

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Macitentan AccordPharma 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg macitentana.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 38,4 mg laktoze monohidrata in 0,06 mg lecitina [soja] (E322).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Bele do belkaste, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete, z vtisnjeno oznako "NL" na eni strani in brez oznake na drugi strani. Premer tablete je približno 5,5 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli

Zdravilo Macitentan AccordPharma je kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji indicirano za dolgotrajno zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH) pri odraslih bolnikih s funkcionalnim razredom (FR) II do III po SZO (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija

Zdravilo Macitentan AccordPharma je kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji indicirano za dolgotrajno zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH) pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 18 let in s telesno maso najmanj 40 kg ter s funkcionalnim razredom (FR) II do III po SZO (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami v zdravljenju PAH.

Odmerjanje

Odrasli in pediatrični bolniki, mlajši od 18 let s telesno maso najmanj 40 kg

Priporočen odmerek je 10 mg enkrat na dan. Zdravilo Macitentan AccordPharma je treba jemati vsak dan ob približno istem času.

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Macitentan AccordPharma, mu je treba naročiti, naj pozabljeni odmerek vzame čimprej in z naslednjim odmerkom nadaljuje kot običajno. Bolniku je treba naročiti, naj ne vzame dveh odmerkov hkrati, če je odmerek izpustil.

10-miligramske filmsko obložene tablete so priporočene samo za pediatrične bolnike s telesno maso najmanj 40 kg. Za pediatrične bolnike s telesno maso manj kot 40 kg je treba uporabiti druga zdravila.

Posebne populacije

Starejši

Prilagajanje odmerka pri bolnikih, starejših od 65 let, ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Na podlagi farmakokinetičnih (FK) podatkov odmerka pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Vendar pa kliničnih izkušenj z uporabo macitentana pri bolnikih s PAH z zmerno ali hudo okvaro jeter ni. Macitentan se ne sme uvesti bolnikom s hudo okvaro jeter ali s klinično pomembno zvišanimi jetrnimi aminotransferazami (več kot trikratna zgornja meja normalne vrednosti ($> 3 \times \text{ULN}$ (upper limit of normal))); glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Okvara ledvic

Na podlagi FK podatkov prilagoditev odmerka pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebna. Kliničnih izkušenj z uporabo macitentana pri bolnikih s PAH s hudo okvaro ledvic ni. Uporaba macitentana ni priporočljiva pri bolnikih na dializi (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Odmerjanje in učinkovitost macitentana pri otrocih, mlajših od 2 let, nista bila dokazana. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Filmsko obloženih tablet ni mogoče prelomiti in jih je treba cele pogoltniti z vodo. Jemati jih je možno s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, sojo ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Nosečnost (glejte poglavje 4.6).
- Ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Dojenje (glejte poglavje 4.6).
- Bolniki s hudo okvaro jeter (s cirozo ali brez nje) (glejte poglavje 4.2).
- Izhodiščne vrednosti jetrnih aminotransferaz (aspartat aminotransferaze (AST) in/ali alanin aminotransferaze (ALT) $> 3 \times \text{ULN}$) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Razmerja med koristjo in tveganjem macitentana pri bolnikih s funkcionalnim razredom pljučne arterijske hipertenzije I po SZO niso ugotavljali.

Delovanje jeter

S PAH in z antagonisti endotelinskih receptorjev (ERA - endothelin receptor antagonists) je povezano zvišanje jetrnih aminotransferaz (AST, ALT). Macitentan se ne sme uvesti pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ali zvišanimi aminotransferazami (> 3 -kratna ULN) (glejte poglavji 4.2 in 4.3) in se ne priporoča pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro. Pred uvedbo macitentana je treba pridobiti rezultate preiskav jetrnih encimov.

Bolnike je treba spremljati za pojav znakov poškodbe jeter, priporoča pa se tudi mesečno spremljanje vrednosti ALT in AST. Če se pojavijo trdovratna, nepojasnjena, klinično pomembna zvišanja aminotransferaz, ali če zvišanja spremlja zvišanje bilirubina $> 2 \times \text{ULN}$ ali klinični simptomi okvare jeter (npr. zlatenica), je treba zdravljenje z macitentanom prekiniti.

O ponovni uvedbi macitentana lahko razmislite, ko se ravni jetrnih encimov pri bolnikih, ki niso imeli kliničnih simptomov okvare jeter, normalizirajo. Priporoča se pridobitev nasveta hepatologa.

Koncentracije hemoglobina

Zdravljenje z antagonisti endotelinskih receptorjev, vključno z macitentanom, je povezano z zmanjšanjem koncentracij hemoglobina (glejte poglavje 4.8). V s placebom nadzorovanih študijah z macitentanom povezano zmanjšanje koncentracij hemoglobina ni bilo progresivno in se je po prvih 4 do 12 tednih zdravljenja stabiliziralo, nato pa je ostalo med kroničnim zdravljenjem stabilno. Z macitentanom in drugimi ERA so poročali o primerih anemije, zaradi katere je bilo potrebno zdravljenje s transfuzijo krvnih celic. Uvedba macitentana ni priporočljiva pri bolnikih s hudo anemijo. Priporočljivo je, da pred uvedbo zdravljenja izmerite koncentracije hemoglobina, nato pa preiskave med zdravljenjem ponavljate, kot je klinično indicirano.

Pljučna vensko-okluzivna bolezen

Pri uporabi vazodilatatorjev (v glavnem prostaciklinov) pri bolnikih s pljučno vensko-okluzivno boleznijo so poročali o primerih pljučnega edema. Posledično je treba pomisliti na možnost pljučne vensko-okluzivne bolezni, če se pojavijo znaki pljučnega edema pri bolnikih s PAH, ki prejemajo macitentan.

Uporaba pri ženskah v rodni dobi

Zdravljenje z macitentanom se sme pri ženskah v rodni dobi uvesti samo, če je bila odsotnost nosečnosti potrjena, če je bilo ženski ustrezno svetovano glede uporabe kontracepcije in če uporablja učinkovito kontracepcijo (glejte poglavji 4.3 in 4.6). Ženske še 1 mesec po prekinitvi uporabe macitentana ne smejo zanositi. V času zdravljenja z macitentanom se priporočajo mesečni testi za zgodnje odkrivanje nosečnosti.

Sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP3A4

V prisotnosti močnih induktorjev CYP3A4 se lahko učinkovitost macitentana zmanjša. Kombinaciji macitentana z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, šentjanževka, karbamazepin in fenitoin) se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP3A4

Pri sočasni uporabi macitentana z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon, ritonavir in sakvinavir), je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z zmernimi dvojnimi zaviralci CYP3A4 in CYP2C9 ali s kombinacijo zaviralcev CYP3A4 oziroma CYP2C9

Pri sočasni uporabi macitentana z zmernimi dvojnimi zaviralci CYP3A4 in CYP2C9 (npr. flukonazol in amjodaron) je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Previdnost je potrebna tudi pri sočasni uporabi macitentana s kombinacijo zmernega zaviralca CYP3A4 (npr. ciprofloksacin, ciklosporin, diltiazem, eritromicin, verapamil) in zmernega zaviralca CYP2C9 (npr. mikonazol, piperin) (glejte poglavje 4.5).

Okvara ledvic

Bolniki z okvaro ledvic so lahko med zdravljenjem z macitentanom bolj izpostavljeni tveganju hipotenzije in anemije. Zato se priporoča spremljanje krvnega tlaka in hemoglobina. Kliničnih izkušenj z uporabo macitentana pri bolnikih s PAH in hudo okvaro ledvic ni. Pri tej populaciji se

priporoča previdnost. Z uporabo macitentana pri bolnikih na dializi ni izkušenj, zato uporaba macitentana pri tej populaciji ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Zdravilo Macitentan AccordPharma vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Macitentan AccordPharma vsebuje lecitin [soja]. Bolniki, preobčutljivi na sojo, tega zdravila ne smejo uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Druge pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije *in vitro*

Encim, ki je v največji meri vpleten pri presnovi macitentana in nastajanju njegovega aktivnega presnovka aprocitentana, je citokrom P450 CYP3A4, v manjši meri pa sodelujejo še encimi CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19 (glejte poglavje 5.2). Macitentan in njegovi aktivni presnovki nimajo klinično pomembnega zaviralnega ali induksijskega učinka na encime citokroma P450.

Macitentan in njegov aktivni presnovek v klinično pomembnih koncentracijah nista zaviralca jetrnih ali ledvičnih privzemnih prenašalcev, vključno z organskimi anionskimi prenašalskimi polipeptidi (OATP1B1 in OATP1B3). Macitentan in njegov aktivni presnovek nista pomembna substrata za OATP1B1 in OATP1B3, vendar vstopata v jetra s pasivno difuzijo.

Macitentan in njegov aktivni presnovek v klinično pomembnih koncentracijah nista zaviralca jetrne ali ledvične iztočne črpalke, vključno s proteinom odpornosti na več zdravil (P-gp, MDR-1), prenašalci za ekstruzijo več zdravil in toksinov (MATE1 in MATE2-K). Macitentan ni substrat za P-gp/MDR-1.

Macitentan in njegov aktivni presnovek v klinično pomembnih koncentracijah ne delujeta medsebojno z beljakovinami, ki sodelujejo pri jetrnem prenosu žolčne soli, tj. z eksportno črpalko žolčne soli (BSEP - bile salt export pump) in polipeptidom, ki je soprenašalec od natrija odvisnega tavroholata (NTCP - sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide).

Študije *in vivo*

Močni induktorji CYP3A4

Sočasno zdravljenje z rifampicinom 600 mg na dan, močnim induktorjem CYP3A4, je zmanjšalo izpostavljenost macitentanu v stanju dinamičnega ravnovesja za 79%, a ni vplivalo na izpostavljenost aktivnemu presnovku. V prisotnosti močnega induktorja CYP3A4, kot je rifampicin, je treba upoštevati zmanjšano učinkovitost macitentana. Kombinaciji macitentana z močnimi induktorji CYP3A4 se je treba izogniti (glejte poglavje 4.4).

Ketokonazol

V prisotnosti ketokonazola 400 mg enkrat na dan, močnim zaviralcem CYP3A4, se je izpostavljenost macitentanu zvišala za približno 2-krat. Predvideno zvišanje je bilo približno 3-kratno v prisotnosti ketokonazola 200 mg dvakrat na dan z uporabo fiziološkega modela farmakokinetičnega modeliranja (PBPK- physiologically based pharmacokinetic). Upoštevati je treba negotovosti takega modeliranja. Izpostavljenost aktivnemu presnovku macitentana se je zmanjšala za 26%. Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi macitentana z močnimi zaviralci CYP3A4 (glejte poglavje 4.4).

Flukonazol

V prisotnosti 400 mg flukonazola enkrat na dan, zmernega dvojnega zaviralca CYP3A4 in CYP2C9, se izpostavljenost macitentanu lahko zveča približno 3,8-krat na osnovi modeliranja PBPK. Vendar pa do klinično pomembne spremembe v izpostavljenosti aktivnemu presnovku macitentana ni prišlo. Upoštevati je treba negotovosti takega modeliranja. Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi macitentana z zmernimi dvojnimi zaviralci CYP3A4 in CYP2C9 (npr. flukonazol in amjodaron) (glejte poglavje 4.4).

Previdnost je potrebna tudi pri sočasni uporabi macitentana s kombinacijo zmernega zaviralca CYP3A4 (npr. ciprofloksacin, ciklosporin, diltiazem, eritromicin, verapamil) in zmernega zaviralca CYP2C9 (npr. mikonazol, piperin) (glejte poglavje 4.4).

Varfarin

Dajanje macitentana v več odmerkih po 10 mg enkrat na dan ni vplivalo na izpostavljenost S-varfarinu (substrat CYP2C9) ali R-varfarinu (substrat CYP3A4) po enem odmerku 25 mg varfarina. Macitentan ni vplival na farmakodinamični učinek varfarina na mednarodno normalizirano razmerje (INR - International Normalized Ratio). Varfarin ni vplival na farmakokinetiko macitentana in njegovega aktivnega presnovka.

Sildenafil

V stanju dinamičnega ravnovesja se je izpostavljenost sildenafilu 20 mg trikrat na dan zvečala za 15% med sočasno uporabo macitentana 10 mg enkrat na dan. Sildenafil, ki je substrat CYP3A4, ni vplival na farmakokinetiko macitentana, medtem ko se je izpostavljenost aktivnemu presnovku macitentana zmanjšala za 15%. Te spremembe niso klinično pomembne. Učinkovitost in varnost macitentana v kombinaciji s sildenafilom pri bolnikih s PAH so dokazali v s placebom nadzorovanem preskušanju.

Ciklosporin A

Sočasno zdravljenje s ciklosporinom A 100 mg dvakrat na dan, kombiniranim zaviralcem CYP3A4 in OATP, v stanju dinamičnega ravnovesja ni spremenilo izpostavljenosti macitentanu in njegovemu aktivnemu presnovku v klinično pomembnem obsegu.

Hormonski kontraceptivi

Macitentan 10 mg enkrat na dan ni vplival na farmakokinetiko peroralnega kontraceptiva (noretisteron 1 mg in etinilestradiol 35 µg).

Zdravila, ki so substrati proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP-breast cancer resistance protein)

Macitentan v odmerku 10 mg enkrat na dan ni vplival na farmakokinetiko substrata BCRP (1 mg rociguata; 10 mg rosuvastatina).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Uporaba pri ženskah v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Zdravljenje z macitentanom se sme pri ženskah v rodni dobi uvesti samo, če je bila odsotnost nosečnosti potrjena, če je bilo ženski ustrezno svetovano glede uporabe kontracepcije in če uporablja učinkovito kontracepcijo (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Ženske še 1 mesec po prekinitvi uporabe macitentana ne smejo zanositi. V času zdravljenja z macitentanom se priporočajo mesečni testi nosečnosti za zgodnje ugotavljanje morebitne nosečnosti.

Nosečnost

Podatkov o uporabi macitentana pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi še ni znano. Macitentan je

kontraindiciran med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ni znano, ali se macitentan izloča v materino mleko. Pri podganah se macitentan in njegovi presnovki med dojenjem izločajo v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Macitentan je kontraindiciran med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Plodnost pri moških

Po zdravljenju z macitentanom so pri samcih živali opazili razvoj testikularne tubularne atrofije (glejte poglavje 5.3). Pri bolnikih, ki so jemali ERA, so opazili zmanjšanje števila semenčic. Macitentan lahko, tako kot drugi ERA, negativno vpliva na spermatogenezo pri moških.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Macitentan ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Študij učinkov na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar se lahko pojavijo neželeni učinki (npr. glavobol, hipotenzija), ki lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogostejše poročali v študiji SERAPHIN, so bili nazofaringitis (14%), glavobol (13,6%) in anemija (13,2%, glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov

Varnost macitentana so ocenili v dolgotrajnem s placebom nadzorovanem preskušanju pri 742 odraslih in adolescenčnih bolnikih s simptomatsko PAH (študija SERAPHIN). Povprečno trajanje zdravljenja je bilo 103,9 tedna v skupini, ki je prejela 10 mg macitentana in 85,3 tedna v skupini s placebom. Neželeni učinki, povezani z macitentanom, pridobljeni v tej klinični študiji, so predstavljeni v spodnji preglednici. Vključeni so tudi neželeni učinki iz obdobja trženja zdravila.

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	nazofaringitis
	zelo pogosti	bronhitis
	pogosti	faringitis
	pogosti	gripa
	pogosti	okužba sečil
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	anemija, zmanjšana koncentracija hemoglobina ⁵
	pogosti	levkopenija ⁶
	pogosti	trombocitopenija ⁷
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivostne reakcije (npr. angioedem, pruritus, izpuščaj) ¹

Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol
Žilne bolezni	pogosti	hipotenzija ² , vročinski oblivi
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	kongestija nosu ¹
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	zvišane koncentracije aminotransferaze ⁴
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti	močnejše/pogostejše krvavitve iz maternice ⁸
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	edem, zastajanje tekočine ³

¹ Podatki iz združenih, s placebom nadzorovanih študij.

⁸ Izraz vključuje naslednje prednostne izraze: močna menstrualna krvavitev, nenormalna krvavitev iz maternice, intermenstrualna krvavitev, krvavitev iz maternice/nožnice, polimenoreja in neredna menstruacija. Pogostnost temelji na izpostavljenosti pri ženskah.

Opis izbranih neželenih učinkov

² Hipotenzijo povezujejo z uporabo ERA, vključno z macitentanom. V študiji SERAPHIN, dolgotrajni, dvojno slepi študiji pri bolnikih s PAH, so o hipotenziji poročali pri 7,0% bolnikov, ki so prejeli 10 mg macitentana, in pri 4,4% bolnikov, ki so prejeli placebo. To ustreza 3,5 dogodka/100 bolnikov-let pri macitentanu 10 mg v primerjavi z 2,7 dogodka/100 bolnikov-let pri placebo.

³ Edem/zastajanje tekočine povezujejo z uporabo ERA, vključno z macitentanom. V študiji SERAPHIN, dolgotrajni, dvojno slepi študiji pri bolnikih s PAH, je bila incidenca neželenega učinka edema 21,9% v skupini, ki je prejela macitentan 10 mg, in 20,5% v skupini, ki je prejela placebo. V dvojno slepi študiji pri odraslih bolnikih z idiopatsko pljučno fibrozo je bila incidenca neželenega učinka perifernega edema 11,8% v skupini, zdravljeni z macitentanom, in 6,8% v skupini s placebo. V dveh dvojno slepih kliničnih študijah pri odraslih bolnikih z razjedami prstov, povezanih s sistemsko sklerozo, so bile incidence neželenih učinkov perifernega edema v razponu od 13,4% do 16,1% za skupino z macitentanom 10 mg in od 6,2% do 4,5% v skupini s placebo.

Nenormalni laboratorijski testi

⁴ Jetrne aminotransferaze

Incidenca zvišanja aminotransferaz (ALT/AST) $> 3 \times \text{ULN}$ je bila v študiji SERAPHIN, dvojno slepi študiji pri bolnikih s PAH, 3,4% pri macitentanu 10 mg in 4,5% pri placebo. Zvišanja $> 5 \times \text{ULN}$ so se pojavila pri 2,5% bolnikov, ki so prejeli 10 mg macitentana, v primerjavi z 2% bolnikov, ki so prejeli placebo.

⁵ Hemoglobin

V študiji SERAPHIN, dvojno slepi študiji pri bolnikih s PAH, je bila uporaba macitentana 10 mg povezana s povprečnim zmanjšanjem koncentracije hemoglobina v primerjavi s placebo 1 g/dl. O zmanjšanju koncentracije hemoglobina na manj kot 10 g/dl glede na izhodišče so poročali pri 8,7% bolnikov, zdravljenih z macitentanom 10 mg, in 3,4% bolnikov, zdravljenih s placebo.

⁶ Bele krvne celice

V študiji SERAPHIN, dvojno slepi študiji pri bolnikih s PAH, je bil macitentan 10 mg povezan z zmanjšanjem povprečnega števila levkocitov glede na izhodišče za $0,7 \times 10^9/l$ v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, pri katerih do spremembe ni prišlo.

⁷ Trombociti

V študiji SERAPHIN, dvojno slepi študiji pri bolnikih s PAH, je bil macitentan 10 mg povezan z zmanjšanjem povprečnega števila trombocitov za $17 \times 10^9/l$ v primerjavi z $11 \times 10^9/l$ pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Varnost dolgotrajne uporabe

Od 742 bolnikov, ki so sodelovali v ključni dvojno slepi študiji SERAPHIN, je 550 bolnikov vstopilo v dolgotrajno podaljšanje študije z odprtim zdravljenjem. (Kohorta z odprtim zdravljenjem je obsegala 182 bolnikov, ki so nadaljevali zdravljenje z 10 mg macitentana, in 368 bolnikov, ki so prejeli placebo ali 3 mg macitentana in nato prešli na 10 mg macitentana.)

Dolgotrajno spremljanje teh 550 bolnikov z medianim trajanjem izpostavljenosti 3,3 leta in najdaljšo izpostavljenostjo 10,9 leta je pokazalo varnostni profil, ki je bil podoben zgoraj opisanemu profilu v dvojno slepi fazi študije SERAPHIN.

Pediatrična populacija (starost od ≥ 2 leti do manj kot 18 let)

Varnost uporabe macitentana so ocenjevali v študiji TOMORROW, študiji faze 3 pri pediatričnih bolnikih s PAH. Na prejetje macitentana so skupno randomizirali 72 bolnikov, starih od ≥ 2 leti do manj kot 18 let. Povprečna starost ob vključitvi je bila 10,5 leta (od 2,1 leta do 17,9 leta). V skupini z macitentanom je bilo mediano trajanje zdravljenja v randomizirani študiji 168,4 tedna (od 12,9 tedna do 312,4 tedna).

Na splošno je bil varnostni profil v tej pediatrični populaciji skladen s tistim, ki so ga opazili v populaciji odraslih. Poleg zgoraj navedenih neželenih učinkov so pri pediatrični populaciji poročali še o naslednjih neželenih učinkih: okužba zgornjih dihal (31,9%), rinitis (8,3%) in gastroenteritis (11,1%).

V odprti študiji 3. faze 3 PAH3001 je bilo z macitentanom zdravljenih dodatnih 5 japonskih bolnikov (starih od ≥ 2 leti do manj kot 18 let). Mediana starost ob vključitvi je bila 9 let (od 2 leti do 13 let). Mediano trajanje zdravljenja z macitentanom v študiji je bilo 51,1 tedna (od 50,1 tedna do 52,6 tedna). Na splošno je bil varnostni profil pri tej pediatrični populaciji skladen s tistim, ki so ga opazili v študiji TOMORROW.

Pediatrična populacija (starost od ≥ 1 meseca do manj kot 2 leti)

V študijo so dodatno vključili 11 bolnikov, starih od ≥ 1 meseca do manj kot 2 leti, tako da so prejeli macitentan brez randomizacije, 9 bolnikov iz skupine z odprtim zdravljenjem v študiji TOMORROW in 2 japonska bolnika iz študije PAH3001. Ob vključitvi so bili bolniki iz študije TOMORROW stari od 1,2 leta do 1,9 leta, mediano trajanje zdravljenja pa je bilo 37,1 tedna (od 7,0 tedna do 72,9 tedna). Starost dveh bolnikov iz študije PAH3001 je bila ob vključitvi 21 mesecev in 22 mesecev, trajanje zdravljenja teh dveh bolnikov pa je bilo 52,7 tedna oziroma 51,6 tedna.

Na splošno je bil varnostni profil v tej pediatrični populaciji skladen s tistim, ki so ga opazili v populaciji odraslih in populaciji pediatričnih bolnikov, starih od ≥ 2 leti do manj kot 18 let, vendar je na voljo premalo kliničnih varnostnih podatkov, da bi lahko sprejeli trdne zaključke glede varnosti uporabe zdravila v populaciji pediatričnih bolnikov, mlajših od 2 let.

Varnost macitentana pri otrocih, mlajših od 2 let, ni bila dokazana (glejte poglavje 4.2).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Macitentan so dajali zdravim odraslim osebam v enkratnem odmerku do 600 mg. Od neželenih učinkov so opazili glavobol, navzeo in bruhanje. V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti standardne podporne ukrepe, kot je potrebno. Zaradi visoke stopnje vezave macitentana na beljakovine ni verjetno, da bi bila dializa učinkovita.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihipertenzivi, antihipertenzivi za pljučno arterijsko hipertenzijo, oznaka ATC: C02KX04

Mehanizem delovanja

Endotelin (ET)-1 in njegova receptorja (ET_A in ET_B) posredujejo pri številnih učinkih, kot so vazokonstrikcija, fibroza, proliferacija, hipertrofija in vnetje. Pri boleznih, kot je PAH, se lokalni sistem ET poveča in sodeluje pri žilni hipertrofiji in poškodovanju organov.

Macitentan je peroralno aktiven močan antagonist receptorjev endotelina, ki učinkuje tako na receptorje ET_A kot ET_B in je *in vitro* približno 100-krat bolj selektiven za ET_A v primerjavi z ET_B . Macitentan kaže veliko afiniteto do receptorjev ET v celicah gladkih mišic pljučnih arterij pri človeku in vzdržuje njihovo zasedenost. Na ta način prepreči z endotelinom povzročeno aktivacijo sekundarnega sporočilnega sistema, ki ima za posledico vazokonstrikcijo in proliferacijo gladkih mišičnih celic.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo

Pri 742 bolnikih s simptomatsko PAH, ki so bili randomizirani v eno od treh skupin zdravljenja (placebo [N = 250], 3 mg [N = 250] ali 10 mg [N = 242] macitentana enkrat na dan), so opravili multicentrično, dvojno slepo, s placebom nadzorovano, od dogodkov odvisno študijo izidov zdravljenja faze 3, z vzporednimi skupinami, (AC-055-302/SERAPHIN), za oceno dolgotrajnega učinka na obolevnost ali smrtnost.

Ob izhodišču so večino vključenih bolnikov (64%) zdravili s stabilnim odmerkom specifičnega zdravila za PAH, bodisi s peroralnimi zaviralci fosfodiesteraze (61%) in/ali inhalacijskimi/peroralnimi prostanoidi (6%).

Primarni opazovani dogodek je bil čas do prvega pojava dogodka obolevnosti ali smrtnosti, do konca dvojno slepega zdravljenja, ki je bil opredeljen kot smrt ali atrijska septostomija ali presaditev pljuč ali uvedba intravenskih (i.v.) ali subkutanih (s.c.) prostanoidov ali drugo poslabšanje PAH. Drugo poslabšanje PAH je bilo opredeljeno kot prisotnost vseh treh naslednjih komponent: trajno zmanjšanje prehojene razdalje v 6 minutah (6MWD - 6-minute walk distance) za vsaj 15% od izhodišča; poslabšanje simptomov PAH (poslabšanje FR po SZO ali popuščanje desnega srčnega prekata); in

potreba po novem zdravljenju PAH. Vse dogodke je potrdil neodvisni odbor za presojo, ki ni poznal oblike zdravljenja bolnika.

Pri vseh bolnikih so spremljali življenjski status do zaključka študije. Zaključek študije je bil določen, ko je bilo doseženo vnaprej določeno število dogodkov primarnega opazovanega dogodka. V obdobju med koncem zdravljenja in zaključkom študije so bolniki lahko prejeli odprto zdravljenje z 10 mg macitentanom ali alternativnim zdravilom za PAH. Celokupno mediano trajanje dvojno slepega zdravljenja je bilo 115 tednov (do največ 188 tednov na macitentanu).

Povprečna starost vseh bolnikov je bila 46 let (od 12 do 85 let, vključno z 20 bolniki, mlajšimi od 18 let, 706 bolniki med 18 in 74 let in 16 bolniki, starimi 75 let in več), pri čemer je bila večina bolnikov belcev (55%) in žensk (77%). Glede na FR po SZO je približno 52% bolnikov sodilo v razred II, 46% v razred III in 2% v razred IV.

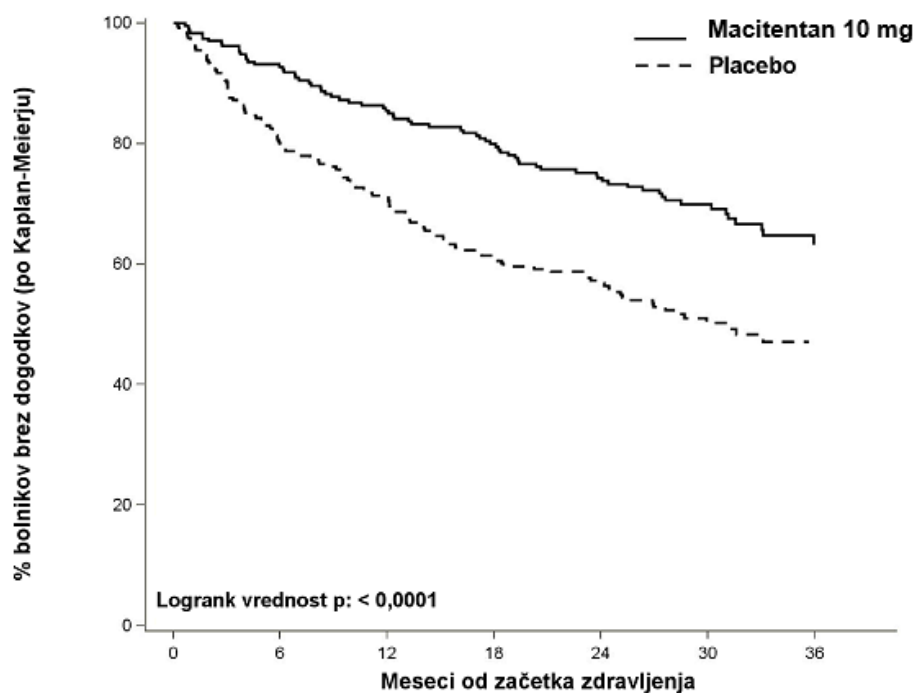
V študijski populaciji je bil najpogostejši vzrok idiopatska ali dedna PAH (57%), sledila je PAH zaradi bolezni vezivnega tkiva (31%), PAH, povezana z zdravljeno preprosto prirojeno boleznijo srca (8%) in PAH, povezana z drugimi vzroki (zdravila in toksini [3%] in HIV [1%]).

Izidi opazovanega dogodka

Zdravljenje z macitentanom 10 mg je povzročilo 45% zmanjšanje tveganja (razmerje tveganja [HR - hazard ratio] 0,55; 97,5-odstotni IZ 0,39 do 0,76; logrank vrednost $p < 0,0001$) za sestavljeni opazovani dogodek obolevnost-smrtnost do konca zdravljenja v primerjavi s placebom [Slika 1 in Preglednica 1]. Učinek zdravljenja je bil ugotovljen zgodaj in se je ohranjal.

Učinkovitost macitentanom 10 mg ob primarnem opazovanem dogodku je bila v vseh podskupinah glede na starost, spol, etnično pripadnost, geografsko regijo in vzrok konsistentna, bodisi kot monoterapija ali v kombinaciji z drugim zdravljenjem PAH, in glede na FR po SZO (I/II in III/IV).

Slika 1 Ocena prvega dogodka obolevnosti-smrtnosti v študiji SERAPHIN po Kaplan-Meierju



Število, kjer obstaja tveganje

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

Preglednica 1 Povzetek izida dogodkov

Opazovani dogodki in statistika	Bolniki z dogodki		Primerjava zdravljenja: macitentan 10 mg v primerjavi s placebom			
	Placebo (N = 250)	Macitentan 10 mg (N = 242)	Zmanjšanje absolutnega tveganja	Zmanjšanje relativnega tveganja (97,5-% IZ)	HR ^a (97,5-% IZ)	Logrank vrednost p
Dogodek obolevnosti-smrtnosti ^b	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Smrt ^c n (%)	19 (7,6%)	14 (5,8%)	2%	36% (-42 %; 71%)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Poslabšanje PAH n (%)	93 (37,2 %)	59 (24,4 %)	13 %	49% (27%; 65%)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
Uvedba i.v./s.c. prostanoida n (%)	6 (2,4 %)	1 (0,4 %)	2 %			

^a na podlagi modela sorazmernosti ogroženosti po Coxu

^b % bolnikov z dogodkom pri 36 mesecih = 100 × (1 – ocena po KM)

^c smrt iz vseh vzrokov do konca zdravljenja, ne glede na predhodno poslabšanje

Število smrti iz vseh vzrokov do konca študije z macitentanom 10 mg je bilo 35 v primerjavi s 44 na placebo (HR 0,77; 97,5% IZ: 0,46 do 1,28).

Tveganje smrti zaradi PAH ali hospitalizacije zaradi PAH do konca zdravljenja se je pri bolnikih, ki so prejeli macitentan 10 mg (50 dogodkov) v primerjavi s placebom (84 dogodkov), zmanjšalo za 50% (HR 0,50; 97,5% IZ: 0,34 do 0,75; logrank vrednost $p < 0,0001$). Pri 36 mesecih je bilo 44,6% bolnikov na placebo in 29,4% bolnikov na macitentanu 10 mg (absolutno zmanjšanje tveganja (ARR - Absolute Risk Reduction) = 15,2%) hospitaliziranih zaradi PAH ali pa je umrlo zaradi vzrokov, povezanih s PAH.

Simptomatski opazovani dogodki

Zmožnost vadbe so ocenili kot sekundarni opazovani dogodek. Zdravljenje z macitentanom 10 mg je v 6. mesecu povzročilo za placebo popravljeno povprečno zvišanje 6MWD za 22 metrov (97,5% IZ: 3 do 41; $p = 0,0078$). Ocena 6MWD glede na funkcionalni razred je pokazala za placebo popravljeno povprečno zvišanje od izhodišča do 6. meseca za 37 metrov (97,5% IZ: 5 do 69) pri bolnikih iz FR III/IV in za 12 metrov (97,5% IZ: -8 do 33) pri bolnikih iz FR I/II. Zvišanje 6MWD, doseženo z macitentanom, se je ohranilo ves čas trajanja študije.

Zdravljenje z macitentanom 10 mg je v 6. mesecu privedlo do 74% večje možnosti izboljšanja FR po SZO v primerjavi s placebom (razmerje tveganj 1,74; 97,5% IZ: 1,10 do 2,74; $p = 0,0063$).

Macitentan 10 mg je glede na ocenitev z vprašalnikom SF-36 izboljšal kakovost življenja.

Hemodinamski opazovani dogodki

Hemodinamske parametre so ocenili v podskupini bolnikov (placebo [N = 67], macitentan 10 mg [N = 57]) po 6 mesecih zdravljenja. Bolniki, zdravljeni z macitentanom 10 mg, so dosegli mediano zmanjšanje za 36,5% (97,5% IZ: 21,7 do 49,2%) pljučnega žilnega upora in zvišanje za 0,58 l/min/m² (97,5% IZ: 0,28 do 0,93 l/min/m²) v srčnem indeksu v primerjavi s placebom.

Podatki o dolgotrajnem zdravljenju pri PAH

V dolgotrajnem spremljanju 242 bolnikov, ki so v dvojno slepi fazi študije SERAPHIN prejeli 10 mg macitentana, so za 182 bolnikov, ki so nadaljevali zdravljenje z macitentanom v odprti podaljšani fazi študije (SERAPHIN odprto zdravljenje) (kohorta z dvojno slepim/odprtim zdravljenjem), Kaplan-Meierjeve ocene preživetja po 1, 2, 5, 7 in 9 letih znašale 95%, 89%, 73%, 63% oziroma 53%. Mediano trajanje spremljanja je bilo 5,9 leta.

Pediatrična populacija

Podatki o učinkovitosti pri pediatrični populaciji večinoma temeljijo na ekstrapolaciji na podlagi primerljivosti izpostavljenosti glede na tisto pri razponu učinkovitih odmerkov za odrasle, ki je mogoča zaradi podobnosti bolezni pri otrocih in odraslih, kot tudi na podlagi podpornih podatkov o učinkovitosti in varnosti iz spodaj opisane študije faze 3 TOMORROW.

Multicentrično, odprto, randomizirano študijo faze 3 z odprtim podaljšanjem z eno samo skupino preiskovancev (študijo TOMORROW) so izvedli za oceno farmakokinetike, učinkovitosti in varnosti uporabe macitentana pri pediatričnih bolnikih s simptomatsko PAH.

Primarni opazovani dogodek je bila opredelitev farmakokinetike (glejte poglavje 5.2).

Ključni sekundarni sestavljeni opazovani dogodek je bil čas do prvega CEC potrjenega (Clinical Events Committee – komisija za klinične dogodke) napredovanja bolezni v času od randomizacije do obiska ob koncu osnovnega obdobja študije (EOCP - end of the core period); pri čemer je bilo napredovanje bolezni opredeljeno kot smrt (iz katerega koli vzroka) ali atrijska septostomija ali Pottsova anastomoza ali uvrstitev na čakalni seznam za presaditev pljuč ali hospitalizacija zaradi

poslabšanja PAH ali klinično poslabšanje PAH. Klinično poslabšanje PAH je bilo opredeljeno kot: potreba po novem zdravljenju ali uvedba novega za PAH specifičnega zdravila ali intravenskega diuretika ali kontinuirana uporaba kisika IN najmanj eno od naslednjega: poslabšanje FR po SZO ali pojavljanje na novo ali poslabšanje sinkope ali pojavljanje na novo ali poslabšanje najmanj dveh simptomov PAH ali pojavljanje na novo ali poslabšanje znakov desnostranskega srčnega popuščanja, ki ni odzivno na peroralne diuretike.

Drugi sekundarni opazovani dogodki so vključevali čas do prve CEC potrjene hospitalizacije zaradi PAH, čas do CEC potrjene smrti zaradi PAH (za oboje velja, da štejejo dogodki, ki se zgodijo v času od randomizacije do EOCP), čas do smrti iz katerega koli vzroka v času od randomizacije do EOCP, sprememba FR po SZO in vrednosti NT-proBNP (N-terminalni prohormon možganskega natriuretičnega peptida, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide).

Pediatrična populacija (starost od ≥ 2 leti do manj kot 18 let)

Skupno 148 bolnikov, starih od ≥ 2 leti do manj kot 18 let, so randomizirali v razmerju 1:1, tako da so prejeli bodisi macitentan ali standardno oskrbo (SoC - standard of care). Standardna oskrba je vključevala za PAH nespecifično zdravljenje in/ali največ 2 za PAH specifični zdravili (kar vključuje druge ERA) razen macitentana in intravenskih/subkutanih prostanoidov. Povprečna starost je bila 9,8 leta (od 2,1 leta do 17,9 leta), pri čemer je bilo 35 (23,6%) bolnikov starih od ≥ 2 do < 6 let, 61 (41,2%) jih je bilo starih od ≥ 6 do < 12 let in 52 (35,1%) je bilo starih od ≥ 12 do < 18 let. Večina bolnikov je bila belcev (51,4%) in ženskega spola (59,5%). Glede na FR po SZO so bolniki sodili bodisi v razred I (25,0%), razred II (56,1%) ali razred III (18,9%).

V študijski populaciji je bil najpogostejši etiološki vzrok idiopatska PAH (48,0%), sledile so PAH po operaciji prirojene srčne napake (28,4%), PAH pridružena prirojeni srčni napaki (17,6%), dedna PAH (4,1%) in PAH pridružena sistemski vezivnotkivni bolezni (2,0%). Med prirojenimi srčnimi napakami so imeli bolniki samo značilno majhne sočasne srčne napake, kot so predtrikuspidalni ter potrikuspidalni spoj, atrijski septalni defekt, ventrikularni septalni defekt ali persistentni arteriozni duktus, od katerih nobena ne predstavlja vzroka za PAH take stopnje.

Povprečno trajanje zdravljenja v randomizirani študiji je bilo 183,4 tedna v skupini z macitentanom in 130,6 tedna v skupini s SoC.

V skupini z macitentanom so opazili manj dogodkov CEC potrjenega napredovanja bolezni v sklopu ključnega sekundarnega opazovanega dogodka (21 dogodkov/73 bolnikov, 29%) kot v skupini s SoC (24 dogodkov/75 bolnikov, 32%), kar pomeni 3 odstotke absolutnega zmanjšanja tveganja. Razmerje tveganja je bilo 0,828 (95-odstotni IZ 0,460; 1,492; dvostranska stratificirana vrednost $p = 0,567$). Numerični trend v prid macitentanu je bil predvsem na račun kriterija kliničnega poslabšanja PAH.

Analize drugih sekundarnih dogodkov za oceno učinkovitosti

V obeh skupinah so opazili enako število dogodkov prvotno potrjene hospitalizacije zaradi PAH (macitentan 11 v primerjavi s SoC 11; prilagojeno HR = 0,912, 95-odstotni IZ 0,393; 2,118). Kar zadeva čas do CEC potrjene smrti zaradi PAH in smrti iz katerega koli vzroka, so v skupini z macitentanom zabeležili skupno 7 smrti (od tega 6 zaradi PAH po presoji CEC), v skupini s SoC pa 6 smrti (od tega 4 zaradi PAH po presoji CEC).

Delež bolnikov v razredu I ali II glede na FR po SZO je bil numerično večji v skupini z macitentanom kot v skupini s SoC tako v 12. tednu (88,7% v skupini z macitentanom in 81,7% v skupini s SoC) kot v 24. tednu (90,0% v skupini z macitentanom in 82,5% v skupini s SoC).

Zdravljenje z macitentanom je nekoliko bolj zmanjšalo odstotek izhodiščne vrednosti NT-proBNP (pmol/l) v 12. tednu kot uporaba standardne oskrbe (razmerje geometričnih sredin: 0,72; 95-odstotni IZ: 0,49 do 1,05), vendar rezultati niso bili statistično značilni (dvostranska vrednost $p = 0,086$). Statistično neznačilen trend je bil manj izrazit v 24. tednu (razmerje geometričnih sredin: 0,97; 95-odstotni IZ: 0,66 do 1,43; dvostranska vrednost $p = 0,884$).

Dodatno je macitentan prejelo še 5 japonskih bolnikov (starih od ≥ 2 leti do manj kot 18 let) v odprti študiji PAH3001. Študija PAH3001 je bila multicentrična, odprta študija faze 3 z eno samo skupino japonskih pediatričnih preiskovancev s PAH (starih od ≥ 3 mesece do < 15 let) za oceno farmakokinetike in učinkovitosti macitentana. Mediana starost ob vključitvi je bila 9 let (od 2 leti do 13 let). Mediana sprememba vrednosti NT-proBNP od izhodišča je bila 1,81-kratna (od 0,53-kratna do 3,47-kratna) v 12. tednu in 1,26-kratna (od 0,52-kratna do 1,90-kratna) v 24. tednu. Mediano znižanje indeksa žilnega upora v pljučih (PVRI- pulmonary vascular resistance index) od izhodišča v 24. tednu je znašalo 0,21 WU m² (»Wood« enot na kvadratni meter) (v razponu od znižanja za 5 do zvišanja za 2,84).

Rezultati za oceno učinkovitosti so bili pri bolnikih, starih od ≥ 2 leti do manj kot 18 let podobni kot pri odraslih bolnikih.

Pediatrična populacija (starost od ≥ 1 meseca do manj kot 2 leti)

V študijo so dodatno vključili 11 bolnikov, starih od ≥ 1 meseca do manj kot 2 leti, tako da so prejeli macitentan brez randomizacije, 9 bolnikov iz skupine z odprtim zdravljenjem v študiji TOMORROW in 2 japonska bolnika iz študije PAH3001.

Ob izhodišču je 6 bolnikov iz študije TOMORROW prejelo katerega od zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5i - phosphodiesterase 5 inhibitor). Ob vključitvi so bili bolniki stari od 1,2 leta do 1,9 leta. Glede na FR po SZO so bolniki sodili bodisi v razred II (4) ali razred I (5). Najpogostejši etiološki vzrok PAH je bila PAH pridružena prirojeni srčni napaki (5 bolnikov), sledila je idiopatska PAH (4 bolniki). Sprva so bolniki prejeli dnevni odmerek 2,5 mg macitentana, dokler niso bili stari 2 leti. Po medianem trajanju spremljanja 37,3 tedna pri nobenem od bolnikov ni prišlo do CEC potrjenega dogodka napredovanja bolezni, CEC potrjene hospitalizacije zaradi PAH, CEC potrjene smrti zaradi PAH ali smrti iz katerega koli vzroka. Vrednost NT-proBNP se je znižala za 42,9% (N = 6) v 12. tednu, za 53,2% (N = 5) v 24. tednu in za 26,1% (N = 6) v 36. tednu.

Ob izhodišču je en japonski bolnik iz študije PAH3001 prejel zdravljenje s PDE5i. Oba japonska bolnika sta bila moškega spola, ob vključitvi sta bila stara 21 mesecev oziroma 22 mesecev. Glavni etiološki vzrok PAH pri obeh bolnikih je bila PAH po operaciji. Sprva so bolniki prejeli dnevni odmerek 2,5 mg macitentana, dokler niso bili stari 2 leti. V 24. tednu so zabeležili znižanje izhodiščne vrednosti NT-proBNP za -3,894 pmol/l oziroma -16,402 pmol/l. Znižanje PVRI od izhodišča je v 24. tednu pri enem bolniku znašalo 2,64 WU m². Pri drugem bolniku je bilo znižanje PVRI glede na izhodišče določeno v 39. tednu in je znašalo 5,39 WU m². Glede na funkcionalne razrede po panamski razvrstitvi sta oba bolnika ostala stabilna vse do 52. tedna in sta obdržala izhodiščno razvrstitev v funkcionalni razred II oziroma razred I.

Primerljivost izpostavljenosti glede na tisto pri odraslih bolnikih v tej starostni skupini ni bila dokazana (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko macitentana in njegovega aktivnega presnovka so dokumentirali pretežno pri zdravih odraslih osebah. Izpostavljenost macitentanu pri bolnikih s PAH je bila približno 1,2-krat večja kot pri zdravih osebah. Izpostavljenost bolnikov aktivnemu presnovku, ki je približno 5-krat manj močan od macitentana, je bila približno 1,3-krat višja kot pri zdravih osebah. Resnost bolezni pri bolnikih s PAH ni vplivala na farmakokinetiko macitentana.

Po večkratnem dajanju je farmakokinetika macitentana sorazmerna z odmerkom do in vključno s 30 mg.

Absorpcija

Največje koncentracije macitentana v plazmi so bile dosežene približno 8-9 ur po uporabi filmsko obloženih tablet in disperzibilnih tablet. Nato se koncentracije macitentana in njegovega aktivnega presnovka v plazmi počasi zmanjšujejo, z navideznim končnim razpolovnim časom približno 16 ur oz. 48 ur.

Pri zdravih osebah se izpostavljenost macitentanu in njegovemu aktivnemu presnovku v prisotnosti hrane ne spremeni, zato se lahko macitentan uporablja s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Macitentan in njegov aktivni presnovek aprocitentan se v visoki meri vežeta na beljakovine v plazmi (> 99%), pretežno na albumin in v manjšem obsegu na alfa-1 kisli glikoprotein. Macitentan in njegov aktivni presnovek aprocitentan se v tkivu dobro porazdelita, kot kaže navidezni volumen porazdelitve (V_{ss}/F), ki je približno 50 l za macitentan in 40 l za aprocitentan.

Biotransformacija

Macitentan ima štiri primarne presnovne poti. Rezultat oksidativne depropilacije sulfamida je farmakološko aktiven presnovek aprocitentan. Ta reakcija je odvisna od sistema citokroma P450, pretežno CYP3A4 (približno 99%) z manjšimi prispevki CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19. Aktivni presnovek cirkulira v plazmi pri človeku in lahko prispeva k farmakološkemu učinku. Druge presnovne poti dajejo produkte brez farmakološke aktivnosti. V teh presnovnih poteh ima poglobljeno vlogo CYP2C9, v manjši meri pa sodelujejo encimi CYP2C8, CYP2C19 in CYP3A4.

Izločanje

Macitentan se izloča le po obsežni presnovi. Glavna pot izločanja je z urinom, ki predstavlja približno 50% odmerka.

Primerjava med filmsko obloženimi tabletami in disperzibilnimi tabletami

V študiji z 28 preiskovanci so za macitentan 10 mg dokazali bioekvivalenco med eno filmsko obloženo tableto in 4 × 2,5-miligramskimi disperzibilnimi tabletami.

Posebne skupine bolnikov

Starost, spol ali etnična pripadnost nimajo klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko macitentana in njegovega aktivnega presnovka.

Okvara ledvic

Izpostavljenost macitentanu se je pri odraslih bolnikih s hudo okvaro ledvic zvečala za 1,3-krat in njegovemu aktivnemu presnovku za 1,6-krat. To zvečanje se ne smatra kot klinično pomembno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara jeter

Izpostavljenost macitentanu se je pri odraslih osebah z blago jetrno okvaro zmanjšala za 21%, z zmerno za 34% in s hudo za 6%, aktivnemu presnovku pa za 20% pri blagi okvari jeter, za 25% pri zmerni in za 25% pri hudi. To zmanjšanje se ne smatra kot klinično pomembno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pediatrična populacija (starost od ≥ 1 meseca do manj kot 18 let)

Farmakokinetiko macitentana in njegovega aktivnega presnovka aprocitentana so ovrednotili pri 52 pediatričnih bolnikih, ki so bili stari ≥ 2 leti, in pri 11 bolnikih, ki so bili stari od ≥ 1 meseca do manj kot 2 leti, kar vključuje tudi 5 oziroma 2 japonska bolnika iz posamezne starostne skupine v študiji PAH3001.

Na telesno maso prilagojeni odmerni režimi macitentana pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 leti do manj kot 18 let, so povzročili izmerjene/simulirane izpostavljenosti, ki so bile primerljive z izpostavljenostjo, ki so izmerili pri odraslih bolnikih s PAH in pri zdravih preiskovancih, ki so prejeli odmerek 10 mg enkrat na dan.

V starostni skupini od ≥ 1 meseca do manj kot 2 leti niso dosegli izpostavljenosti macitentanu, ki bi bila primerljiva s tisto pri odraslih bolnikih s PAH, ki prejemajo 10 mg macitentana enkrat na dan (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri psih je macitentan znižal krvni tlak pri izpostavljenostih, podobnih terapevtski izpostavljenosti pri ljudeh. Intimalno odebelitev koronarnih arterij so po 4. do 39. tednih zdravljenja opazili pri izpostavljenosti, 17-krat večji od izpostavljenosti pri ljudeh. Zaradi občutljivosti, specifične za živalsko vrsto, in varnostne meje ta izsledek ni pomemben za ljudi.

Pri miših, podganah in psih so po zdravljenju z macitentanom opazili povečanje mase jeter in hepatocelično hipertrofijo. Te spremembe so bile v veliki meri reverzibilne in so prilagoditev jeter na večje presnovne zahteve, kar ni neželeni učinek.

Macitentan je pri vseh odmerkih v študijah kancerogenosti pri miših induciral minimalno do blago hiperplazijo sluznice in vnetno infiltracijo v podsluznico nosne votline. V 3-mesečni študiji toksičnosti pri miših ali v študijah pri podganah in psih niso opazili toksičnosti v nosni votlini.

Macitentan ni bil genotoksičen v standardnem nizu raziskav *in vitro* in *in vivo*. Macitentan *in vivo* ni bil fototoksičen po enem odmerku v izpostavljenosti, ki je bila do 24-krat večja od izpostavljenosti pri ljudeh.

Študije kancerogenosti, ki so trajale 2 leti, niso razkrile kancerogenega potenciala pri izpostavljenosti, ki je bila pri podganah 18-krat in pri miših 116-krat večja kot pri ljudeh.

V študijah kronične toksičnosti so pri podganjih samcih in psih opazili testikularno tubularno dilatacijo z varnostno mejo 11,6 pri podganah oz. 5,8 pri psih. Tubularna dilatacija je bila v celoti reverzibilna. Po 2 letih zdravljenja so pri podganah opazili testikularno tubularno atrofijo pri izpostavljenosti, ki je bila 4-krat večja kot pri ljudeh.

Hipospematogenezo so opazili v doživljenjskih študijah kancerogenosti pri podganah in v študijah s ponavljajočimi odmerki pri psih pri izpostavljenostih z varnostno mejo 9,7 pri podganah in 23 pri psih. Varnostna meja za plodnost je bila 18 za samce in 44 za samice podgan. Pri miših po zdravljenju, ki je trajalo do 2 leti, niso opazili sprememb na testisih.

Macitentan je bil pri kuncih in podganah v vseh testiranih odmerkih teratogen. Pri obeh vrstah so opazili kardiovaskularne nenormalnosti in nenormalnosti v fuziji mandibularnega loka.

Dajanje macitentana podganjim samicam od pozne brejosti in ves čas laktacije je pri izpostavljenosti matere, ki je bila 5-krat večja od izpostavljenosti pri ljudeh, povzročilo manjše preživetje mladičev in zmanjšano sposobnost razmnoževanja mladičev, ki so bili izpostavljeni macitentanu v poznem obdobju v maternici in z mlekom v obdobju laktacije.

Zdravljenje juvenilnih podgan od 4. dneva do 114. dneva po rojstvu je povzročilo zmanjšano pridobivanje telesne mase, kar je pri razvoju povzročilo sekundarne učinke (rahal zamik v spuščanju

mod, reverzibilno zmanjšanje dolžine dolgih kosti, podaljšan estrusni cikel). Pri izpostavljenosti, ki je bila 7-krat večja kot izpostavljenost pri ljudeh, so opazili rahlo povečanje pred- in poimplantacijske izgube zarodkov, zmanjšano povprečno število mladičev in zmanjšano maso mod in epididimisa. Pri izpostavljenosti, ki je bila 3,8-krat večja kot izpostavljenost pri ljudeh, so opazili testikularno tubularno atrofijo in minimalni učinek na spremenljivke reprodukcije in morfologijo sperme.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
natrijev karboksimetilškrob
poloksamer 188
povidon K-30
magnezijev stearat

Filmska obloga

polivinilalkohol (E1203)
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
lecitin [soja] (E322)
ksantanski gumi (E415)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozorni PVC/PE/PVDC pretisni omoti ali prozorni PVC/PVDC pretisni omoti v škatlah, ki vsebujejo po 15 ali 30 filmsko obloženih tablet in 15 x 1 ali 30 x 1 filmsko obloženih tablet v perforiranih pretisnih omotih s posameznim odmerkom.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

08039 Barcelona
Španija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

PVC/PE/PVDC pretisni omot

EU/1/25/1971/001 15 tablet
EU/1/25/1971/002 30 tablet
EU/1/25/1971/003 15 x 1 tableta (posamezni odmerki)
EU/1/25/1971/004 30 x 1 tableta (posamezni odmerki)

PVC/PVDC pretisni omot

EU/1/25/1971/005 15 tablet
EU/1/25/1971/006 30 tablet
EU/1/25/1971/007 15 x 1 tableta (posamezni odmerki)
EU/1/25/1971/008 30 x 1 tableta (posamezni odmerki)

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 24 september 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilancijski ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer je zdravilo Macitentan AccordPharma na trgu, vsi bolniki, za katere se pričakuje, da bodo uporabljali zdravilo Macitentan AccordPharma, prejeli naslednje izobraževalno gradivo:

- kartico za bolnika.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA 15, 30 tablet in 15 x 1, 30 x 1 tableta v pakiranju

1. IME ZDRAVILA

Macitentan AccordPharma 10 mg filmsko obložene tablete
macitentan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg macitentana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo in sojin lecitin (E322). Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

15 filmsko obloženih tablet

30 filmsko obloženih tablet

15 x 1 filmsko obložena tableta

30 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila..

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

PVC/PE/PVDC pretisni omot

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

PVC/PVDC pretisni omot

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Macitentan AccordPharma 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI NA TRAKU

Pretisni omoti in perforirani pretisni omoti s posameznimi odmerki

1. IME ZDRAVILA

Macitentan AccordPharma 10 mg tablete
macitentan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

peroralna uporaba

KARTICA ZA BOLNIKA

Kartica za bolnika

Ta kartica vsebuje pomembne informacije o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni med zdravljenjem z zdravilom Macitentan AccordPharma. Kartico vedno nosite s seboj in jo pokažite vsem zdravnikom, ki sodelujejo pri vašem zdravljenju.

Macitentan AccordPharma

macitentan

Pomembno je, da zdravnika, ki vam je zdravilo predpisal, takoj obvestite o nosečnosti ali katerem koli neželenem učinku, ki se lahko pojavi med zdravljenjem z zdravilom Macitentan AccordPharma.

Zdravstvena ustanova: _____

Ime zdravnika, ki je zdravilo predpisal: _____

Telefonska številka zdravnika, ki je zdravilo predpisal: _____

Nosečnost

Zdravilo Macitentan AccordPharma lahko škoduje razvoju ploda. Zato zdravila Macitentan AccordPharma ne smete jemati, če ste noseči, prav tako pa ne smete zanositi v času jemanja zdravila. Če imate pljučno arterijsko hipertenzijo, lahko nosečnost močno poslabša simptome vaše bolezni.

Kontracepcija

Med jemanjem zdravila Macitentan AccordPharma morate uporabljati učinkovit način preprečevanja nosečnosti (kontracepcijo). O morebitnih vprašanjih se posvetujte z zdravnikom.

Pred uvedbo zdravila Macitentan AccordPharma morate opraviti test nosečnosti, ki ga morate med zdravljenjem vsak mesec ponavljati, tudi če menite, da niste noseči.

Kot vsa druga zdravila iz te skupine zdravil, lahko tudi zdravilo Macitentan AccordPharma vpliva na jetra. Vaš zdravnik bo naročil krvne preiskave, preden se začnete zdraviti in med zdravljenjem z zdravilom Macitentan AccordPharma, s katerimi bo ugotovil ali vaša jetra pravilno delujejo.

Znaki, da vaša jetra morda ne delujejo pravilno, vključujejo:

- navzeo (siljenje na bruhanje)
- bruhanje
- vročino (zvišano telesno temperaturo)
- bolečine v trebuhu (abdomnu)
- zlatenico (rumeno obarvanost kože ali beločnic)
- temno obarvan urin
- srbenje kože
- letargijo ali utrujenost (neobičajno utrujenost ali izčrpanost)
- gripi podoben sindrom (bolečine v sklepih in mišicah z zvišano telesno temperaturo)

Če opazite katerega koli od teh znakov, nemudoma obvestite zdravnika. Če imate kakršna koli vprašanja o zdravljenju, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Macitentan AccordPharma 10 mg filmsko obložene tablete macitentan

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Macitentan AccordPharma in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Macitentan AccordPharma
3. Kako jemati zdravilo Macitentan AccordPharma
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Macitentan AccordPharma
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Macitentan AccordPharma in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Macitentan AccordPharma vsebuje učinkovino macitentan, ki sodi v razred zdravil, imenovanih "antagonisti endotelinskih receptorjev".

Zdravilo Macitentan AccordPharma se uporablja za dolgotrajno zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH):

- pri odraslih, uvrščenih v funkcijski razred (FR) po SZO (Svetovna zdravstvena organizacija) II do III;
- pri otrocih, ki so stari manj kot 18 let in tehtajo najmanj 40 kg ter so uvrščeni v funkcijski razred po SZO II do III.

Zdravilo se lahko uporablja samostojno ali z drugimi zdravili za zdravljenje PAH. PAH pomeni visok krvni tlak znotraj krvnih žil, ki prenašajo kri iz srca v pljuča (pljučnih arterij). Pri ljudeh s PAH se te arterije zožijo, zato mora srce več delati, da skozi načrpa kri. Zaradi tega se ljudje počutijo utrujene, omotične in zasople.

Zdravilo Macitentan AccordPharma pljučne arterije razširi in s tem srcu olajša črpanje krvi skozi. S tem se krvni tlak zniža, kar olajša simptome in izboljša potek bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Macitentan AccordPharma

Ne jemljite zdravila Macitentan AccordPharma:

- če ste alergični na macitentan, sojo ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste noseči, načrtujete nosečnost ali bi lahko zanosili, ker ne uporabljate učinkovitega načina preprečevanja nosečnosti (kontracepcije). Glejte poglavje "Nosečnost in dojenje".
- če dojite. Glejte poglavje "Nosečnost in dojenje".
- če imate bolezen jeter ali če imate zelo visoke vrednosti jetrnih encimov v krvi. Posvetujte se z zdravnikom, ki se bo odločil, ali je to zdravilo za vas primerno.

Če karkoli od zgoraj naštetega velja za vas, to povejte zdravniku.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Macitentan AccordPharma se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Potrebovali boste krvne preiskave, kot vam je povedal zdravnik:

Zdravnik bo naročil krvne preiskave, preden se začnete zdraviti z zdravilom Macitentan AccordPharma in med zdravljenjem, s katerimi bo ugotovil:

- ali imate anemijo (zmanjšano število rdečih krvnih celic)
- ali vaša jetra pravilno delujejo

Če imate anemijo (zmanjšano število rdečih krvnih celic), imate morda naslednje znake:

- omotičnost
- utrujenost/splošno slabo počutje/šibkost
- hiter srčni utrip, palpitacije
- bledico

Če opazite katerega od teh znakov, **obvestite zdravnika.**

Znaki, da vaša jetra morda ne delujejo pravilno, vključujejo:

- siljenje na bruhanje (navzeo)
- bruhanje
- vročino
- bolečine v trebuhu (abdomnu)
- rumeno obarvanost kože ali beločnic (zlatenico)
- temno obarvan urin
- srbenje kože
- neobičajno utrujenost ali izčrpanost (letargijo ali utrujenost)
- gripi podoben sindrom (bolečine v sklepih in mišicah z zvišano telesno temperaturo)

Če opazite katerega koli od teh znakov, **nemudoma obvestite zdravnika.**

Če imate težave z ledvicami, se pred uporabo zdravila Macitentan AccordPharma posvetujte z zdravnikom. Macitentan lahko povzroči večje znižanje krvnega tlaka in znižanje ravni hemoglobina pri bolnikih s težavami z ledvicami.

Pri bolnikih s pljučno vensko-okluzivno boleznijo (zapora pljučnih žil) lahko uporaba zdravil za zdravljenje PAH, vključno z zdravilom Macitentan AccordPharma, povzroči pljučni edem. Če se med uporabo zdravila Macitentan AccordPharma pojavijo znaki pljučnega edema, kot je nenadno, pomembno povečanje zasoplosti in nizka raven kisika, **nemudoma obvestite zdravnika.** Zdravnik bo morda opravil dodatne preiskave in ugotovil, kateri režim zdravljenja je za vas najbolj primeren.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 2 let, ker učinkovitost in varnost zanje nista bili dokazani.

Druga zdravila in zdravilo Macitentan AccordPharma

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Macitentan AccordPharma lahko vpliva na druga zdravila.

Če zdravilo Macitentan AccordPharma uporabljate skupaj z drugimi zdravili, vključno s spodaj naštetimi, se lahko učinki zdravila Macitentan AccordPharma ali drugih zdravil spremenijo. Če jemljete katerega koli od spodaj navedenih zdravil, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- rifampicin, klaritromicin, telitromicin, ciprofloksacin, eritromicin (antibiotiki, ki se uporabljajo za zdravljenje okužb),
- fenitoin (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje epileptičnih napadov),
- karbamazepin (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje depresije in epilepsije),
- šentjanževko (zeliščni pripravek, ki se uporablja za zdravljenje depresije),
- ritonavir, sakvinavir (zdravili, ki se uporabljata za zdravljenje okužb s HIV),
- nefazodon (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje depresije),
- ketokonazol (razen šampona), flukonazol, itrakonazol, mikonazol, vorikonazol (zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje glivičnih okužb),
- amjodaron (za urejanje srčnega utripa),
- ciklosporin (zdravilo, ki se uporablja za preprečevanje zavrnitve organa po presaditvi),
- diltiazem, verapamil (za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali posebnih težav s srcem).

Zdravilo Macitentan AccordPharma skupaj s hrano

Če jemljete piperin kot prehransko dopolnilo, lahko to vpliva na odziv telesa na nekatera zdravila, vključno z zdravilom Macitentan AccordPharma. V tem primeru se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo Macitentan AccordPharma lahko škoduje nerojenemu otroku, spočetemu pred zdravljenjem, med njim ali tik po njem.

- Če lahko zanosite, morate med zdravljenjem z zdravilom Macitentan AccordPharma uporabljati učinkovit način preprečevanja nosečnosti (kontracepcijo). O tem se pogovorite z zdravnikom.
- Ne jemljite zdravila Macitentan AccordPharma, če ste noseči ali načrtujete zanositev.
- Če zanosite ali menite, da bi lahko bili noseči medtem ko jemljete zdravilo Macitentan AccordPharma ali kmalu po prenehanju jemanja zdravila Macitentan AccordPharma (do 1 meseca), se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če ste ženska v rodni dobi, vas bo zdravnik prosil, da pred začetkom uporabe zdravila Macitentan AccordPharma opravite test nosečnosti, nato pa ga morate med uporabo zdravila Macitentan AccordPharma opravljati redno (enkrat mesečno).

Ni znano, ali macitentan prehaja v materino mleko. Med uporabo zdravila Macitentan AccordPharma ne smete dojit. O tem se pogovorite z zdravnikom.

Plodnost

Če ste moški in jemljete zdravilo Macitentan AccordPharma, vam to zdravilo lahko zmanjša število semenčic. Če imate o tem kakršna koli vprašanja ali pomisleke, se pogovorite z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Macitentan AccordPharma lahko povzroči neželene učinke, kot so glavoboli in hipotenzija (navedeni v poglavju 4), pa tudi zaradi simptomov vašega stanja ste morda manj sposobni voziti ali upravljati strojev.

Zdravilo Macitentan AccordPharma vsebuje laktozo, sojin lecitin in natrij

Zdravilo Macitentan AccordPharma vsebuje sladkor, imenovan laktoza. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo Macitentan AccordPharma vsebuje lecitin, pridobljen iz soje. Če ste alergični na sojo, ne uporabljajte tega zdravila (glejte poglavje 2 "Ne jemljite zdravila Macitentan AccordPharmat").

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Macitentan AccordPharma

Zdravilo Macitentan AccordPharmasme predpisati samo zdravnik z izkušnjami v zdravljenju pljučne arterijske hipertenzije.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Odrasli in otroci, mlajši od 18 let in s telesno maso najmanj 40 kg

Priporočeni odmerek zdravila Macitentan AccordPharma je ena 10 mg tableta enkrat na dan. Tableto zaužijte celo s kozarcem vode in je ne žvečite ali lomite. Zdravilo Macitentan AccordPharma lahko jemljete s hrano ali brez nje. Najbolje je, da tableto vzamete vsak dan ob istem času.

Za otroke s telesno maso manj kot 40 kg je treba uporabiti druga zdravila.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Macitentan AccordPharma, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet, kot vam je bilo naročeno, se lahko pojavi glavobol, siljenje na bruhanje ali bruhanje. Posvetujte se z zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Macitentan AccordPharma

Če ste pozabili vzeti zdravilo Macitentan AccordPharma, ga vzemite takoj, ko se spomnite, in nato s tabletami nadaljujte kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Macitentan AccordPharma

Zdravilo Macitentan AccordPharma je zdravljenje, ki ga boste morali za nadzor vaše PAH jemati ves čas. Zdravila Macitentan AccordPharma ne prenehajte jemati, če se niste tako dogovorili z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Občasni resni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- alergijske reakcije (otekle oči, obraz, ustnice, jezik ali grlo, srbenje in/ali izpuščaj)
- Če opazite katerega od teh znakov, takoj obvestite zdravnika.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- anemija (nizko število rdečih krvnih celic) ali zmanjšanje ravni hemoglobina
- glavobol
- bronhitis (vnetje dihalnih poti)
- nazofaringitis (vnetje žrela in nosnih poti)
- edem (oteklina), zlasti gležnjev in stopal

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- faringitis (vnetje žrela)
- influenza (gripa)
- okužba sečil (okužba mehurja)
- hipotenzija (nizek krvni tlak)
- kongestija nosu (zamašen nos)
- zvišane ravni jetrnih testov
- levkopenija (zmanjšanje števila belih krvnih celic)

- trombocitopenija (zmanjšanje števila trombocitov (krvnih ploščic))
- vročinski oblivi (pordelost kože)
- močnejše ali pogostejše krvavitve iz maternice

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Zgoraj navedeni neželeni učinki se lahko pojavijo tudi pri otrocih. Dodatni neželeni učinki, ki so jih zelo pogosto opazili pri otrocih, so med drugim okužba zgornjih dihal (okužba nosne votline ali žrela oziroma grla) in gastroenteritis (vnetje želodca in črevesja). Pri otrocih so pogosto opazili rinitis (draženje v nosu, izcedek iz nosu ali zamašen nos).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Macitentan AccordPharma

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Macitentan AccordPharma ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, plastenki in pretisnem omotu poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Macitentan AccordPharma

Učinkovina je macitentan. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg macitentana.

- Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza (E460), natrijev karboksimetilškrob, poloksamer-188, povidon K-30 in magnezijev stearat.
- Obloga: polivinilalkohol (E1203), titanov dioksid (E171), smukec (E553b), lecitin [soja] (E322) in ksantanski gumi (E415).

Izgled zdravila Macitentan AccordPharma in vsebina pakiranja

Macitentan AccordPharma 10 mg tablete so bele do belkaste okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete z oznako "NL" na eni strani in brez oznake na drugi.

Zdravilo Macitentan AccordPharma je na voljo v obliki 10-miligramskih filmsko obloženih tablet v prozornih PVC/PE/PVDC pretisnih omotih v škatlah, ki vsebujejo 15 ali 30 filmsko obloženih tablet in 15 x 1 ali 30 x 1 filmsko obloženo tableto v perforiranem pretisnem omotu s posameznimi odmerki.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Accord Healthcare Polska Sp. Z.o.o.
ul. Lutomierska 50,
95-200, Pabianice, Poljska

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.