus jaučiančiais pacientais, suskirstytais į tris grupes (placebas [N = 250], 3 mg [N = 250] arba 10 mg [N = 242] macitentano kartą per parą), siekiant įvertinti ilgalaikį sergamumo arba mirtingumo poveikį.

Pradžioje didžioji dalis į tyrimą įtrauktų pacientų (64 proc.) buvo gydomi nuo PAH per burną vartojamais nekintančios dozės fosfodiesterazės inhibitoriais (61 proc.) ir (arba) įkvepiamais ar per burną vartojamais prostanoidais (6 proc.).

Pirminė vertinamoji baigtis buvo iki dvigubai koduotu būdu atlikto tyrimo pabaigos įvykęs pirmas sergamumo arba mirtingumo atvejis, apibrėžtas kaip mirtis, prieširdžių septostomija, plaučių

transplantacija, intraveninių (i.v.) arba poodinių (s.c.) prostanoidų vartojimas ar kitas PAH sergančių pacientų būklę pabloginęs atvejis. Kiti PAH sergančių pacientų būklę pabloginantys atvejai buvo nustatyti esant šiems trimis dalykams: ilgalaikis 6 minučių trukmės ėjimo distancijos sutrumpėjimas bent 15 proc. (palyginti su pradiniu rodikliu), PAH simptomų pablogėjimas (PSO funkcinės klasės pablogėjimas arba dešinėsios širdies pusės nepakankamumas), atsiradęs naujas PAH gydymo poreikis. Visus atvejus patvirtino nepriklausomas vertinimo komitetas, atsižvelgęs į paskirtą gydymą.

Visų pacientų gyvybinės funkcijos buvo stebimos iki pat tyrimo pabaigos. Tyrimo pabaiga buvo paskelbta pasiekus nustatytą pirminės vertinamosios baigties atvejų skaičių. Nuo gydymo pabaigos iki tyrimo pabaigos pacientai atvirojo tyrimo metu galėjo gauti 10 mg macitentano dozę arba alternatyvų PAH gydymą. Bendros dvigubai koduotu būdu atlikto gydymo trukmės mediana buvo 115 savaičių (daugiausiai iki 188 savaičių, vartojant macitentaną).

Visų pacientų amžiaus vidurkis buvo 46 metai (ribos nuo 12 iki 85 metų amžiaus, įskaitant 20 pacientų, kurie buvo jaunesni nei 18 metų, 706 pacientus nuo 18 iki 74 metų ir 16 pacientų 75 metų ir vyresnių), o didžioji jų dalis buvo europidų rasės (55 proc.) ir moterys (77 proc.). Apie 52, 46 ir 2 proc. pacientų atitinkamai priklausė II, III ir IV PSO funkcinėms klasėms.

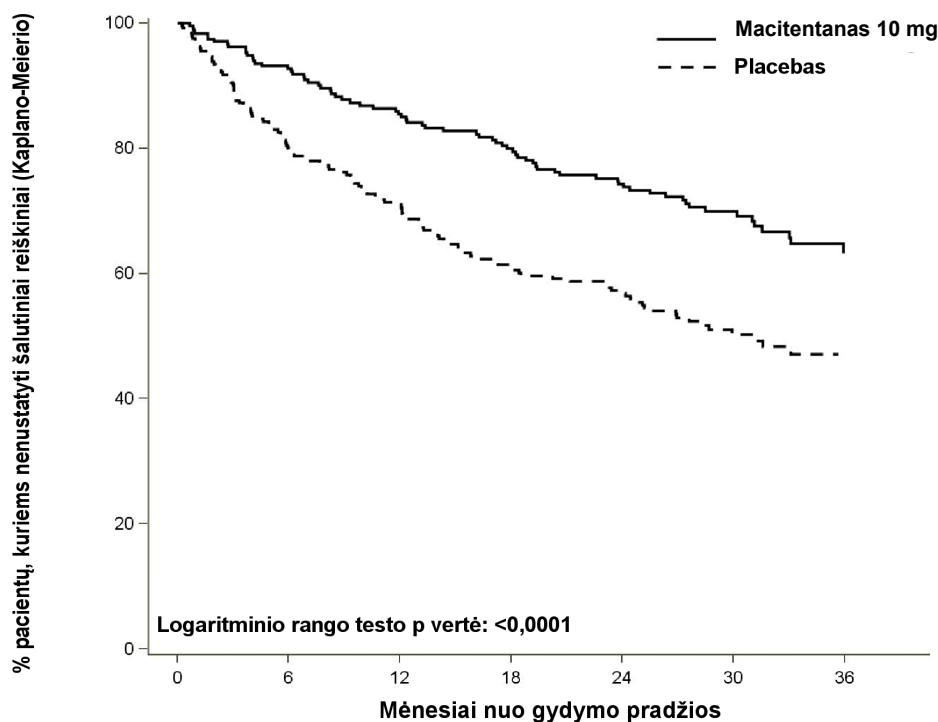
Tyrimo populiacijoje dažniausia etiologija buvo idiopatinė ir paveldima PAH (57 proc.), antroje vietoje buvo dėl jungiamųjų audinių ligų atsiradusi PAH (31 proc.), su koreguotomis paprastosiomis įgimtomis širdies ydomis susijusi PAH (8 proc.) ir su kitomis priežastimis susijusi PAH (vaistiniai preparatai ir toksinai [3 proc.] bei ŽIV [1 proc.]).

#### Klinikinio tyrimo vertinamosios baigtys

Gydymo metu skiriant 10 mg macitentano dozę sergamumo ir mirtingumo rizika (santykinė rizika, ang. *hazard ratio* [HR] 0,55; 97,5 proc. CI: nuo 0,39 iki 0,76; logaritminio rango  $p < 0,0001$ ) iki gydymo pabaigos sumažėjo 45 proc., palyginti su gydymu placebo (1 paveikslas, 1 lentelė). Gydymo poveikis buvo pastebėtas anksti ir išliko.

Pogrūpiuose pagal amžių, lytį, kilmę, geografinį regioną, etiologiją, gydymą (taikant monoterapiją ar vartojant kartu su kitu PAH gydymu) ir pagal PSO funkcinę klasę (I/II ir III/IV) 10 mg macitentano dozės veiksmingumas vertinant pirminę vertinamąją baigtį, palyginti su pradiniu rodikliu, buvo vienodas.

**1 paveikslas. Pirmojo sergamumo ir mirtingumo atvejo įverčiai SERAPHIN tyrimo metu, taikant Kaplano-Mejerio metodą**



**Skaičius pacientų, kuriems kyla rizika**

|                  |     |     |     |     |     |    |    |
|------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| Macitentan 10 mg | 242 | 208 | 187 | 171 | 155 | 91 | 41 |
| Placebas         | 250 | 188 | 160 | 135 | 122 | 64 | 23 |

**1 lentelė. Rezultatų suvestinė**

| Vertinamosios baigtys ir statistika                  | Pacientai, kuriems nustatyti atvejai |                            | Gydymų palyginimas: macitentano 10 mg su placebo |                                                |                                 |                            |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
|                                                      | Placebas (N = 250)                   | Macitentan 10 mg (N = 242) | Absoliutus rizikos sumažinimas                   | Santykinis rizikos sumažinimas (97,5 proc. CI) | HR <sup>a</sup> (97,5 proc. CI) | Logaritminio rango p vertė |
| Sergamumo ir mirtingumo atvejais <sup>b</sup>        | 53 proc.                             | 37 proc.                   | 16 proc.                                         | 45 proc. (24 proc.; 61 proc.)                  | 0,55 (0,39; 0,76)               | < 0,0001                   |
| Mirtis <sup>c</sup> n (proc.)                        | 19 (7,6 proc.)                       | 14 (5,8 proc.)             | 2 proc.                                          | 36 proc. (-42 proc.; 71 proc.)                 | 0,64 (0,29; 1,42)               | 0,20                       |
| PAH sergančių pacientų būklės pablogėjimas n (proc.) | 93 (37,2 proc.)                      | 59 (24,4 proc.)            | 13 proc.                                         | 49 proc. (27 proc.; 65 proc.)                  | 0,51 (0,35; 0,73)               | < 0,0001                   |
| i.v./s.c. prostanoido vartojimas n (proc.)           | 6 (2,4 proc.)                        | 1 (0,4 proc.)              | 2 proc.                                          |                                                |                                 |                            |

<sup>a</sup> = paremta Cox proporcingos rizikos modeliu (ang. *Cox's Proportional Hazards Model*)

<sup>b</sup> = pacientų proc. su atvejais po 36 mėnesių = 100 × (1 - KM įvertinimas)

<sup>c</sup> = visų mirčių skaičius iki gydymo pabaigos, nepriklausomai nuo ankstesnio pablogėjimo

Iki tyrimo pabaigos gydant 10 mg macitentano doze dėl bet kokių priežasčių įvykusių mirčių skaičius buvo 35, palyginti su 44 mirtimis gydant placebo (HR 0,77; 97,5 proc. CI: nuo 0,46 iki 1,28).

Su PAH susijusių mirčių arba hospitalizacijos atvejų rizika, skiriant 10 mg macitentano dozes iki gydymo pabaigos sumažėjo 50 proc. (HR 0,50; 97,5 proc. CI: nuo 0,34 iki 0,75; logaritminio rango testo vertė  $p < 0,0001$ ) (50 atvejų), palyginti su 84 atvejais gydant placebo. 36 mėnesį 44,6 proc. placebo gydytų pacientų ir 29,4 proc. 10 mg macitentano doze (absoliutus rizikos sumažinimas = 15,2 proc.) gydytų pacientų buvo hospitalizuoti dėl PAH arba mirė dėl PAH sukeltų komplikacijų.

#### Simptominės vertinamosios baigtys

Kaip antrinė vertinamoji baigtis buvo vertinamas gebėjimas atlikti fizinius pratimus. Šeštą gydymo 10 mg macitentano doze mėnesį placebo koreguota 6 minučių trukmės ėjimo distancija vidutiniškai pailgėjo 22 metrais (97,5 proc. CI: nuo 3 iki 41;  $p = 0,0078$ ). Pagal funkcinę klasę vertinta placebo koreguota 6 minučių trukmės ėjimo distancija, palyginti su pradine, 6 mėnesį III/IV funkcinės klasės grupėje vidutiniškai pailgėjo 37 metrais (97,5 proc. CI: nuo 5 iki 69), o I/II funkcinės klasės grupėje – 12 metrų (97,5 proc. CI: nuo -8 iki 33). 6 minučių trukmės ėjimo distancijos pailgėjimas, vartojant macitentaną, išliko viso tyrimo metu.

Šeštą mėnesį gydant 10 mg macitentano doze 74 proc. padidėjo PSO funkcinės klasės pagerėjimo galimybė, palyginti su placebo (rizikos santykis 1,74; 97,5 proc. CI: nuo 1,10 iki 2,74;  $p = 0,0063$ ).

Atlikus SF-36 formos apklausą paaiškėjo, kad macitentano 10 mg dozė pagerino gyvenimo kokybę.

#### Hemodinamikos vertinamosios baigtys

Hemodinamikos rodikliai buvo vertinami praėjus 6 pacientų gydymo mėnesiams (placebas [N = 67], macitentanas 10 mg [N = 57]). Dėl gydymo 10 mg macitentano doze pacientams 36,5 proc. (97,5 proc. CI: nuo 21,7 iki 49,2 proc.) sumažėjo plaučių kraujagyslių pasipriešinimo mediana ir 0,58 l/min/m<sup>2</sup> (97,5 proc. CI: nuo 0,28 iki 0,93 l/min/m<sup>2</sup>) padidėjo širdies indekso mediana, palyginti su placebo.

#### Ilgalaikiai PAH gydymo duomenys

242 pacientų, kurie SERAPHIN tyrimo dvigubai koduotos (DK) fazės metu buvo gydomi 10 mg macitentano, ilgalaikio stebėjimo metu, Kaplano-Mejerio išgyvenamumo 1-aisiais, 2-aisiais, 5-aisiais, 7-aisiais ir 9-aisiais metais įvertinti 182 pacientams, toliau vartojusiems macitentaną atvirojo (AT) pratęsimo tyrimo (SERAPHIN OL) metu (DK / AT grupė), atitinkamai buvo 95 %, 89 %, 73 %, 63 % ir 53 %. Stebėjimo laiko mediana buvo 5,9 metų.

#### Vaikų populiacija

Veiksmingumas vaikų populiacijoje daugiausia yra pagrįstas ekstrapoliacija, remiantis ekspozicija, atitinkančia suaugusiųjų veiksmingų dozių diapazoną, atsižvelgiant į vaikų ir suaugusiųjų ligos panašumą, taip pat veiksmingumą ir saugumą pagrindžiančiais toliau aprašyto 3 fazės tyrimo TOMORROW duomenimis.

Daugiacentris atvirasis atsitiktinių imčių 3 fazės tyrimas su vienos grupės atviruoju pratęsimo periodu (TOMORROW) buvo skirtas įvertinti macitentano farmakokinetiką, veiksmingumą ir saugumą simptomine PAH sergantiems vaikams.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo farmakokinetikos apibūdinimas (žr. 5.2 skyrių).

Pagrindinė antrinė sudėtinė vertinamoji baigtis buvo laikas iki pirmojo Klinikinių reiškinų komiteto (KRK) ligos progresavimo patvirtinimo, įvykusio tarp atsitiktinės atrankos ir pagrindinio tyrimo laikotarpio pabaigos vizito, apibrėžto kaip mirtis (dėl visų priežasčių), arba prieširdžių septostomija, arba nusileidžiančiosios aortos ir kairiosios plaučių arterijos tiesioginė anastomozė (Poto [Pott])

anastomoze), arba paciento įtraukimas į plaučių transplantacijos laukiančiųjų sąrašą, arba hospitalizacija dėl PAH pasunkėjimo, arba klinikinis PAH pasunkėjimas. Klinikinis PAH pasunkėjimas buvo apibrėžtas kaip naujo PAH specifinio gydymo poreikis ar pradžia arba i.v. skiriami diuretikai, arba nuolatinis deguonies poreikis IR bent 1 iš toliau pateiktų reiškinių: PSO FK pablogėjimas arba naujai pasireiškęs ar padažnėjęs apalpinimas, arba bent 2 PAH simptomų atsiradimas ar jų pasunkėjimas, arba dešinėsios širdies nepakankamumo požymių atsiradimas ar jų pasunkėjimas, kai nėra organizmo atsako į gydymą per burną vartojamais diuretikais.

Kitos antrinės vertinamosios baigtys buvo laikas iki pirmosios KRK patvirtintos hospitalizacijos dėl PAH, laikas iki KRK patvirtintos mirties nuo PAH, abiem atvejais nuo atsitiktinės atrankos iki pagrindinio tyrimo laikotarpio pabaigos vizito, laikas iki mirties nuo visų priežasčių nuo atsitiktinės atrankos iki pagrindinio tyrimo laikotarpio pabaigos vizito, PSO FK pokytis ir smegenų natriuretinio peptido N-terminalinio prohormono (NT-proBNP) duomenys.

#### *Vaikų populiacija (nuo $\geq 2$ metų iki jaunesnių kaip 18 metų)*

Viso 148 nuo  $\geq 2$  metų iki  $< 18$  metų pacientai buvo atsitiktinės atrankos būdu santykiu 1:1 paskirti vartoti macitentaną arba standartinį gydymą (SG). SG sudarė nespecifinis PAH gydymas ir (arba) ne daugiau kaip 2 PAH specifiniai vaistiniai preparatai (įskaitant kitą ERA) ir nebuvo skiriama macitentano bei i.v. / s.c. prostanoidų. Vidutinis amžius buvo 9,8 metų (intervalas 2,1–17,9 metų), iš jų 35 tiriamiesiems (23,6 %) buvo nuo  $\geq 2$  iki  $< 6$  metų, 61 (41,2 %) buvo nuo  $\geq 6$  iki  $< 12$  metų ir 52 (35,1 %) buvo nuo  $\geq 12$  iki  $< 18$  metų. Dauguma pacientų buvo baltodžiai (51,4 %) ir moteriškos lyties (59,5 %). Pacientams buvo nustatyta pagal PSO I FK (25,0 %), II FK (56,1 %) ar III FK (18,9 %).

Tyrimo populiacijoje dažniausia etiologinė diagnozė buvo idiopatinė PAH (48,0 %), toliau su pooperacine įgimta širdies liga susijusi PAH (28,4 %), PAH kartu su įgimta širdies liga (17,6 %), paveldima PAH (4,1 %) ir su jungiamojo audinio liga susijusi PAH (2,0 %). Gretutinė išeminė širdies liga (IŠL) paprastai apėmė tik mažus kartu pasireiškusius defektus, tokius kaip šuntai, esantys prieš triburį vožtuvą ir už jo, prieširdžių pertvaros defektas, skilvelių pertvaros defektas, atviras arterinis latakas, ir nebuvo manoma, kad jie daro įtaką PAH laipsniui.

Vidutinė gydymo trukmė atsitiktinių imčių tyrimo metu buvo 183,4 savaitės macitentano grupėje ir 130,6 savaitės SG grupėje.

Macitentano grupėje (21 reiškinys / 73 pacientams, 29 %) lyginant su SG grupe (24 reiškiniai / 75 pacientams, 32 %) buvo stebėta mažiau reiškinių, priskiriamų pagrindinei antrinei vertinamajai baigčiai KRK patvirtintam ligos progresavimui (absoliučios rizikos sumažėjimas 3 %). Rizikos santykis (angl. *hazard ratio*, *HR*) buvo 0,828 (95 % PI 0,460; 1,492; dvipusė stratifikuota p-reikšmė = 0,567). Skaitmeninę naudos tendenciją daugiausia lėmė klinikinis PAH pablogėjimas.

#### *Kitos antrinės veiksmingumo analizės*

Abiejose grupėse buvo stebėtas toks pat reiškinių, lėmusių pirmą patvirtintą hospitalizaciją dėl PAH, skaičius (macitentano grupėje 11 lyginant su 11 SG grupėje; pakoreguotas *HR*=0,912, 95 % PI= [0,393; 2,118]). Tyrimo laikotarpiu KRK įvertinus mirtis dėl PAH ir dėl visų priežasčių, macitentano grupėje iš viso buvo 7 KRK patvirtintos mirtys (6 iš kurių, KRK vertinimu, buvo dėl PAH), lyginant su 6 mirtimis SG grupėje (4 iš kurių, KRK vertinimu, buvo dėl PAH).

Didesnė skaičiais išreikšta pacientų, kurių PSO FK buvo I ar II, dalis buvo stebima macitentano grupėje lyginant su SG grupe 12-ąją savaitę (88,7 % macitentano grupėje lyginant su 81,7 % SG grupėje) ir 24-ąją savaitę (90,0 % macitentano grupėje lyginant su 82,5 % SG grupėje).

Nustatyta gydymo macitentanu tendencija 12 savaitę procentiškai sumažinti pradinį NT-proBNP (pmol/l), lyginant su SG grupe (geometrinis vidurkis: 0,72; 95 % PI: 0,49–1,05), tačiau rezultatai nebuvo statistiškai reikšmingi (dvipusė p-reikšmė 0,086). Nereikšminga tendencija buvo mažiau ryški 24 savaitę (geometrinis vidurkis: 0,97; 95 % PI: 0,66–1,43; dvipusė p-reikšmė 0,884).

≥ 2 metų ir jaunesnių kaip 18 metų pacientų veiksmingumo rezultatai buvo panašūs į suaugusių pacientų.

*Vaikų populiacija (nuo ≥ 1 mėnesio iki jaunesnių kaip 2 metų)*

Į tyrimą buvo įtraukti papildomi 11 nuo ≥ 1 mėnesio iki jaunesnių kaip 2 metų pacientų, kuriems be atsitiktinės atrankos buvo skiriamas macitentan, iš jų 9 pacientai buvo iš atviros tyrimo TOMORROW grupės ir 2 japonai pacientai buvo iš PAH3001 tyrimo. PAH3001 buvo daugiacentris atvirasis vienos grupės 3 fazės tyrimas, kuriame dalyvavo PAH sergantys vaikai iš Japonijos (nuo ≥ 3 mėnesių iki < 15 metų amžiaus), ir jis buvo skirtas įvertinti macitentano farmakokinetiką ir veiksmingumą.

Tyrimo pradžioje 6 pacientai iš tyrimo TOMORROW vartojo PDE5i. Įtraukimo į tyrimą metu pacientų amžiaus intervalas buvo nuo 1,2 metų iki 1,9 metų. Pacientams buvo nustatyta II (4) arba I (5) PSO FK. Dažniausia etiologinė diagnozė buvo su įgimta širdies liga susijusi PAH (5 pacientams), toliau buvo idiopatinė PAH (4 pacientams). Pradžioje, iki tol, kol pacientams sukako 2 metai, buvo skiriama 2,5 mg macitentano paros dozė. Kai stebėjimo laiko mediana buvo 37,3 savaitės, nė vienam pacientui nepasireiškė KKK patvirtinto ligos progresavimo, KKK patvirtintos hospitalizacijos dėl PAH, KKK patvirtintos mirties dėl PAH ar mirties dėl bet kokios priežasties atvejų. NT-proBNP sumažėjo 42,9 % (n=6) 12-ąją savaitę, 53,2 % (n=5) - 24-ąją savaitę ir 26,1 % (n=6) - 36-ąją savaitę.

Tyrimo pradžioje 1 pacientas japonas iš tyrimo PAH3001 vartojo PDE5i. Abu pacientai iš Japonijos buvo berniukai ir jų amžius įtraukimo į tyrimą metu buvo 21 mėnuo ir 22 mėnesiai. Abiems pacientams buvo nustatyta I ir II Panama FK ir pagrindinė etiologinė diagnozė buvo pooperacinė PAH. 24-ąją savaitę buvo stebimas pradinio NT-proBNP kiekio sumažėjimas atitinkamai -3,894 pmol/l ir -16,402 pmol/l.

Ekspozicija, panaši į ekspoziciją suaugusiems pacientams, šioje amžiaus grupėje nebuvo nustatyta (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Daugiausiai dokumentais patvirtinta sveikų suaugusių savanorių vartojamo macitentano ir jo veikliojo metabolito farmakokinetika. Macitentano ekspozicija PAH sergantiems pacientams buvo apie 1,2 karto didesnė nei sveikiems savanoriams. Veikliojo metabolito, kuris yra apie 5 kartus silpnesnis nei macitentan, ekspozicija buvo apie 1,3 karto didesnė pacientams nei sveikiems savanoriams. Ligos sunkumas macitentano farmakokinetinėms savybėms PAH sergantiems pacientams įtakos neturėjo.

Po pakartotinio skyrimo macitentano farmakokinetika yra proporcinga dozei iki 30 mg ir įskaitant 30 mg.

### Absorbcija

Išgerto macitentano didžiausia koncentracija plazmoje susidaro praėjus apie 8–9 valandoms nuo plėvele dengtų tablečių ir disperguojamųjų tablečių suvartojimo. Po to, praėjus atitinkamai apytiksliai 16 ir 48 valandoms, macitentano ir jo veikliojo metabolito koncentracija plazmoje sumažėja perpus.

Sveikuose savanoriuose macitentano ir jo veikliojo metabolito ekspozicija esant maistui nepasikeičia, todėl macitentaną galima vartoti tiek su maistu, tiek be jo.

### Pasiskirstymas

Daug macitentano ir jo veikliojo metabolito jungiasi su plazmos baltymais (> 99 proc.). Pirmiausia jungiasi su albuminu, o paskui mažesniu lygiu su alfa-1 rūgščiuoju glikoproteinu. Macitentan ir jo

aktyvusis metabolitas ACT-132577 audiniuose yra gerai paskirstomi, esant tariamajam paskirstymo tūriui (Vss/F), kuris macitentanui ir ACT-132577 atitinkamai yra apie 50 l ir 40 l.

### Biotransformacija

Macitentas yra metabolizuojamas keturiais pagrindiniais būdais. Vykstant sulfamido oksidaciniam depropilinimui susidaro farmakologiškai aktyvus metabolitas. Ši reakcija priklauso nuo citochromo P450 sistemos, didžiaja dalimi nuo CYP3A4 (apie 99 proc.) ir mažiau nuo CYP2C8, CYP2C9 ir CYP2C19. Veiklusis metabolitas cirkuliuoja žmogaus plazmoje ir gali prisidėti prie farmakologinio poveikio. Metabolizmui vykstant kitu būdu susidaro farmakologiškai neaktyvios medžiagos. Metabolizmui vykstant šiais būdais, svarbiausias vaidmuo tenka CYP2C9 ir nedidelis vaidmuo – CYP2C8, CYP2C19 ir CYP3A4.

### Eliminacija

Macitentas yra eliminuojamas tik po ekstensyvaus metabolizmo. Didžioji jo dalis yra eliminuojama su šlapimu (apie 50 proc. dozės).

### Ypatingos populiacijos

Macitentano ir jo veikliojo metabolito farmakokinetinėms savybėms amžius, lytis ar rasė klinikinio požiūriu įtakos neturi.

### Sutrikusi inkstų funkcija

Sunkia inkstų funkcijos sutrikimo forma sergančių suaugusių pacientų macitentano ir jo veikliojo metabolito ekspozicija buvo padidėjusi atitinkamai 1,3 ir 1,6 karto. Šis padidėjimas nėra kliniškai reikšmingas (žr. 4.2 ir 4.4 skyriuose).

### Sutrikusi kepenų funkcija

Suaugusiems pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, macitentano ekspozicija sumažėjo atitinkamai 21, 34 ir 6 proc., o veikliojo metabolito ekspozicija – 20, 25 ir 25 proc. Šis sumažėjimas nėra kliniškai reikšmingas (žr. 4.2 ir 4.4 skyriuose).

### Vaikų populiacija (nuo $\geq 1$ mėnesio iki jaunesnių kaip 18 metų)

Macitentano ir jo aktyvaus metabolito aprocitentano farmakokinetika buvo apibūdinta 47-iesiems  $\geq 2$  metų vaikams ir 11-ai nuo  $\geq 1$  mėnesio iki jaunesnių kaip 2 metų vaikų.

Macitentano dozavimo pagal svorį planas lėmė stebimą / imituojamą ekspoziciją vaikams nuo 2 iki 18 metų amžiaus, kuri buvo panaši į ekspoziciją 10 mg vieną kartą per parą vartojusiems PAH sergantiems suaugusiems pacientams ir sveikiems asmenims.

Macitentano ekspozicija, panaši į ekspoziciją PAH sergantiems suaugusiems pacientams, vartojantiems 10 mg vieną kartą per parą, amžiaus grupėje nuo  $\geq 1$  mėnesio iki mažiau kaip 2 metų pasiekta nebuvo (žr. 4.2 skyrių).

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Šunims macitentas sumažino kraujospūdį, esant panašiai terapinei ekspozicijai kaip ir žmonėms. Praėjus 4-39 gydymo savaitėms pastebėtas vainikinių arterijų intimos storio padidėjimas esant 17 kartų didesnei ekspozicijai nei žmonėms. Dėl priklausymo nuo tam tikros rūšies ir saugumo ribos šie rezultatai nėra laikomi reikšmingi žmonėms.

Po gydymo macitentanu pastebėta, kad padidėjo pelių, žiurkių ir šunų kepenų svoris ir atsirado kepenų hipertrofija. Šie pokyčiai daugiausia buvo laikini ir vertinama, kad ši kepenų adaptacija dėl padidėjusio metabolinio poreikio nėra nepageidaujama.

Pelių kancerogeniškumo tyrimų metu nustatyta, kad macitentas visų dozių grupėms sukelia minimalią ar nežymią gleivinės hiperplaziją ir nosies ertmės pogleivinio audinio uždegiminę infiltraciją. Nosies ertmės pokyčių radinių iš 3 mėnesių trukmės pelių toksiškumo ar žiurkių ir šunų tyrimų nepateikta.

Atlikus standartinę *in vitro* ir *in vivo* tyrimų ciklą macitentas nebuvo genotoksiškas. Po vienos dozės, esant iki 24 kartus didesnei ekspozicijai nei žmonėms, macitentas nebuvo fototoksiškas atlikus *in vivo* tyrimus.

2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimai neatskleidė kancerogeninio potencialo, ekspozicijai žiurkėms ir pelėms atitinkamai esant 18 ir 116 kartų didesnei nei žmonėms.

Žiurkių ir šunų patinėlių ilgalaikio toksiškumo tyrimų metu, kai saugumo ribos atitinkamai yra 11,6 ir 5,8, pastebėtas sėklidžių kanalėlių išsiplėtimas. Išsiplėtimas buvo visiškai atitaisomas. Po 2 metų gydymo žiurkių sėklidžių kanalėlių atrofija pastebėta esant 4 kartus didesnei ekspozicijai nei žmonėms. Sumažėjusi spermatogenezė buvo nustatyta kancerogeniškumo tyrimo metu tiriant žiurkes visą jų gyvenimo laikotarpį bei kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose su šunimis dozėmis, kurioms esant saugumo riba žiurkėms buvo 9,7, šunims – 23. Žiurkių patinėlių saugumo riba vaisingumui buvo 18 ir patelių 44. Po iki 2 metų trukusio gydymo jokių pelių sėklidžių pokyčių nepastebėta.

Triušiams ir žiurkėms macitentas visų dozių grupėse buvo teratogeninis. Abiem veislėms pasireiškė širdies ir kraujagyslių bei mandibulinio lanko fuzijos sutrikimai.

Vėlyvaisiais nėštumo mėnesiais ir žindymo metu žiurkių patelėms skirtas macitentas, kurio ekspozicija jauniklių susilaukusioms patelėms buvo 5 kartus didesnė nei ekspozicija žmonėms, buvo dažnesnio jauniklių neišgyvenimo bei palikuonių, kurie macitento poveikio buvo veikiami dar būdami gimdoje bei žindymo laikotarpiu, nesugebėjimo daugintis priežastis.

Gydant žiurkių jauniklius nuo 4 iki 114 jų gyvenimo dienos sumažėjo jų kūno svorio priaugimas bei prasidėjo antriniai šalutiniai vystymosi reiškiniai (nedidelis sėklidžių nusileidimo vėlavimas, grįžtamasis ilgojo kaulo ilgio sumažėjimas, ilgesnis lytinis nuo estrogenų priklausantis ciklas). Esant 7 kartus didesnei ekspozicijai nei žmonėms, pastebėtas šiek tiek didesnis nesėkmingos implantacijos pavojus, mažesnis išgyvenusių jauniklių skaičiaus vidurkis, sumažėjusios sėklidės ir antisėklidžių svoris. Esant 3,8 karto didesnei ekspozicijai nei žmonėms pasireiškė sėklidžių kanalėlių atrofija bei nežymus poveikis reprodukcijai ir spermos morfologijai.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)

Karboksimetilkrakmolo natrio druska

Poloksameras 188

Povidonas K-30

Magnio stearatas

#### Tabletės plėvelė

Polivinilo alkoholis (E1203)

Titano dioksidas (E171)

Talkas (E553b)

Lecitinas (sojų) (E322)

Ksantano lipai (E415)

## **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

## **6.3 Tinkamumo laikas**

2 metai.

## **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Skaidri PVC/PE/PVDC lizdinių plokštelių pakuotė arba skaidri PVC/PVDC lizdinių plokštelių pakuotė dėžutėse po 15 arba 30 plėvele dengtų tablečių ir po 15 x 1 arba 30 x 1 plėvele dengtų tablečių perforuotose dalomosiose lizdinių plokštelių pakuotėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

### PVC/PE/PVDC lizdinė plokštelė

|                  |                                    |
|------------------|------------------------------------|
| EU/1/25/1971/001 | 15 tablečių                        |
| EU/1/25/1971/002 | 30 tablečių                        |
| EU/1/25/1971/003 | 15 x 1 tablečių (dalomoji pakuotė) |
| EU/1/25/1971/004 | 30 x 1 tablečių (dalomoji pakuotė) |

### PVC/PVDC lizdinė plokštelė

|                  |                                    |
|------------------|------------------------------------|
| EU/1/25/1971/005 | 15 tablečių                        |
| EU/1/25/1971/006 | 30 tablečių                        |
| EU/1/25/1971/007 | 15 x 1 tablečių (dalomoji pakuotė) |
| EU/1/25/1971/008 | 30 x 1 tablečių (dalomoji pakuotė) |

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

### **• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

### **• Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.
- Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Registruotojas privalo užtikrinti, kad kiekvienoje šalyje narėje, į kurią Macitentan AccordPharma yra tiekiamas, visi pacientai, kurie tikėtina vartos Macitentan AccordPharma, gautų toliau išvardytą mokomąją medžiagą:

- paciento kortelę.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ – 15, 30 tablečių ir 15 x 1, 30 x1 tablečių pakuotė

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Macitentan AccordPharma 10 mg plėvele dengtos tabletės  
*macitentanum*

### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg macitentano.

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat yra laktozės ir sojų lecitino (E322). Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

plėvele dengta tabletė

15 plėvele dengtų tablečių

30 plėvele dengtų tablečių

15 x 1 plėvele dengtų tablečių

30 x 1 plėvele dengtų tablečių

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

### 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

### 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

PVC/PE/PVDC lizdinė plokštelė

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

PVC/PVDC lizdinė plokštelė

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Macitentan AccordPharma 10 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC

SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ**

**Lizdinės plokštelės ir perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Macitentan AccordPharma 10 mg tabletės  
*macitentanum*

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

*Accord*

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI**

Lot

**5. KITA**

*Vartoti per burną*

## PACIENTO KORTELĖ

### Paciento kortelė

Šioje kortelėje yra pateikiama svarbi saugumo informacija, kurią privalote žinoti gydydamiesi Macitentan AccordPharma. Šią kortelę visada nešiokitės su savimi ir parodykite Jus gydančiam gydytojui.

### Macitentan AccordPharma

macitentan (macitentanum)

**Apie nėštumą ar bet koki šalutinį poveikį, kuris gali pasireikšti vartojant Macitentan AccordPharma, būtina nedelsiant pranešti savo gydytojui.**

Gydymo vieta: \_\_\_\_\_

Receptą išrašiusio gydytojo pavardė: \_\_\_\_\_

Receptą išrašiusio gydytojo telefono numeris: \_\_\_\_\_

### Nėštumas

Macitentan AccordPharma gali pažeisti vaisiaus vystymąsi. Dėl to Macitentan AccordPharma negalite vartoti, jei laukiatės, ir neturėtumėte pastoti, jei vartojate Macitentan AccordPharma. Be to, jei sergate plaučių arterine hipertenzija, nėštumas gali tik pasunkinti Jūsų ligos simptomus.

### Kontracepcija

Vartodami Macitentan AccordPharma privalote vartoti veiksmingas kontraceptines priemones. Visus kilusius klausimus pateikite savo gydytojui.

Prieš pradėdama vartoti Macitentan AccordPharma bei kiekvieną gydymo mėnesį turėtumėte atlikti nėštumo tyrimą (net jei manote, kad nesilaukiate).

Kaip ir kiti šios klasės vaistai, Macitentan AccordPharma gali pažeisti kepenis. Prieš pradedant gydyti Macitentan AccordPharma bei gydymo metu gydytojas paskirs paimti Jūsų kraujo mėginius ir atliks tyrimus, kad nustatytų, ar Jūsų kepenys yra sveikos.

Požymiai, reiškiantys, kad Jūsų kepenys gali būti pažeistos:

- pykinimas (noras vemti);
- vėmimas;
- karščiavimas (aukšta temperatūra);
- skausmas skrandyje (pilve);
- gelta (odos arba akių baltymų pageltimas);
- tamsios spalvos šlapimas;
- odos niežulys;
- mieguistumas arba nuovargis (nejprastas pavargimas ar išsekimas);
- į gripą panašūs simptomai (sąnarių ir raumenų skausmai bei karščiavimas).

**Pastebėję bet kurį iš šių požymių, nedelsdami pasakykite gydytojui. Jeigu kiltų klausimų apie gydymą, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **Macitentan AccordPharma 10 mg plėvele dengtos tabletės** macitentan (macitentanum)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Macitentan AccordPharma ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Macitentan AccordPharma
3. Kaip vartoti Macitentan AccordPharma
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Macitentan AccordPharma
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Macitentan AccordPharma ir kam jis vartojamas**

Macitentan AccordPharma sudėtyje yra veikliosios medžiagos macitentano, kuris priklauso endotelino receptorių blokatorių klasei.

Macitentan AccordPharma yra skirtas ilgalaikiam plaučių arterinės hipertenzijos (PAH) gydymui:

- suaugusiems, kurių yra II ar III PSO funkcinė klasė (FK);
- jaunesniems kaip 18 metų vaikams, sveriantiems mažiausiai 40 kg, kurių yra II ar III PSO funkcinė klasė (FK).

Šį vaistą galima vartoti vieną arba su kitais PAH gydymui skirtais vaistais. PAH – tai aukštas kraujospūdis kraujagyslėse, kuriomis kraujas yra pernešamas iš širdies į plaučius (plaučių arterijose).

Šios PAH sergančių žmonių arterijos susiaurėja, todėl širdžiai tenka dirbti sunkiau, kad kraujas pro jas pratektų. Dėl to žmonės jaučiasi pavargę, apsvaigę ir dūsta.

Macitentan AccordPharma praplečia plaučių arterijas, todėl širdžiai kraują pro jas varinėti tampa lengviau. Dėl to sumažėja kraujospūdis, palengvėja simptomai ir pagerėja ligos gydymo eiga.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Macitentan AccordPharma**

##### **Macitentan AccordPharma vartoti draudžiama**

- jei yra alergija macitentanui, sojoms arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jei laukiatės arba planuojate pastoti arba jei galite pastoti, nes nevartojate veiksmingų kontraceptinių priemonių. Žr. skyrių „Nėštumas ir žindymas“;
- jei žindote. Žr. skyrių „Nėštumas ir žindymas“;
- jei sergate kepenų liga arba savo kraujyje turite labai aukštus kepenų fermentų lygius. Praneškite gydytojui, kuris nuspręs, ar šis vaistas Jums tinka.

Jei bet kuri iš šių sąlygų Jums tinka, pasakykite apie tai gydytojui.

## **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Macitentan Accord.

### **Gydytojui nurodžius Jums reikės atlikti kraujo tyrimus**

Prieš pradėdamas gydyti Macitentan AccordPharma preparatu bei gydymo metu gydytojas paims Jūsų kraujo mėginius ir atliks tyrimus, kad nustatytų:

- ar nesergate anemija (raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimu);
- ar Jūsų kepenys yra sveikos.

Jeigu sergate anemija (raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimu), gali pasireikšti šie požymiai:

- svaigulys;
- nuovargis / negalavimas / silpnumas;
- greitas širdies ritmas, smarkus plakimas;
- išbalimas.

Jeigu pastebite kurį nors iš šių požymių, **pasakykite gydytojui.**

Požymiai, reiškiantys, kad Jūsų kepenys gali būti pažeistos:

- blogai jaučiatės (pykinimas);
- vėmimas;
- karščiavimas;
- skausmas skrandyje (pilve);
- odos arba akių baltymų pageltimas (gelta);
- tamsios spalvos šlapimas;
- odos niežulys;
- neįprastas pavargimas ar išsekimas (mieguistumas arba nuovargis);
- į gripą panašūs simptomai (sąnarių ir raumenų skausmai bei karščiavimas).

Pastebėję kurį nors iš šių požymių, **nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Jei turite problemų su inkstais, prieš pradėdami vartoti Macitentan AccordPharma pasakykite apie tai gydytojui. Macitentanas pacientams, turintiems problemų su inkstais, gali dar daugiau sumažinti kraujospūdį ir hemoglobina.

Plaučių venų okliuzinė liga (plaučių venų užsikimšimas) sergantiems pacientams vaistų nuo PAH, įskaitant Macitentan AccordPharma, vartojimas gali sukelti plaučių edemą. Jeigu vartojant Macitentan AccordPharma Jums atsiranda plaučių edemos požymių, pvz., staigus ir žymus dusulio ir deguonies trūkumo sustiprėjimas, **nedelsdami pasakykite gydytojui.** Gydytojas atliks papildomų tyrimų ir nustatys, koks gydymo režimas Jums labiausiai tinka.

### **Vaikams ir paaugliams**

Šio vaisto negalima vartoti jaunesniems kaip 2 metų vaikams, nes veiksmingumas ir saugumas neištirti.

### **Kiti vaistai ir Macitentan AccordPharma**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Macitentan AccordPharma gali turėti įtakos kitų vaistų poveikiui.

Macitentan AccordPharma ar kitų vaistų, įskaitant nurodytuosius toliau, poveikis, Macitentan AccordPharma vartojant kartu su kitais vaistais, gali pasikeisti. Jei vartojate toliau nurodytų vaistų, apie tai pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui:

- rifampiciną, klaritromiciną, telitromiciną, ciprofloksaciną, eritromiciną (infekcijoms gydyti skiriamų antibiotikų),
- fenitoiną (priepuoliams gydyti skirtą vaistą),

- karbamazepiną (depresijai ir epilepsijai gydyti skirtą vaistą),
- jonažolę (depresijai gydyti skirtą augalinį preparatą),
- ritonavirą, sakvinavirą (ŽIV gydyti skirtų vaistų),
- nefazodoną (depresijai gydyti skirtą vaistą),
- ketakonazolą (išskyrus šampūnuose), flukonazolą, itrakonazolą, mikonazolą, vorikonazolą (priešgrybelinių vaistų),
- amjodaroną (širdies ritmui kontroliuoti),
- ciklosporiną (vartojamas, siekiant išvengti organo atmetimo po transplantacijos),
- diltiazemą, verapamilį (padidėjusiam kraujospūdžiui ar specifinėms širdies ligoms gydyti).

### **Macitentan AccordPharma vartojimas su maistu**

Jeigu kaip maisto papildą vartojate piperiną, jis gali pakeisti organizmo reakciją į kai kuriuos vaistus, įskaitant Macitentan AccordPharma. Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jei Jums būtų tokia situacija.

### **Nėštumas ir žindymas**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Macitentan AccordPharma gali pakenkti negimusiems kūdikiams, kurių motinos pastojo prieš gydymą, gydymo metu ar po gydymo.

- Esant galimybei pastoti, vartodami Macitentan AccordPharma vartokite veiksmingas kontraceptines priemones. Apie tai pasitarkite su savo gydytoju.
- Macitentan AccordPharma nevartokite, jei laukiatės arba ketinate pastoti.
- Pastojusi arba manydama, kad galėjote pastoti, kol vartojate Macitentan AccordPharma arba netrukus po vartojimo pabaigos (iki 1 mėnesio laikotarpiu), nedelsdama kreipkitės į savo gydytoją.

Jei esate vaisinga moteris, prieš pradėdama vartoti Macitentan AccordPharma ir gydymo metu, gydytojui nurodžius, turėsite atlikti nėštumo mėginį (kartą per mėnesį).

Nežinoma, ar macitentano išsiskiria į gydomų moterų pieną. Vartodama Macitentan AccordPharma nežindykite. Apie tai pasitarkite su savo gydytoju.

### **Vaisingumas**

Jeigu Jūs esate vyras, vartojantis Macitentan AccordPharma, yra tikimybė, kad šis vaistas gali sumažinti Jūsų spermatozoidų kiekį. Jeigu Jums kyla kokių nors klausimų ar turite abejonių, pasitarkite su gydytoju.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Macitentan AccordPharma gali sukelti šalutinį poveikį, pavyzdžiui, galvos skausmą ir hipotenziją (nurodyta 4 skyriuje), o dėl savo ligos simptomų taip pat galite būti netinkamas vairuoti ar valdyti mechanizmus.

### **Macitentan AccordPharma sudėtyje yra laktozės, sojų lecitino ir natrio**

Macitentan AccordPharma sudėtyje yra cukraus, vadinamo laktoze. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Sudėtyje yra lecitino, išgauto iš sojų. Jei esate alergiškas sojai, Jums šio vaisto vartoti negalima (žr. 2 skyriuje „Macitentan AccordPharma vartoti draudžiama“).

Kiekvienoje šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

### 3. Kaip vartoti Macitentan AccordPharma

Macitentan AccordPharma gali skirti tik plaučių arterinės hipertenzijos gydymo patirties turintis gydytojas.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Suaugusieji ir vaikai, jaunesni kaip 18 metų ir sveriantys mažiausiai 40 kg

Rekomenduojama Macitentan AccordPharma dozė yra viena 10 mg tabletė per parą. Nurykite nesmulkintą tabletę užsigerdami stikline vandens. Tabletes nekratykite ir nelaužykite. Macitentan AccordPharma galite gerti su maistu arba be jo. Tabletę geriausia išgerti kasdien tuo pačiu metu.

Mažiau kaip 40 kg sveriantiems vaikams reikia vartoti kitus vaistus.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Macitentan AccordPharma dozę?**

Jei išgėrėte daugiau tablečių nei buvo nurodyta, galite patirti galvos skausmą, pykinimą arba vėmimą. Pasitarkite su savo gydytoju.

#### **Pamiršus pavartoti Macitentan AccordPharma**

Pamiršę pavartoti Macitentan AccordPharma tabletę, kitą dozę išgerkite iškart prisiminę, o paskui vaistą vartokite kaip įprasta. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

#### **Nustojus vartoti Macitentan AccordPharma**

Macitentan AccordPharma yra gydymas, kurį turite tęsti, norėdami kontroliuoti savo PAH. Nenustokite vartoti Macitentan AccordPharma, nebent taip patartų gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Nedažnas sunkus šalutinis poveikis** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Alerginės reakcijos (patinimas aplink akis, veidą, lūpas, liežuvį ar gerklę, niežėjimas ir (arba) išbėrimas).

Jeigu pastebite kokį nors iš šių požymių, nedelsdami pasakykite gydytojui.

**Labai dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Anemija (raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas) arba hemoglobino koncentracijos sumažėjimas.
- Galvos skausmas.
- Bronchitas (kvėpavimo takų uždegimas).
- Nazofaringitas (gerklės ir nosies kanalų uždegimas).
- Edema (tinimas), ypač kulkšnių ir pėdų.

**Dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Faringitas (gerklės uždegimas).
- Gripas.
- Šlapimo takų infekcija (šlapimo pūslės infekcija).
- Hipotenzija (žemas kraujospūdis).
- Nosies užgulimas (užsikimšusi nosis).
- Kepenų rodiklių padidėjimas.
- Leukopenija (sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius).
- Trombocitopenija (sumažėjęs trombocitų skaičius).
- Paraudimas (odos paraudimas).

- Pagausėjęs kraujavimas iš gimdos.

### **Šalutinis poveikis vaikams ir paaugliams**

Pirmiau išvardyti šalutinio poveikio reiškiniai taip pat gali pasireikšti ir vaikams. Papildomi šalutinio poveikio reiškiniai, labai dažnai stebėti vaikams, apima viršutinių kvėpavimo takų infekciją (sinusų ar gerklės [ryklės] infekciją) ir gastroenteritą (skrandžio ir žarnyno uždegimą). Vaikams dažniausiai buvo stebėta sloga (niežtinti, varvanti ar užsikimšusi nosis).

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Macitentan AccordPharma**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Macitentan AccordPharma vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Macitentan AccordPharma sudėtis**

Veiklioji medžiaga yra macitentanas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg macitentano.

- Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė (E460), karboksietilkrakmolo natrio druska, poloksameras 188, povidonas K-30 ir magnio stearatas.
- Tabletės plėvelė: polivinilo alkoholis (E1203), titano dioksidas (E171), talkas (E553b), lecitinas (sojų) (E322) (žr. 2 skyriuje „Macitentan AccordPharma sudėtyje yra laktozės, sojų lecitino ir natrio“) ir ksantano lipai (E415).

### **Macitentan AccordPharma išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Macitentan AccordPharma 10 mg plėvele dengtos tabletės yra baltos arba beveik baltos spalvos, apvalios, abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės su įspaudu „NL“ vienoje pusėje, o kita pusė – lygi.

Macitentan AccordPharma yra tiekiamas 10 mg plėvele dengtomis tabletėmis skaidrioje PVC/PE/PVDC lizdinių plokštelių pakuotėje arba skaidrioje PVC/PVDC lizdinių plokštelių pakuotėje dėžutėse po 15 arba 30 plėvele dengtų tablečių ir po 15 x 1 arba 30 x 1 plėvele dengtų tablečių perforuotose dalomosiose lizdinių plokštelių pakuotėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas ir gamintojas**

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

Ispanija

**Gamintojas**

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

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

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

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą yra pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<https://www.ema.europa.eu/>.