

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Macitentan AccordPharma 10 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg macitentan.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjert tablett inneholder 38,4 mg laktose (monohydrat) og 0,06 mg lecitin [soya] (E322).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se punkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Hvite til off-white, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter preget med "NL" på en side og ingenting på den andre siden. Diameteren til tablettene er ca. 5,5 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne

Macitentan AccordPharma, som monoterapi eller i kombinasjon, er indisert for langsiktig behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) hos voksne pasienter med WHO funksjonsklasse (FC) II til III (se pkt. 5.1).

Pediatrisk populasjon

Macitentan AccordPharma, som monoterapi eller i kombinasjon, er indisert for langvarig behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) hos pediatriske pasienter under 18 år med kroppsvekt ≥ 40 kg i funksjonsklasse (FC) II til III (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal kun igangsettes og overvåkes av lege med erfaring i behandling av PAH.

Dosering

Voksne og pediatriske pasienter under 18 år som veier minst 40 kg

Anbefalt dose er 10 mg én gang daglig. Macitentan AccordPharma bør tas hver dag på omtrent samme tidspunkt.

Dersom pasienten glemmer en dose med Macitentan AccordPharma, skal pasienten informeres om å ta den så snart som mulig og deretter ta neste dose til vanlig tid. Pasienten skal informeres om ikke å ta to doser samtidig dersom en dose er blitt glemt.

10 mg filmdrasjerte tabletter er kun anbefalt til pediatriske pasienter som veier minst 40 kg. Til pediatriske pasienter som veier mindre enn 40 kg, må andre legemidler brukes.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

På bakgrunn av farmakokinetiske data er ingen dosejustering nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Det er imidlertid ingen klinisk erfaring med bruk av macitentan hos PAH-pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Behandling med macitentan må ikke igangsettes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller klinisk signifikant forhøyede leveraminotransferaser (høyere enn 3 ganger øvre normalverdi ($>3 \times \text{ULN}$); se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

På bakgrunn av farmakokinetiske data er ingen dosejustering nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det er ingen klinisk erfaring med bruk av macitentan hos PAH-pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Bruk av macitentan anbefales ikke hos pasienter som får dialysebehandling (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Dosering og effekt av macitentan hos barn under 2 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

De filmdrasjerte tablettene kan ikke deles og skal svelges hele med vann. De kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, soya eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Graviditet (se pkt. 4.6).
- Kvinner som kan bli gravide og som ikke bruker sikker prevensjon (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Amming (se pkt. 4.6).
- Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (med eller uten cirrhose) (se pkt. 4.2).
- Baselineverdier for leveraminotransferaser (aspartat-aminotransferase (ASAT) og/eller alanin-aminotransferase (ALAT) $>3 \times \text{ULN}$) (se pkt. 4.2 og 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nytte/risiko-forholdet for macitentan er ikke fastslått hos pasienter med lungefunksjonsstatus WHO-klasse I ved pulmonal arteriell hypertensjon.

Leverfunksjon

Forhøyede leveraminotransferaser (ASAT, ALAT) har vært forbundet med PAH og med endotelinreseptor-antagonister (ERA-er). Behandling med macitentan skal ikke igangsettes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller forhøyede aminotransferaser ($>3 \times$ øvre normalverdi) (se pkt. 4.2 og 4.3) og anbefales ikke hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Leverenzymtester bør utføres før behandling med macitentan igangsettes.

Pasientene bør overvåkes med hensyn til tegn på leverskade, og månedlig måling av ALAT og ASAT er anbefalt. Dersom vedvarende, uforklart, klinisk relevant økning av aminotransferase forekommer, eller dersom økningen er ledsaget av forhøyet bilirubin $>2 \times$ øvre normalverdi, eller med kliniske symptomer på leverskade (f.eks. ikterus), bør behandlingen med macitentan seponeres.

Hos pasienter som ikke har hatt kliniske symptomer på leverskade, kan behandlingen med macitentan vurderes gjenopptatt etter at leverenzymnivået er gått tilbake til normalområdet. Konsultasjon med en hepatolog anbefales.

Hemoglobinkonsentrasjon

Redusert hemoglobinkonsentrasjon har vært forbundet med endotelinreseptor-antagonister (ERA-er) inkludert macitentan (se pkt. 4.8). I placebokontrollerte studier var macitentan-relatert reduksjon av hemoglobinkonsentrasjonen ikke progressiv, og den ble stabilisert etter de første 4 til 12 uker med behandling og forble stabil under kronisk behandling. Ved bruk av macitentan og andre ERA-er er det rapportert tilfeller av anemi der transfusjon av blodceller var nødvendig. Det anbefales ikke å igangsette behandling med macitentan hos pasienter med alvorlig anemi. Det anbefales at hemoglobinkonsentrasjonen måles før igangsetting av behandling og flere ganger under behandlingen, alt etter hva som er klinisk indisert.

Pulmonal venookklusiv lungesykdom

Det er rapportert tilfeller av lungeødem ved bruk av vasodilatorer (hovedsakelig prostasyklinere) hos pasienter med pulmonal venookklusiv lungesykdom. Muligheten for pulmonal venookklusiv lungesykdom skal derfor tas i betraktning dersom tegn på lungeødem forekommer når macitentan blir administrert til pasienter med PAH.

Bruk hos kvinner som kan bli gravide

Hos kvinner som kan få barn, skal ikke behandling med macitentan igangsettes før det er bekreftet at hun ikke er gravid, hensiktsmessig rådgivning om prevensjon er gitt og sikker prevensjon er tatt i bruk (se pkt. 4.3 og 4.6). Kvinner må ikke bli gravide den første måneden etter seponering av macitentan. For å oppdage eventuell graviditet tidlig, er månedlig graviditetstesting under behandling med macitentan anbefalt.

Samtidig bruk av sterke CYP3A4-induktorer

Ved samtidig bruk av sterke CYP3A4-induktorer kan effekten av macitentan bli redusert. Macitentan bør ikke kombineres med sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, johannesurt, karbamazepin og fenytoin) (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere

Det må utvises forsiktighet dersom macitentan blir administrert samtidig med sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon, ritonavir og sakonavir) (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av moderate dobbelt- eller kombinerte CYP3A4- og CYP2C9-hemmere

Det må utvises forsiktighet dersom macitentan blir administrert samtidig med moderate dobbelthemmere av CYP3A4 og CYP2C9 (f.eks. flukonazol og amiodaron) (se pkt. 4.5).

Det må også utvises forsiktighet dersom macitentan blir administrert samtidig med både en moderat CYP3A4-hemmer (f.eks. ciprofloksacin, ciklosporin, diltiazem, erytromycin, verapamil) og en moderat CYP2C9-hemmer (f.eks. mikonazol, piperin) (se pkt. 4.5).

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan ha høyere risiko for hypotensjon og anemi under behandling med macitentan. Det bør derfor vurderes å overvåke blodtrykk og hemoglobin. Det er ingen klinisk erfaring med bruk av macitentan hos PAH-pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet

må utvises i denne populasjonen. Det er ingen erfaring med bruk av macitentan hos pasienter som får dialysebehandling, og macitentan anbefales derfor ikke for denne populasjonen (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Macitentan AccordPharma inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon, bør ikke bruke dette legemidlet.

Macitentan AccordPharma inneholder lecitin [soya]. Dersom en pasient er overfølsom for soya, må dette legemidlet ikke brukes (se pkt. 4.3).

Andre hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

In vitro-studier

Cytokrom P450 CYP3A4 er hovedenzymet involvert i metabolismeringen av macitentan og dannelsen av forbindelsens aktive metabolitt aprocitentan, med mindre bidrag fra CYP2C8-, CYP2C9- og CYP2C19-enzymene (se pkt. 5.2). Macitentan og den aktive metabolitten har ingen klinisk relevant hemmende eller induserende effekt på cytokrom P450-enzymene.

I klinisk relevante konsentrasjoner hemmer ikke macitentan og den aktive metabolitten hepatiske eller renale opptakstransportører, inkludert organisk anion-transporterende polypeptider (OATP1B1 og OATP1B3). Macitentan og den aktive metabolitten er ikke relevante substrater for OATP1B1 og OATP1B3, men tas opp i leveren via passiv diffusjon.

I klinisk relevante konsentrasjoner hemmer ikke macitentan og den aktive metabolitten hepatiske eller renale effluxpumper, inkludert MDR-1 (P-gp, multi-drug resistance protein) og MATE1 og MATE2-K (multi-drug and toxin extrusion transporters). Macitentan er ikke et substrat for P-gp/MDR-1.

I klinisk relevante konsentrasjoner interagerer ikke macitentan og den aktive metabolitten med proteiner som er involvert i leverens transport av gallsalter, dvs. BSEP (bile salt export pump) og NTCP (sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide).

In vivo-studier

Sterke CYP3A4-induktorer

Samtidig behandling med rifampicin, en potent induktor av CYP3A4, 600 mg daglig, reduserte steady-state eksponering for macitentan med 79 %, men påvirket ikke eksponeringen for den aktive metabolitten. Ved samtidig bruk av en potent induktor av CYP3A4, som rifampicin, bør en redusert effekt av macitentan tas i betraktning. En kombinasjon av macitentan og sterke CYP3A4-induktorer bør unngås (se pkt. 4.4).

Ketokonazol

Ved samtidig administrering av 400 mg ketokonazol, en sterk CYP3A4-hemmer, én gang daglig, ble eksponeringen for macitentan nesten doblet. Ved bruk av fysiologisk basert farmakokinetisk (PBPK) modellering var den predikerte økning omtrent tre-foldig i nærvær av ketokonazol 200 mg to ganger daglig. Usikkerheten som er forbundet med slik modellering, bør tas i betraktning. Eksponeringen for den aktive metabolitten av macitentan ble redusert med 26 %. Det må utvises forsiktighet dersom macitentan blir administrert samtidig med sterke CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.4).

Flukonazol

Ved samtidig administrering av 400 mg flukonazol, en moderat dobbelthemmer av CYP3A4 og CYP2C9, én gang daglig, kan eksponeringen for macitentan øke omtrent 3,8-ganger basert på PBPK-modellering. Det var imidlertid ingen klinisk relevant endring i eksponeringen for den aktive metabolitten av macitentan. Usikkerheten som er forbundet med slik modellering, bør tas i betraktning. Det må utvises forsiktighet dersom macitentan blir administrert samtidig med moderate dobbelthemmere av CYP3A4 og CYP2C9 (f.eks. flukonazol og amiodaron) (se pkt. 4.4).

Det må også utvises forsiktighet dersom macitentan blir administrert samtidig med både en moderat CYP3A4-hemmer (f.eks. ciprofloksacin, ciklosporin, diltiazem, erytromycin, verapamil) og en moderat CYP2C9-hemmer (f.eks. mikonazol, piperin) (se pkt. 4.4).

Warfarin

Flere doser av 10 mg macitentan én gang daglig hadde ingen effekt på eksponeringen for S-warfarin (CYP2C9-substrat) eller R-warfarin (CYP3A4-substrat) etter en enkeltdose av warfarin på 25 mg. Den farmakodynamiske effekten av warfarin på INR (International Normalised Ratio) ble ikke påvirket av macitentan. Farmakokinetikken til macitentan og den aktive metabolitten ble ikke påvirket av warfarin.

Sildenafil

Ved steady-state økte eksponeringen for 20 mg sildenafil tre ganger daglig med 15 % under samtidig administrering av 10 mg macitentan én gang daglig. Sildenafil, et CYP3A4-substrat, påvirket ikke farmakokinetikken til macitentan, mens eksponeringen for den aktive metabolitten av macitentan ble redusert med 15 %. Disse endringene betraktes ikke som klinisk relevante. Sikkerhet og effekt av macitentan i kombinasjon med sildenafil ble vist i en placebokontrollert studie med PAH-pasienter.

Ciklosporin A

Samtidig behandling med 100 mg ciklosporin A, en kombinert CYP3A4- og OATP-hemmer, to ganger daglig, endret ikke steady-state eksponering for macitentan og den aktive metabolitten i klinisk relevant grad.

Hormonelle antikonseptiva

Macitentan 10 mg én gang om dagen påvirket ikke farmakokinetikken til et oralt antikonsepsjonsmiddel (noretisteron 1 mg og etinyløstradiol 35 mikrogram).

Legemidler som er substrater for brystkretsesistensprotein (BCRP)

Macitentan 10 mg én gang daglig påvirket ikke farmakokinetikken til et legemiddel som er et BCRP-substrat (riociguat 1 mg; rosuvastatin 10 mg).

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Bruk hos kvinner som kan få barn / prevensjon hos menn og kvinner

Hos kvinner som kan få barn, skal ikke behandling med macitentan igangsettes før det er bekreftet at hun ikke er gravid, hensiktsmessig rådgivning om prevensjon er gitt og sikker prevensjon er tatt i bruk (se pkt. 4.3 og 4.4). Kvinner må ikke bli gravide den første måneden etter seponering av macitentan. For å oppdage eventuell graviditet tidlig, er månedlig graviditetstesting under behandling med macitentan anbefalt.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av macitentan hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ikke kjent. Macitentan

er kontraindisert under graviditet og hos kvinner som kan få barn og som ikke bruker sikker prevensjon (se pkt. 4.3).

Amming

Det er ikke kjent om macitentan utskilles i brystmelk hos kvinner. Hos rotter blir macitentan og den aktive metabolitten utskilt i brystmelk under diegiving (se pkt. 5.3). En risiko for et diende barn kan ikke utelukkes. Macitentan er kontraindisert under amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet hos menn

Det ble observert utvikling av tubulær atrofi i testikler hos hannrotter etter behandling med macitentan (se pkt. 5.3). Redusert spermtall har blitt observert hos pasienter som tar ERA-er. Som andre ERA-er kan macitentan ha en negativ effekt på spermatogenese hos menn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre og bruke maskiner

Macitentan har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er ikke utført studier av påvirkningen av evnen til å kjøre og bruke maskiner. Det kan imidlertid forekomme bivirkninger (f.eks. hodepine, hypotensjon) som kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen.

De vanligst rapporterte bivirkningene i SERAPHIN-studien var nasofaryngitt (14 %), hodepine (13,6 %) og anemi (13,2 %, se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Sikkerheten av macitentan er undersøkt i en langsiktig, placebokontrollert studie med 742 voksne og ungdommer med symptomatisk PAH (SERAPHIN-studien). Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var 103,9 uker i gruppen på 10 mg macitentan, og 85,3 uker i placebogruppen. Bivirkninger forbundet med macitentan i denne kliniske studien, er oppgitt i tabellen nedenfor. Bivirkninger rapportert etter markedsføring er også tatt med.

Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Hyppighet	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Nasofaryngitt (betennelse i nese og svelg)
	Svært vanlige	Bronkitt
	Vanlige	Faryngitt (betennelse i svelget)
	Vanlige	Influensa
	Vanlige	Urinveisinfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Anemi, redusert hemoglobin ⁵
	Vanlige	Leukopeni ⁶
	Vanlige	Trombocytopeni ⁷

Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. angioødem, pruritus, utslett) ¹
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
Karsykdommer	Vanlige	Hypotensjon ² , rødming
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Nesetetthet ¹
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Forhøyet aminotransferase ⁴
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Økt uterusblødning ⁸
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Ødem, væskeretensjon ³

¹ Data utledet fra placebokontrollerte samlestudier.

⁸ Omfatter de foretrukne betegnelse kraftig menstruasjonsblødning, unormal uterusblødning, intermenstruell blødning, uterus-/vaginalblødning, polymenorré og uregelmessig menstruasjon. Frekvens basert på eksponering hos kvinner.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

² Hypotensjon har vært forbundet med bruk av ERA-er, inkludert macitentan. I SERAPHIN, en langsiktig, dobbeltblindet studie med PAH-pasienter ble hypotensjon rapportert hos 7,0 % og 4,4 % av pasientene på henholdsvis 10 mg macitentan og placebo. Dette tilsvarer 3,5 hendelser/100 pasientår på 10 mg macitentan sammenlignet med 2,7 hendelser/100 pasientår på placebo.

³ Ødem/væskeretensjon har vært forbundet med bruk av ERA-er, inkludert macitentan. I SERAPHIN, en langsiktig, dobbeltblindet studie med PAH-pasienter var insidensen av bivirkninger relatert til ødem i gruppen på 10 mg macitentan og placebogruppen, på henholdsvis 21,9 % og 20,5 %. I en dobbeltblindet studie med voksne pasienter med idiopatisk pulmonal fibrose var insidensen av bivirkninger relatert til perifert ødem i macitentan-gruppen og placebogruppen på henholdsvis 11,8 % og 6,8 %. I to dobbeltblindede kliniske studier med voksne pasienter med digitale sår forbundet med systemisk sklerose var insidensen av bivirkninger relatert til perifert ødem på mellom 13,4 % og 16,1 % i gruppen på 10 mg macitentan og på mellom 6,2 % og 4,5 % hos placebogruppen.

Unormale laboratorieresultater

⁴ Leveraminotransferaser

I SERAPHIN, en dobbeltblindet studie med PAH-pasienter var insidensen av forhøyet aminotransferaser (ALAT/ASAT) $>3 \times$ øvre normalverdi, 3,4 % på 10 mg macitentan og 4,5 % på placebo. Økninger $>5 \times$ øvre normalverdi forekom hos 2,5 % av pasientene på 10 mg macitentan mot 2 % av pasientene på placebo.

⁵ Hemoglobin

I SERAPHIN, en dobbeltblindet studie med PAH-pasienter var 10 mg macitentan forbundet med en gjennomsnittlig reduksjon i hemoglobin i forhold til placebo på 1 g/dl sammenlignet med placebo. En reduksjon i hemoglobinkonsentrasjon fra baseline til under 10 g/dl ble rapportert hos 8,7 % av pasientene behandlet med 10 mg macitentan og hos 3,4 % av pasientene på placebo.

⁶ Hvite blodceller

I SERAPHIN, en dobbeltblindet studie med PAH-pasienter var 10 mg macitentan forbundet med en reduksjon i gjennomsnittlig leukocytaltall fra baseline på $0,7 \times 10^9/\text{liter}$, mot ingen endring hos pasienter på placebo.

⁷ Blodplater

I SERAPHIN, en dobbeltblindet studie med PAH-pasienter var 10 mg macitentan forbundet med en reduksjon i gjennomsnittlig blodplatetall på $17 \times 10^9/\text{liter}$, mot en gjennomsnittlig reduksjon på $11 \times 10^9/\text{liter}$ hos pasienter på placebo.

Langtidssikkerhet

Av de 742 pasientene som deltok i den pivotale, dobbeltblindede SERAPHIN-studien, gikk 550 pasienter inn i en langtids, åpen (OL) forlengelsesstudie (OL-kohorten inkluderte 182 pasienter som fortsatte med macitentan 10 mg og 368 pasienter som fikk placebo eller macitentan 3 mg og byttet til macitentan 10 mg.)

Langtidsoppfølging av disse 550 pasientene med en median eksponering på 3,3 år og en maksimal eksponering på 10,9 år viste en sikkerhetsprofil som samsvarte med den som er beskrevet ovenfor i den dobbeltblindede fasen av SERAPHIN.

Pediatrisk populasjon (≥ 2 år til under 18 år)

Sikkerheten til macitentan ble undersøkt i TOMORROW, en fase 3-studie hos pediatriske pasienter med PAH. Totalt 72 pasienter i alderen ≥ 2 år til under 18 år ble randomisert og fikk **macitentan**. Gjennomsnittsalderen ved inklusjon var 10,5 år (2,1 år til 17,9 år). Median behandlingsvarighet i den randomiserte studien var 168,4 uker (12,9 uker til 312,4 uker) i **macitentan**-armen.

Generelt samsvarte sikkerhetsprofilen i denne pediatriske populasjon med den observert i den voksne populasjonen. I tillegg til bivirkningene i tabellen ovenfor, ble følgende pediatriske bivirkninger rapportert: øvre luftveisinfeksjon (31,9 %), rhinitt (8,3 %) og gastroenteritt (11,1 %).

Ytterligere 5 japanske pasienter (≥ 2 år til under 18 år) ble behandlet med macitentan i den åpne, fase 3-studien PAH3001. Median alder ved inklusjon var 9 år (2 år til 13 år). Median behandlingsvarighet med macitentan i studien var 51,1 uker (50,1 uker til 52,6 uker). Generelt samsvarte sikkerhetsprofilen i denne pediatriske populasjonen med den som ble observert i TOMORROW-studien.

Pediatrisk populasjon (≥ 1 måned til under 2 år)

Ytterligere 11 pasienter i alderen ≥ 1 måned til under 2 år ble inkludert til å få macitentan uten randomisering, 9 pasienter fra den åpne armen i TOMORROW-studien og 2 japanske pasienter fra PAH3001-studien. Ved inklusjon var alderen til pasientene fra TOMORROW-studien 1,2 år til 1,9 år, og median behandlingsvarighet var 37,1 uker (7,0 til 72,9 uker). Ved inklusjon var alderen til de 2 pasientene fra PAH3001 21 måneder og 22 måneder, og behandlingsvarigheten var henholdsvis 52,7 uker og 51,6 uker.

Generelt samsvarte sikkerhetsprofilen i denne pediatriske populasjon med den observert i den voksne populasjonen og den pediatriske populasjonen i alderen ≥ 2 år til under 18 år, men svært begrensede kliniske sikkerhetsdata er tilgjengelige for å fastslå en robust sikkerhetskonklusjon hos den pediatriske populasjonen under 2 år.

Sikkerhet av macitentan hos barn under 2 år har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.2).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Macitentan har vært administrert i enkeltdoser på opptil 600 mg til friske voksne personer. Det ble observert bivirkninger som hodepine, kvalme og oppkast. Ved overdose må standard støttetiltak iverksettes etter behov. På grunn av macitentans høye grad av proteinbinding, er det usannsynlig at dialyse vil være effektivt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antihypertensiver, antihypertensiver for pulmonal arteriell hypertensjon.
ATC-kode: C02KX04

Virkningsmekanisme

Endotelin (ET)-1 og dets reseptorer (ET_A og ET_B) medierer en rekke effekter, som vasokonstriksjon, fibrose, proliferasjon, hypertrofi og inflammasjon. Ved sykdomstilstander som PAH blir det lokale ET-systemet oppregulert og er involvert i vaskulær hypertrofi og organskade.

Macitentan er en peroralt aktiv og potent endotelinreseptor-antagonist som virker på både ET_A- og ET_B-reseptorer og er omtrent 100 ganger mer selektiv for ET_A enn for ET_B *in vitro*. Hos mennesker har macitentan høy affinitet for og langvarig binding til ET-reseptoren i lungearterienes glatte muskelceller. Dette hindrer endotelin-mediert aktivitet av sekundær budbringer-systemer som medfører vasokonstriksjon og proliferasjon av glatte muskelceller.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon

For å undersøke den langsiktige effekten på morbiditet eller mortalitet ble det utført en multisenter, dobbeltblindet, placebokontrollert, hendelsesstyrt endepunktstudie (fase 3) med parallelle grupper (AC-055-302/SERAPHIN) og 742 pasienter med symptomatisk PAH, som ble randomisert til tre behandlingsgrupper (placebo [N=250], 3 mg [N=250] eller 10 mg [N=242] macitentan én gang daglig).

Ved baseline ble de fleste deltagende pasientene (64 %) behandlet med en fast dose av spesifikk behandling mot PAH, enten perorale fosfodiesterasehemmere (61 %) og/eller inhalerte/perorale prostanoider (6 %).

Det primære endepunktet var tiden til første forekomst av en hendelse relatert til morbiditet eller mortalitet, inntil avsluttet dobbeltblindet behandling, definert som død eller ateriell septostomi, eller lungetransplantasjon, eller igangsetting av intravenøs (i.v.) eller subkutan (s.c.) behandling med prostanoider, eller annen forverring av PAH. Annen forverring av PAH var definert som forekomst av alle de tre følgende elementene: vedvarende reduksjon i 6-minutters gangavstand (6MWD) på minst 15 % fra baseline, forverring av PAH-symptomer (forverring av WHO FC eller høyresidig hjertesvikt) og behov for ny PAH-behandling. Alle hendelser ble bekreftet av en uavhengig beslutningskomité som var blindet for behandlingsallokering.

Alle pasienter ble fulgt opp til avslutning av studien (EOS/End Of Study) med hensyn til vital status. Studien ble avsluttet når det forhåndsdefinerte antall primære endepunkter var nådd. I perioden mellom avsluttet behandling (EOT/End Of Treatment) og EOS, kunne pasientene få ublind 10 mg macitentan eller alternativ PAH-behandling. Total median varighet av den dobbeltblindede behandlingen var 115 uker (maksimalt 188 uker på macitentan).

Gjennomsnittsalderen for alle pasienter var 46 år (12 til 85 år, inkludert 20 pasienter yngre enn 18 år, 706 pasienter mellom 18 og 74 år, og 16 pasienter i alderen 75 år og eldre), og de fleste var kaukasiere (55 %) og kvinner (77 %). Omtrent 52 %, 46 % og 2 % av pasientene var i henholdsvis WHO FC II, III og IV.

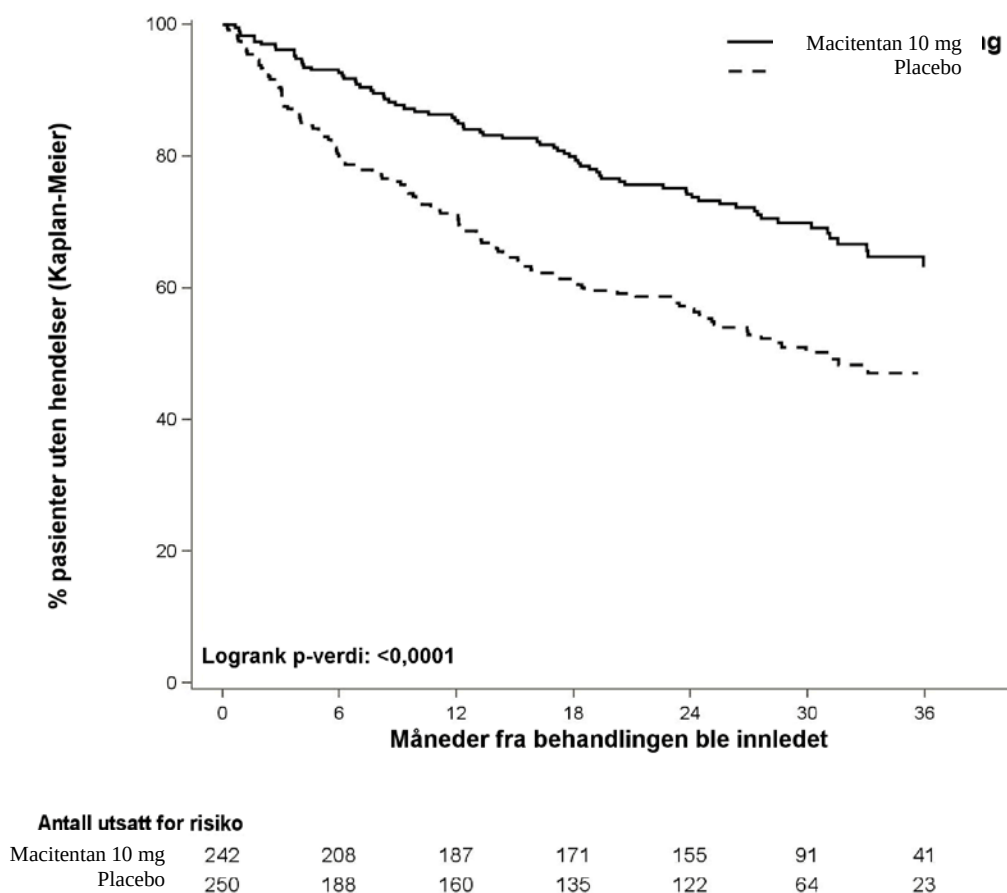
Idiopatisk eller arvelig PAH var vanligste etiologi i studiepopulasjonen (57 %), fulgt av PAH forårsaket av bindevevssykdom (31 %), PAH relatert til korrigert og ukomplisert medfødt hjertesykdom (8 %), og PAH relatert til annen etiologi (legemidler og toksiner [3 %] og HIV [1 %]).

Utfall/endepunkter

Behandling med 10 mg macitentan førte til 45 % risikoreduksjon (risikoforhold [HR] 0,55; 97,5 % KI: 0,39 til 0,76; logrank $p < 0,0001$) av det sammensatte morbiditet/mortalitet-endepunktet inntil EOT, sammenlignet med placebo [figur 1 og tabell 1]. Behandlingens effekt ble fastslått tidlig og ble opprettholdt.

Effekten av 10 mg macitentan på det primære endepunktet var konsistent på tvers av undergrupper for alder, kjønn, etnisk opprinnelser, geografisk område, etiologi, som monoterapi eller i kombinasjon med annen PAH-behandling og med WHO FC (I/II og III/IV).

Figur 1 Kaplan-Meier-estimer for første hendelse relatert til morbiditet-mortalitet i SERAPHIN



Tabell 1: Oppsummering av endepunktshendelser

Endepunkter og statistikk	Pasienter med hendelser		Sammenligning av behandling: 10 mg macitentan mot placebo			
	Placebo (N=250)	Macitentan 10 mg (N=242)	Absolutt risiko-reduksjon	Relativ risiko-reduksjon (97,5 % KI)	HR ^a (97,5 % KI)	Logrank p-verdi
Morbiditets/mortalitets-hendelse ^b	53 %	37 %	16 %	45 % (24 %; 61 %)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Død ^c n (%)	19 (7,6 %)	14 (5,8 %)	2 %	36 % (-42 %; 71 %)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Forverring av PAH n (%)	93 (37,2 %)	59 (24,4 %)	13 %	49 % (27 %; 65 %)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
Oppstart av i.v./s.c. prostanoid n (%)	6 (2,4 %)	1 (0,4 %)	2 %			

^abasert på Coxs Proportional Hazards Model

^b% av pasienter med en hendelse ved 36 måneder = $100 \times (1 - \text{KM-estimat})$

^cdød uansett årsak inntil EOT, uavhengig av tidligere forverring

Antall dødsfall av alle årsaker inntil EOS på 10 mg macitentan var 35 mot 44 på placebo (HR 0,77; 97,5 % KI: 0,46 til 1,28).

Risikoen for PAH-relatert død eller sykehusinnleggelse på grunn av PAH inntil EOT, ble redusert med 50 % (HR 0,50; 97,5 % KI: 0,34 til 0,75; logrank $p < 0,0001$) hos pasientene som fikk 10 mg macitentan (50 hendelser) i forhold til placebo (84 hendelser). Ved 36 måneder hadde 44,6 % av pasientene på placebo og 29,4 % av pasientene på macitentan 10 mg (Absolutt risiko-reduksjon = 15,2 %) vært sykehusinnlagt pga. PAH eller var døde av en PAH-relatert årsak.

Symptomatiske endepunkter

Treningskapasitet ble evaluert som et sekundært endepunkt. Behandling med 10 mg macitentan ved Måned 6 resulterte i en placebokontrollert gjennomsnittlig økning i 6MWD på 22 meter (97,5 % KI: 3 til 41; $p = 0,0078$). Evaluering av 6MWD etter funksjonsklasse resulterte i en placebokontrollert gjennomsnittlig økning fra baseline til måned 6 hos FC III/IV-pasienter på 37 meter (97,5 % KI: 5 til 69) og hos FC I/II-pasienter på 12 meter (97,5 % KI: -8 til 33). Økningen i 6MWD som ble oppnådd ved bruk av macitentan, ble opprettholdt under hele studien.

Behandling med 10 mg macitentan ved måned 6 førte til en 74 % høyere sannsynlighet for forbedring av WHO FC sammenlignet med placebo (risikoforhold 1,74; 97,5 % KI: 1,10 til 2,74; $p = 0,0063$).

10 mg macitentan ga bedre livskvalitet i henhold til spørreskjemaet SF-36.

Hemodynamiske endepunkter

Hemodynamiske parametre ble undersøkt i en undergruppe av pasienter (placebo [N=67], 10 mg macitentan [N=57]) etter 6 måneders behandling. Pasienter behandlet med 10 mg macitentan, oppnådde en median reduksjon av pulmonal karmotstand (PVR) på 36,5 % (97,5 % KI: 21,7 til 49,2 %) og en økning av hjerteindeks på 0,58 liter/min/m² (97,5 % KI: 0,28 til 0,93 liter/min/m²) sammenlignet med placebo.

Langtidsdata ved PAH

Ved langtidsoppfølging av 242 pasienter som ble behandlet med macitentan 10 mg i den dobbeltblindede (DB) fasen av SERAPHIN-studien, hvorav 182 pasienter fortsatte med macitentan i den åpne (OL) forlengelsesstudien (SERAPHIN OL) (DB/OL-kohort), var Kaplan-Meier-estimer for overlevelse etter 1, 2, 5, 7 og 9 år henholdsvis 95 %, 89 %, 73 %, 63 % og 53 %. Median oppfølgingstid var 5,9 år.

Pediatrik populasjon

Effekt i den pediatriske populasjonen er hovedsakelig basert på en ekstrapolering basert på eksponerings-matching med det effektive doseområdet for voksne, gitt sykdomslikheten hos barn og voksne, samt støttende effekt- og sikkerhetsdata fra fase 3-studien TOMORROW beskrevet nedenfor.

En multisenter, åpen, randomisert, fase 3-studie med en åpen, enarmet forlengelsesperiode (TOMORROW) ble gjennomført for å undersøke farmakokinetikk, effekt og sikkerhet av macitentan hos pediatriske pasienter med symptomatisk PAH.

Det primære endepunktet var karakterisering av farmakokinetikken (se pkt. 5.2).

Det viktigste sekundære kombinerte endepunktet var tid til første sykdomsprogresjon bekreftet av klinisk hendelseskomité (CEC) som oppsto mellom randomisering og besøket ved slutten av kjerneperioden (EOCP), definert som dødsfall (alle årsaker), eller ateriall septostomi eller Potts' anastomose, eller registrering på lungetransplantasjonsliste, eller sykehusinnleggelse på grunn av forverring av PAH eller klinisk forverring av PAH. Klinisk forverring av PAH ble definert som: behov for, eller igangsetting av ny PAH-spesifikk behandling eller i.v. diuretika eller kontinuerlig oksygenbruk OG minst 1 av følgende: forverring av WHO FC, eller ny forekomst eller forverring av synkope, eller ny forekomst eller forverring av minst 2 PAH-symptomer eller ny forekomst eller forverring av tegn på høyresidig hjertesvikt som ikke responderer på orale diuretika.

Andre sekundære endepunkter omfattet tid til første CEC-bekreftede sykehusinnleggelse på grunn av PAH, tid til CEC-bekreftet dødsfall på grunn av PAH begge mellom randomisering og EOCP, tid til dødsfall av alle årsaker mellom randomisering og EOCP, endring i WHO FC og data for N-terminalt prohormon for B-type natriuretisk peptid (NT-proBNP).

Pediatrik populasjon (≥ 2 år til under 18 år)

Totalt 148 pasienter i alderen ≥ 2 år til <18 år ble randomisert 1:1 til å få enten macitentan eller standardbehandling (SoC). SoC inkluderte ikke-spesifikk PAH-behandling og/eller opptil 2 PAH-spesifikke legemidler (inkludert en annen ERA), og ekskluderte macitentan og i.v./s.c. prostanoider. Gjennomsnittsalderen var 9,8 år (2,1 år til 17,9 år), med 35 (23,6 %) i alderen ≥ 2 til <6 år, 61 (41,2 %) i alderen ≥ 6 til <12 år og 52 (35,1 %) i alderen ≥ 12 til <18 år. De fleste pasientene var kauasiere (51,4 %) og jenter (59,5 %). Pasientene var i WHO FC I (25,0 %), FC II (56,1 %) eller FC III (18,9 %).

Idiopatisk PAH var vanligste etiologi i studiepopulasjonen (48,0 %), etterfulgt av PAH relatert til postoperativ medfødt hjertesykdom (28,4 %), PAH med samtidig medfødt hjertesykdom (17,6 %), arvelig PAH (4,1 %) og PAH relatert til bindevevssykdom (2,0 %). Samtidig medfødt hjertesykdom alene inkluderte typisk små samtidige defekter som pre-trikuspidale og post-trikuspidale shunter, atriaseptumdefekt, ventrikkelseptumdefekt, permanent ductus arteriosus, hvorav ingen ble ansett som årsak til graden av PAH.

Gjennomsnittlig behandlingsvarighet i den randomiserte studien var 183,4 uker i macitentanarmen og 130,6 uker i SoC-armen.

Færre hendelser av det viktigste sekundære endepunktet CEC-bekreftet sykdomsprogresjon ble observert i macitentanarmen (21 hendelser/73 pasienter, 29 %) i forhold til SoC-armen (24 hendelser/75 pasienter, 32 %), absolutt risikoreduksjon 3 %. Risikoforholdet var 0,828 (95 % KI 0,460; 1,492; 2-sidig stratifisert p-verdi=0,567). Den numeriske tendensen til en fordel var hovedsakelig drevet av den kliniske forverringen av PAH.

Andre sekundære effektanalyser

Samme antall hendelser for første bekreftede sykehusinnleggelse på grunn av PAH ble observert i de to gruppene (macitentan 11 vs. SoC 11; justert HR=0,912, 95 % KI=[0,393; 2,118]). Med hensyn til tid til CEC-bekreftet dødsfall på grunn av PAH og dødsfall av alle årsaker, ble totalt 7 dødsfall (hvorav 6 på grunn av PAH i henhold til CEC) observert i macitentanarmen sammenlignet med 6 dødsfall (hvorav 4 på grunn av PAH i henhold til CEC) i SoC-armen.

Det var en numerisk høyere andel av pasienter i WHO FC I eller II rapportert i uke 12 i macitentanarmen sammenlignet med SoC-armen (88,7 % i macitentanarmen mot 81,7 % i SoC-armen) og i uke 24 (90,0 % i macitentanarmen mot 82,5 % i SoC-armen).

Macitentanbehandling tenderte til å redusere prosentandelen av baseline NT-proBNP (pmol/l) i uke 12 sammenlignet med SoC-armen (geometrisk gjennomsnittsfaktor: 0,72; 95 % KI: 0,49 til 1,05), men resultatene var ikke statistisk signifikante (2-sidig p-verdi på 0,086). Den ikke-signifikante trenden var mindre uttalt i uke 24 (geometrisk gjennomsnittsfaktor: 0,97; 95 % KI: 0,66 til 1,43; 2-sidig p-verdi på 0,884).

Ytterligere 5 japanske pasienter (≥ 2 år til under 18 år) ble behandlet med macitentan i PAH3001 studien. PAH3001 var en multisenter, åpen, enarmet, fase 3-studie med japanske pediatriske deltakere (≥ 3 måneder til < 15 år) med PAH, gjennomført for å undersøke farmakokinetikk og effekt av macitentan. Median alder ved inklusjon var 9 år (2 år til 13 år). Forholdsmessig median endring i NT-proBNP fra baseline var 1,81 (0,53 til 3,47) i uke 12 og 1,26 (0,52 til 1,90) i uke 24. PVRI (pulmonary vascular resistance index) median reduksjon fra baseline i uke 24 var 0,21 WU m² (Wood-enheter per kvadratmeter) (reduksjon på 5 til en økning på 2,84).

Effektresultater fra pasienter i alderen ≥ 2 år til under 18 år var like de hos voksne pasienter.

Pediatrisk populasjon (≥ 1 måned til under 2 år)

Ytterligere 11 pasienter i alderen ≥ 1 måned til under 2 år ble inkludert til å få macitentan uten randomisering, 9 pasienter fra den åpne armen i TOMORROW-studien og 2 japanske pasienter fra PAH3001-studien.

Ved baseline sto 6 pasienter fra TOMORROW-studien på PDE5-hemmerbehandling. Ved inklusjon var pasientenes alder 1,2 år til 1,9 år. Pasientene var i WHO FC II (4) eller FC I (5). PAH relatert til medfødt hjertesykdom var vanligste etiologi (5 pasienter), fulgt av idiopatisk PAH (4 pasienter). Innledende daglig dose var 2,5 mg macitentan inntil pasientene ble 2 år. Etter en median oppfølging på 37,3 uker hadde ingen av pasientene hatt en CEC-bekreftet sykdomsprogresjonshendelse, en CEC-bekreftet sykehusinnleggelse på grunn av PAH, et CEC-bekreftet dødsfall på grunn av PAH eller et dødsfall av alle årsaker. NT-proBNP var redusert med 42,9 % (N = 6) i uke 12, 53,2 % (N = 5) i uke 24 og 26,1 % (N = 6) i uke 36.

Ved baseline sto 1 japansk pasient fra PAH3001-studien på PDE5-hemmerbehandling. Begge japanske pasienter var gutter, og deres alder ved inklusjon var 21 måneder og 22 måneder. Primær etiologi hos begge pasienter var postoperativ PAH. Innledende daglig dose var 2,5 mg macitentan inntil pasientene ble 2 år. I uke 24 ble det observert en reduksjon i baseline NT-proBNP-nivå på -3,894 pmol/l og -16,402 pmol/l. PVRI-reduksjon fra baseline i uke 24 var 2,64 WU m² hos én pasient. Hos den andre pasienten ble PVRI-reduksjon fra baseline bestemt i uke 39 og var 5,39 WU m². Begge pasienter forble stabile i Panama FC til og med uke 52, og opprettholdt sine baseline-klassifikasjoner som henholdsvis FC II og FC I.

Eksponerings-matching med voksne pasienter ble ikke fastslått i denne aldersgruppen (se pkt. 4.2 og 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til macitentan og den aktive metabolitten er hovedsakelig dokumentert hos friske voksne personer. Eksposeringen for macitentan hos PAH-pasienter var omtrent 1,2 ganger høyere enn hos friske personer. Eksposeringen for den aktive metabolitten, som er omtrent 5 ganger mindre potent enn macitentan, var omtrent 1,3 ganger høyere hos pasienter enn hos friske personer. Farmakokinetikken til macitentan hos PAH-pasienter ble ikke påvirket av sykdommens alvorlighetsgrad.

Etter gjentatt administrering er farmakokinetikken til macitentan doseproporsjonal til og med 30 mg.

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon av macitentan oppnås ca. 8-9 timer etter administrering for filmdrasjerte tabletter og dispergerbare tabletter. Deretter synker plasmakonsentrasjonen av macitentan og den aktive metabolitten langsomt, med en tilsynelatende eliminasjonshalveringstid på henholdsvis ca. 16 timer og 48 timer.

Hos friske personer er eksposeringen for macitentan og den aktive metabolitten uendret ved inntak av mat, og macitentan kan derfor tas med eller uten mat.

Distribusjon

Macitentan og den aktive metabolitten aprocitentan er i stor grad bundet til plasmaproteiner (> 99 %), hovedsakelig til albumin og i mindre grad til alfa1-syre-glykoprotein. Macitentan og den aktive metabolitten aprocitentan blir omfattende distribuert i vev, noe som vises ved et tilsynelatende distribusjonsvolum (V_{ss}/F) på omtrent 50 liter og 40 liter for henholdsvis macitentan og aprocitentan.

Biotransformasjon

Macitentan har fire primære metaboliseringsmekanismer. Oksidativ depropylering av sulfamidet gir en farmakologisk aktiv metabolitt aprocitentan. Denne reaksjonen er avhengig av cytokrom P450-systemet, hovedsakelig CYP3A4 (omtrent 99 %), med mindre bidrag fra CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19. Den aktive metabolitten sirkulerer i plasma hos mennesker og kan bidra til den farmakologiske effekten. Andre metaboliseringsmekanismer gir produkter uten farmakologisk aktivitet. I disse metaboliseringsmekanismene spiller CYP2C9 en dominerende rolle, med mindre bidrag fra CYP2C8, CYP2C19 og CYP3A4.

Eliminasjon

Macitentan utskilles etter omfattende metabolisering. Ca. 50 % av dosen utskilles via urinen, og dette er den viktigste eliminasjonsveien.

Sammenligning mellom formuleringene filmdrasjert tablett og dispergerbar tablett

Bioekvivalens av macitentan 10 mg mellom den filmdrasjerte tablett og 4 x 2,5 mg dispergerbare tabletter ble fastslått i en studie med 28 friske personer.

Spesielle populasjoner

Alder, kjønn eller etnisk opprinnelse har ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til macitentan og den aktive metabolitten.

Nedsatt nyrefunksjon

Eksposeringen for macitentan og den aktive metabolitten økte henholdsvis 1,3 og 1,6 ganger hos voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Denne økningen betraktes ikke som klinisk relevant (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Eksposeringen for macitentan ble redusert med 21 %, 34 % og 6 %, og for den aktive metabolitten med 20 %, 25 % og 25 %, hos voksne personer med henholdsvis lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Denne reduksjonen betraktes ikke som klinisk relevant (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pediatrik populasjon (≥ 1 måned til under 18 år)

Farmakokinetikken til macitentan og den aktive metabolitten aprocitentan ble karakterisert hos 52 pediatrike pasienter som var ≥ 2 år og hos 11 pasienter som var ≥ 1 måned til under 2 år. Dette inkluderer 5 og 2 japanske pasienter i de respektive alderskategoriene fra PAH3001-studien.

Vektbaserte doseregimer av macitentan resulterte i observerte/simulerte eksponeringer hos pediatrike pasienter i alderen 2 år til under 18 år som var sammenlignbare med eksponeringer observert hos voksne PAH-pasienter og friske personer som fikk 10 mg én gang daglig.

Eksposeringer av macitentan sammenlignbare med de hos voksne PAH-pasienter som fikk 10 mg én gang daglig, ble ikke oppnådd i aldersgruppen ≥ 1 måned til under 2 år (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Hos hunder reduserte macitentan blodtrykket ved en eksponering tilsvarende terapeutisk eksponering hos mennesker. Det ble observert en intimafortykkelse av koronararterier ved en eksponering som var 17 ganger høyere enn eksponering hos mennesker etter 4 til 39 ukers behandling. På grunn av artsspesifikk sensitivitet og sikkerhetsmargin, betraktes ikke dette funnet som relevant for mennesker.

Økt levervekt og hepatocellulær hypertrofi ble observert hos mus, rotter og hunder etter behandling med macitentan. Disse endringene var i stor grad reversible og betraktes som uskadelige tilpasninger til leverens økte metaboliseringsbehov.

I karsinogenitetsstudier induserte macitentan minimal til lett hyperplasi av slimhinner og inflammatorisk infiltrasjon i submukosa i nesehulen hos mus ved alle doser. Det ble ikke registrert funn i nesehulen i 3-måneders toksisitetsstudier med mus eller i studier med rotter og hunder.

Macitentan var ikke gentoksisk i et standard utvalg av *in vitro*- og *in vivo*-analyser. Macitentan var ikke fototoksisk *in vivo* etter enkeltdoser som medførte opptil 24 ganger høyere eksponering enn hos mennesker.

Karsinogenitetsstudier av 2 års varighet påviste ikke noe karsinogent potensiale hos rotter og mus ved henholdsvis 18 ganger og 116 ganger høyere eksponering enn hos mennesker.

Tubulær dilatasjon i testikler ble observert i studier av kronisk toksisitet hos hannrotter og hunder, med sikkerhetsmarginer på henholdsvis 11,6 og 5,8. Den tubulære dilatasjonen var fullstendig reversibel. Etter 2 års behandling ble tubulær atrofi i testikler observert hos rotter ved 4 ganger høyere eksponering enn hos mennesker. Hypospermatogenese ble observert i en livslang karsinogenitetsstudie med rotter og i toksisitetsstudier med gjentatt dosering hos hunder, ved eksponeringer som ga sikkerhetsmarginer på 9,7 hos rotter og 23 hos hunder. Sikkerhetsmarginene for fertilitet var 18 for hannrotter og 44 for hunnrotter. Det ble ikke registrert funn i testikler etter 2 års behandling hos mus.

Macitentan var teratogent hos kaniner og rotter ved alle testede doser. Hos begge arter ble det observert kardiovaskulære avvik og unormal mandibulær sammenvoksing (kjeveleddsankylose).

Administrering av macitentan til hunnrotter fra sent i drektigheten og ut dieperioden ved en maternal eksponering 5 ganger høyere enn eksponering hos mennesker, forårsaket redusert overlevelse av avkom og nedsatt reproduksjonskapasitet hos avkom som ble eksponert for macitentan under siste del av fosterlivet og via morsmelken under dieperioden.

Behandling av unge rotter fra dag 4 etter fødselen til dag 114 forårsaket redusert økning av kroppsvekt, noe som fører til sekundære effekter på utvikling (lett forsinket descensus testis, reversibel forkortelse av lårbenet, forlenget østrussyklus). Svak økning av pre- og post-implantasjonstap, lavere gjennomsnittlig antall unger og redusert testikkel- og epididymis-vekt ble observert ved 7 ganger høyere eksponering enn hos mennesker. Tubulær atrofi i testikler og minimale effekter på reproduksjonsvariabler og spermmorfologi ble registrert ved 3,8 ganger høyere eksponering enn hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)

Natriumstivelseglykolat

Poloxamer 188

Povidon K-30

Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioksid (E171)

Talkum (E553b)

Lecitin [soya] (E322)

Xantangummi (E415)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klar blisterpakning av PVC/PE/PVDC eller klar blisterpakning av PVC/PVDC i esker som inneholder 15 eller 30 filmdrasjerte tabletter og 15 x 1 eller 30 x 1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endoseblistere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Blister av PVC/PE/PVDC

EU/1/25/1971/001	15 tabletter
EU/1/25/1971/002	30 tabletter
EU/1/25/1971/003	15 x 1 tabletter (endose)
EU/1/25/1971/004	30 x 1 tabletter (endose)

Blister av PVC/PVDC

EU/1/25/1971/005	15 tabletter
EU/1/25/1971/006	30 tabletter
EU/1/25/1971/007	15 x 1 tabletter (endose)
EU/1/25/1971/008	30 x 1 tabletter (endose)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24 september 2025

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettsiden til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

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

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sikre at i hvert medlemsland hvor Macitentan AccordPharma markedsføres, får alle pasienter som forventes å bruke Macitentan AccordPharma, utlevert følgende opplæringsmateriell:

- Pasientkort.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG 15, 30 tabletter og pakninger med 15 x 1, 30 x 1 tabletter****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Macitentan AccordPharma 10 mg tabletter, filmdrasjerte
macitentan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg macitentan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose og soyabønnelecitin (E322). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

tablett, filmdrasjert

15 tabletter, filmdrasjerte

30 tabletter, filmdrasjerte

15 x 1 tabletter, filmdrasjerte

30 x 1 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**Blister av PVC/PE/PVDC**

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

Blister av PVC/PVDC

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Macitentan AccordPharma 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blistere og perforerte endoseblistere

1. LEGEMIDLETS NAVN

Macitentan AccordPharma 10 mg tabletter
macitentan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Oral bruk

PASIENTKORT

Pasientkort

Dette kortet inneholder viktig sikkerhetsinformasjon som du må kjenne til når du behandles med Macitentan AccordPharma. Ha alltid dette kortet med deg, og vis det til alle leger som er involvert i din behandling.

Macitentan AccordPharma

macitentan

Det er viktig at du umiddelbart rapporterer til forskrivende lege graviditet eller eventuelle bivirkninger som kan forekomme under behandling med Macitentan AccordPharma.

Behandlingssenter: _____

Forskrivende leges navn: _____

Forskrivende leges telefonnummer: _____

Graviditet

Macitentan AccordPharma kan være skadelig for et fosters utvikling. Du skal derfor ikke ta Macitentan AccordPharma dersom du er gravid, og du må heller ikke bli gravid mens du tar Macitentan AccordPharma. Dersom du lider av pulmonal arteriell hypertensjon, kan dessuten graviditet gjøre sykdomssymptomene mye verre.

Prevensjon

Du må bruke en sikker form for prevensjon mens du tar Macitentan AccordPharma. Ta opp alle spørsmål du måtte ha, med legen din.

Du må ta en graviditetstest før behandlingen med Macitentan AccordPharma igangsettes og månedlig under behandlingen, også om du tror du ikke er gravid.

I likhet med andre legemidler fra denne klassen kan Macitentan AccordPharma påvirke leveren. Legen din vil ta en blodprøve før du starter behandlingen med Macitentan AccordPharma og under behandlingen for å undersøke om leveren din fungerer skikkelig.

Tegn på at leveren din ikke fungerer skikkelig, omfatter:

- kvalme (trang til å kaste opp)
- oppkast
- feber (høy temperatur)
- smerter i magen (buken)
- gulsott (gulfarging av huden eller det hvite i øynene)
- mørk urin
- kløe i huden
- sløvhets eller tretthet (uvanlig tretthet eller utmattelse)
- influensalignende syndrom (ledd- og muskelsmerter med feber)

Informér legen din umiddelbart dersom du oppdager noen av disse tegnene. Kontakt lege eller apotek dersom du har spørsmål om behandlingen.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Macitentan AccordPharma 10 mg tabletter, filmdrasjerte macitentan

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Macitentan AccordPharma er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Macitentan AccordPharma
3. Hvordan du bruker Macitentan AccordPharma
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Macitentan AccordPharma
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Macitentan AccordPharma er og hva det brukes mot

Macitentan AccordPharma inneholder virkestoffet macitentan, som tilhører legemiddelklassen som kalles endotelin-reseptorantagonister.

Macitentan AccordPharma blir brukt for langsiktig behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH):

- hos voksne i WHO funksjonsklasse (FC) II til III
 - hos barn under 18 år med kroppsvekt på minst 40 kg i WHO funksjonsklasse (FC) II til III.
- Det kan brukes alene eller sammen med andre legemidler mot PAH. PAH er høyt blodtrykk i blodårene som frakter blod fra hjertet til lungene (lungearteriene). Hos personer med PAH er disse arteriene trangere, slik at hjertet må arbeide hardere for å pumpe blodet gjennom dem. Dette gjør at personer med PAH føler seg sliten, svimmel og kortpustet.

Macitentan AccordPharma utvider lungearteriene og gjør det enklere for hjertet å pumpe blodet gjennom dem. Dette senker blodtrykket, lindrer symptomene og bedrer sykdomsforløpet.

2. Hva du må vite før du bruker Macitentan AccordPharma

Bruk ikke Macitentan AccordPharma

- dersom du er allergisk overfor macitentan, soya eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er gravid, dersom du planlegger å bli gravid eller dersom du kan bli gravid fordi du ikke bruker sikker prevensjon. Se pkt. "Graviditet og amming".
- dersom du ammer. Se avsnitte. "Graviditet og amming".
- dersom du har leversykdom eller dersom du har svært høye nivåer av leverenzymmer i blodet. Snakk med legen din, som vil avgjøre hvorvidt dette legemidlet er egnet for deg.

Informér legen din dersom noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Macitentan AccordPharma.

Det vil være nødvendig at legen din tar blodprøver av deg:

Legen din vil ta en blodprøve før du starter behandlingen med Macitentan AccordPharma og under behandlingen for å undersøke:

- om du har anemi (reduisert antall røde blodceller)
- om leveren din fungerer skikkelig.

Dersom du har anemi (reduisert antall røde blodceller), kan du ha noen av disse tegnene:

- svimmelhet
- utmattelse/sykdomsfølelse/svakhet
- rask hjerterytme, hjertebank
- blekhet.

Dersom du oppdager noen av disse tegnene, **må du informere legen din.**

Tegn på at leveren din ikke fungerer skikkelig, omfatter:

- kvalme
- oppkast
- feber
- smerter i magen (buken)
- gulfarging av huden eller det hvite i øynene (gulsott)
- mørk urin
- kløe i huden
- uvanlig tretthet eller utmattelse (letargi eller fatigue)
- influensalignende syndrom (ledd- og muskelsmerter med feber).

Dersom du oppdager noen av disse tegnene, **må du informere legen din umiddelbart.**

Dersom du har nyreproblemer, bør du snakke med legen din før du bruker Macitentan AccordPharma. Macitentan kan medføre ytterligere redusert blodtrykk samt redusert hemoglobin hos pasienter med nyreproblemer.

Hos pasienter med venookklusiv lungesykdom (obstruksjon i lungevenene), kan bruken av legemidler til behandling av PAH, inkludert Macitentan AccordPharma, føre til lungeødem. Dersom du har tegn til lungeødem ved bruk av Macitentan AccordPharma, som plutselig, kraftig åndenød og lite oksygen, **må du informere legen din umiddelbart.** Legen din kan ta ytterligere prøver og vil avgjøre hvilken behandling som er mest egnet for deg.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn under 2 år ettersom effekt og sikkerhet ikke har blitt fastslått.

Andre legemidler og Macitentan AccordPharma

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Macitentan AccordPharma kan påvirke andre legemidler.

Dersom du tar Macitentan AccordPharma sammen med andre legemidler, deriblant de som er oppgitt nedenfor, kan effekten av Macitentan AccordPharma eller andre legemidler bli endret. Informer lege eller apotek dersom du tar noen av de følgende legemidler:

- rifampicin, klaritromycin, telitromycin, ciprofloksacin, erytromycin (antibiotika for behandling av infeksjoner)
- fenytoin (et legemiddel til behandling av epileptiske anfall)
- karbamazepin (for behandling av depresjon og epilepsi)
- johannesurt (et urtepreparat for behandling av depresjon)
- ritonavir, sakinavir (for behandling av HIV-infeksjoner)

- nefazodon (for behandling av depresjon)
- ketokonazol (unntatt shampoo), flukonazol, itrakonazol, mikonazol, vorikonazol (legemidler for behandling av soppinfeksjoner)
- amiodaron (for å kontrollere hjerterytmen)
- ciklosporin (til forebygging av organavstøtning etter transplantasjon)
- diltiazem, verapamil (til behandling av høyt blodtrykk eller spesifikke hjerteproblemer).

Inntak av Macitentan AccordPharma sammen med mat

Dersom du tar piperin som kosttilskudd, kan dette påvirke hvordan kroppen responderer på enkelte legemidler, inkludert Macitentan AccordPharma. Snakk med lege eller apotek dersom dette er aktuelt.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Macitentan AccordPharma kan skade ufødte barn som er unnfanget før, under eller rett etter behandling.

- Dersom det er en mulighet for at du kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon mens du tar Macitentan AccordPharma. Snakk med legen din om dette.
- Bruk ikke Macitentan AccordPharma dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid.
- Kontakt legen din umiddelbart dersom du blir gravid eller tror du kan være gravid mens du tar Macitentan AccordPharma eller kort tid etter at du sluttet med Macitentan AccordPharma (opptil 1 måned).

Dersom du er en kvinne som kan bli gravid, vil legen din be deg om å ta en graviditetstest før du begynner å bruke Macitentan AccordPharma og regelmessig (én gang i måneden) mens du bruker Macitentan AccordPharma.

Det er ikke kjent om Macitentan AccordPharma utskilles i morsmelk. Du må ikke amme mens du bruker Macitentan AccordPharma. Snakk med legen din om dette.

Fertilitet

Dersom du er en mann som tar Macitentan AccordPharma, er det mulig at dette legemidlet kan redusere antall sædceller. Snakk med lege dersom du har noen spørsmål eller bekymringer rundt dette.

Kjøring og bruk av maskiner

Macitentan AccordPharma kan forårsake bivirkninger som hodepine og hypotensjon (listet opp i avsnitt 4), og symptomene på tilstanden din kan også svekke din evne til å kjøre eller bruke maskiner.

Macitentan AccordPharma inneholder laktose, lecitin fra soya og natrium

Macitentan AccordPharma inneholder en sukkertype som kalles laktose. Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Macitentan AccordPharma inneholder lecitin utvunnet fra soya. Dersom du er allergisk overfor soya, skal du ikke bruke dette legemidlet (se avsnittet. 2 "Bruk ikke Macitentan AccordPharma").

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Macitentan AccordPharma

Macitentan AccordPharma skal kun forskrives av leger med erfaring i behandling av pulmonal arteriell hypertensjon.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Voksne og barn under 18 år som veier minst 40 kg

Anbefalt dose av Macitentan AccordPharma er én 10 mg tablett én gang daglig. Svelg tablettene hel med et glass vann. Ikke tygg eller del tablettene. Du kan ta Macitentan AccordPharma med eller uten mat. Det er best å ta tablettene til samme tid hver dag.

Til barn som veier mindre enn 40 kg, må andre legemidler brukes.

Dersom du tar for mye av Macitentan AccordPharma

Dersom du har tatt flere tabletter enn du skulle, kan du få hodepine, kvalme eller oppkast. Spør legen din om råd.

Dersom du har glemt å ta Macitentan AccordPharma

Dersom du glemmer å ta Macitentan AccordPharma, skal du ta en dose så snart du kommer på det og fortsette å ta tablettene til vanlig tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med Macitentan AccordPharma

Macitentan AccordPharma er en behandling som du må fortsette med for å kontrollere PAH. Ikke slutt å bruke Macitentan AccordPharma, såfremt ikke du og legen din er blitt enige om det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Mindre vanlige, alvorlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Allergiske reaksjoner (hevelse rundt øyne, ansikt, lepper, tunge eller svelg, kløe og/eller utslett)
- Dersom du oppdager noen av disse tegnene, må du informere legen din umiddelbart.

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Anemi (lavt antall røde blodceller) eller redusert hemoglobin
- Hodepine
- Bronkitt (betennelse i luftveiene)
- Nasofaryngitt (betennelse i nese og svelg)
- Ødem (hevelse), spesielt i ankler og føtter

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Faryngitt (betennelse i svelget)
- Influensa
- Urinveisinfeksjon (blærebetennelse)
- Hypotensjon (lavt blodtrykk)
- Nesetetthet
- Forhøyede leverprøver
- Leukopeni (redusert antall hvite blodceller)
- Trombocytopeni (redusert antall blodplater)
- Rødming (rødhet i huden)
- Økt underlivblødning

Bivirkninger som kan forekomme hos barn og ungdom

Bivirkningene listet opp ovenfor kan også ses hos barn. Andre bivirkninger som er svært vanlige hos barn, omfatter øvre luftveisinfeksjon (betennelse i nesebihuler eller hals) og gastroenteritt (betennelse i mage og tarm). Rhinitt (kløende, rennende eller tett nese) er vanlig hos barn.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Macitentan AccordPharma

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Macitentan AccordPharma etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Macitentan AccordPharma

Virkestoffet er macitentan. Hver filmdrasjert tablett inneholder 10 mg macitentan.

- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose (E460), natriumstivelseglykolat, poloxamer 188, povidon K-30 og magnesiumstearat.
- Drasjering: polyvinylalkohol (E1203), titandioksid (E171), talkum (E553b), lecitin [soya] (E322) og xantangummi (E415).

Hvordan Macitentan AccordPharma ser ut og innholdet i pakningen

Macitentan AccordPharma 10 mg tabletter er hvite til off-white, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter preget med "NL" på den ene siden og ingenting på den andre siden.

Macitentan AccordPharma leveres som 10 mg filmdrasjerte tabletter i klar blisterpakning av PVC/PE/PVDC eller klar blisterpakning av PVC/PVDC i esker med 15 eller 30 filmdrasjerte tabletter og 15 x 1 eller 30 x 1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endoseblistere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,

Paola PLA 3000, Malta

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.