

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Масипах 10 mg филмирани таблетки
Masipah 10 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20202218
Разрешение №	69981
BG/MA/MP -	25-09-2025
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg мацитентан (macitentan).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа приблизително 39.21 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Бели до почти бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с диаметър приблизително 5,5 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

Масипах, като монотерапия или в комбинация, е показан за дългосрочно лечение на белодробна артериална хипертония (БАХ) при възрастни пациенти с функционален клас (ФК) II до III по СЗО (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

Масипах, като монотерапия или в комбинация, е показан за дългосрочно лечение на белодробна артериална хипертония (БАХ) при педиатрични пациенти на възраст под 18 години с телесно тегло ≥ 40 kg, с функционален клас (ФК) II до III по СЗО (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва и мониторира само от лекар с опит в лечението на БАХ.

Дозировка

Възрастни и педиатрични пациенти на възраст под 18 години с тегло най-малко 40 kg
Препоръчителната доза е 10 mg веднъж на ден. Масипах трябва да се приема всеки ден приблизително по едно и също време.

Трябва да се каже на пациента, че ако пропусне доза Масипах, трябва да я приеме възможно най-скоро и след това да приеме следващата доза в редовно определеното време. На пациента трябва да се каже да не приема две дози едновременно, ако пропусне доза.



Филмираните таблетки от 10 mg се препоръчват само при педиатрични пациенти с тегло най-малко 40 kg. За педиатрични пациенти с тегло под 40 kg се предлагат диспергиращи се таблетки с по-малко количество на активното вещество – 2,5 mg. Моля, направете справка с кратката характеристика на Масипах диспергиращи се таблетки.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага корекция на дозата при пациенти на възраст над 65 години (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните (ФК) данни, не се налага корекция на дозата при пациенти с лека, умерено тежка или тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2). Въпреки това, няма клиничен опит с употреба на мацитентан при пациенти с БАХ с умерено тежка или тежка степен чернодробно увреждане. Лечението с Масипах не трябва да се започва при пациенти с тежка степен чернодробно увреждане или клинично значимо повишение на чернодробните аминотрансферази (повече от 3 пъти над горната граница на нормата ($> 3 \times \text{ULN}$); вж. точки 4.3 и 4.4).

Бъбречно увреждане

Въз основа на ФК данните, не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане. Няма клиничен опит с употреба на мацитентан при пациенти с БАХ с тежка степен бъбречно увреждане. Не е препоръчителна употребата на Масипах при пациенти на диализа (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Дозировката и ефикасността на мацитентан при деца под 2-годишна възраст не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки относно дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Филмираните таблетки не се чупят и трябва да се гълтат цели, с вода. Може да се приемат със или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, соя или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Бременност (вж. точка 4.6).
- Жени с детероден потенциал, които не използват надеждна контрацепция (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Кърмене (вж. точка 4.6).
- Пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (със или без цироза) (вж. точка 4.2).
- Изходни стойности на чернодробните аминотрансферази (аспартат аминотрансфераза (АСАТ) и/или аланин аминотрансфераза (АЛАТ) $> 3 \times \text{ULN}$) (вж. точки 4.2 и 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Съотношението полза/риск на мацитентан не е установено при пациенти с функционален статус клас I по СЗО на белодробна артериална хипертония.



Чернодробна функция

Повишени стойности на чернодробните трансаминази (АСАТ, АЛАТ) са били свързвани с БАХ и с антагонисти на ендотелиновите рецептори (ЕРА). Масипах не трябва да се започва при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане или повишени аминотрансфери ($> 3 \times \text{ULN}$) (вж. точки 4.2 и 4.3) и не се препоръчва при пациенти с умерено тежка степен на чернодробно увреждане. Преди започване на Масипах трябва да се направят изследвания на чернодробните ензими.

Пациентите трябва да се проследяват за признаци на чернодробно увреждане и е препоръчително ежесечно проследяване на АЛАТ и АСАТ. Ако възникнат продължителни, необясними, клинично значими повишения на аминотрансфери, или ако повишенията са придружени с повишение на билирубина $> 2 \times \text{ULN}$, или от клинични симптоми на чернодробно увреждане (напр. жълтеница), лечението с Масипах трябва да се прекрати.

Подновяване на лечението с Масипах може да се обмисли след връщането на нивата на чернодробни ензими до нормалния диапазон при пациенти, които не са имали клинични симптоми на чернодробно увреждане. Препоръчително е получаване на мнение на хепатолог.

Концентрация на хемоглобин

Намаляване на концентрациите на хемоглобин е било свързвано с ендотелинови рецепторни антагонисти (ЕРА), включително с мацитентан (вж. точка 4.8). В плацебо-контролирани проучвания свързаните с мацитентан понижения на концентрацията на хемоглобин не са прогресирали, стабилизиращи са след първите 4-12 седмици лечение и са останали стабилни по време на хронично лечение. При лечение с мацитентан и други ЕРА са съобщавани случаи на анемия, налагащи трансфузия на кръвни клетки. Започване на Масипах не се препоръчва при пациенти с тежка анемия. Препоръчително е концентрациите на хемоглобин да се измерват преди започване на лечение и изследванията да се повтарят по време на лечението според клиничната необходимост.

Белодробна венооклузивна болест

Има съобщения за случаи на белодробен оток при използване на вазодилататори (главно простациклини) при пациенти с белодробна венооклузивна болест. Следователно, ако при прилагане на мацитентан при пациенти с БАХ възникнат симптоми на белодробен оток, трябва да се прецени вероятността за наличие на белодробна венооклузивна болест.

Употреба при жени с детероден потенциал

Лечение с Масипах при жени с детероден потенциал трябва да се започва при потвърдена липса на бременност, дадени указания за контрацепция и използване на надеждна контрацепция (вж. точки 4.3 и 4.6). Жените не трябва да забременяват 1 месец след прекратяване приема на Масипах. Препоръчително е ежесечното извършване на тестове за бременност по време на лечение с Масипах, за да е възможно ранното откриване на бременност.

Съпътстваща употреба със силни индуктори на CYP3A4

В присъствие на силни индуктори на CYP3A4 може да се получи понижена ефикасност на мацитентан. Комбинацията на мацитентан със силни индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, жълт кантарион, карбамазепин и фенитоин) трябва да се избягва (вж. точка 4.5).



Съпътстваща употреба със силни инхибитори на CYP3A4

Необходимо е повишено внимание, когато мацитентан се прилага съпътстващо със силни инхибитори на CYP3A4 (напр. итраконазол, кетоконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон, ритонавир и саквинавир) (вж. точка 4.5).

Съпътстваща употреба с умерени двойни или комбинирани инхибитори на CYP3A4 и CYP2C9

Необходимо е повишено внимание при съпътстващо приложение на мацитентан с умерени двойни инхибитори на CYP3A4 и CYP2C9 (напр. флуконазол и амиодарон) (вж. точка 4.5).

Необходимо е повишено внимание и при съпътстващо приложение на мацитентан както с умерен инхибитор на CYP3A4 (напр. ципрофлоксацин, циклоспорин, дилтиазем, еритромицин, верапамил), така и с умерен инхибитор на CYP2C9 (напр. миконазол, пиперин) (вж. точка 4.5).

Бъбречно увреждане

При пациентите с бъбречно увреждане може да има по-висок риск от хипотония и анемия по време на лечение с мацитентан. По тази причина трябва да се има предвид нуждата от проследяване на кръвното налягане и хемоглобина. Няма клиничен опит с употреба на мацитентан при пациенти с БАХ с тежко бъбречно увреждане. В тази популация той трябва да се прилага с повишено внимание. Няма опит с употреба на мацитентан при пациенти на диализа, по тази причина Масипах не се препоръчва за тази популация (вж. точки 4.2 и 5.2).

Помощни вещества с известно действие

Масипах съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Масипах съдържа соев лецитин. Ако даден пациент има свръхчувствителност към соя, Масипах не трябва да се използва (вж. точка 4.3).

Други помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

In vitro проучвания

Цитохром P450 CYP3A4 е основният ензим, участващ в метаболизма на мацитентан и образуването на активните му метаболити, с незначителен принос на ензимите CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19 (вж. точка 5.2). Мацитентан и активният му метаболит нямат клинично значими инхибиторни или индукторни ефекти върху ензимите на цитохром P450.

Мацигентан и активният му метаболит не са инхибитори на чернодробните или бъбречните транспортери в клинично значими концентрации, включително на транспортните полипептиди на органичните аниони (OATP1B1 и OATP1B3). Мацитентан и активният му метаболит не са субстрати на OATP1B1 и OATP1B3, а навлизат в черния дроб чрез пасивна дифузия.

Мацигентан и активният му метаболит не са инхибитори на чернодробните или бъбречните ефлуксни помпи в клинично значими концентрации, включително на протеина, свързан с мултилекарствена резистентност (P-gp, MDR-1) и транспортерите за екструзия на множество лекарства и токсини (MATE1 и MATE2-K). Мацитентан не е субстрат за P-gp.



В клинично значими концентрации мацитентан и активният му метаболит не взаимодействат с протеини, участващи в транспортирането на чернодробните жлъчни соли, т.е. експортната помпа за жлъчни соли (BSEP) и натрий-зависимия таурохолат котранспортер (NTCP).

In vivo проучвания

Силни индуктори на CYP3A4: Съпътстващото лечение с рифампицин 600 mg на ден, мощен индуктор на CYP3A4, намалява със 79% експозицията на мацитентан в стационарно състояние, но не повлиява експозицията на активния метаболит. Трябва да се има предвид намаляване на ефикасността на мацитентан в присъствието на мощен индуктор на CYP3A4 като рифампицин. Трябва да се избягва комбинирането на мацитентан със силни индуктори на CYP3A4 (вж. точка 4.4).

Кетоконазол

В присъствие на кетоконазол 400 mg веднъж дневно, силен инхибитор на CYP3A4, експозицията на мацитентан се увеличава приблизително 2 пъти. Очакваното повишение е приблизително 3 пъти в присъствие на кетоконазол 200 mg два пъти дневно при използване на физиологично базирано фармакокинетично (PBPK) моделиране. Трябва да се има предвид несигурността на такова моделиране. Експозицията на активния метаболит на мацитентан е намалена с 26%. Необходимо е повишено внимание, когато мацитентан се използва съпътстващо със силни инхибитори на CYP3A4 (вж. точка 4.4).

Флуконазол:

При наличие на флуконазол 400 mg дневно, умерен двоен инхибитор на CYP3A4 и CYP2C9, експозицията на мацитентан може да се повиши приблизително 3,8 пъти въз основа на PBPK моделиране. Не се наблюдава обаче клинично значима промяна на експозицията на активния метаболит на мацитентан. Трябва да се има предвид несигурността на такова моделиране. Необходимо е повишено внимание при съпътстващо приложение на мацитентан с умерени двойни инхибитори на CYP3A4 и CYP2C9 (напр. флуконазол и амиодарон) (вж. точка 4.4).

Необходимо е повишено внимание и при съпътстващо приложение на мацитентан както с умерен инхибитор на CYP3A4 (напр. ципрофлоксацин, циклоспорин, дилтиазем, еритромицин, верапамил), така и с умерен инхибитор на CYP2C9 (напр. миконазол, пиперин) (вж. точка 4.4).

Варфарин

Мацицентан, когато се прилага многократно в доза от 10 mg веднъж дневно, не е показал ефект върху експозицията на S-варфарин (субстрат на CYP2C9) или R-варфарин (субстрат на CYP3A4) след единична доза от 25 mg варфарин. Фармакодинамичният ефект на варфарин върху международно нормализирано съотношение (INR) не се повлиява от мацитентан. Фармакокинетиката на мацитентан и активния му метаболит не се повлияват от варфарин.

Силденафил

В стационарно състояние експозицията на силденафил 20 mg три пъти на ден се повишава с 15% при съпътстващо приложение на мацитентан 10 mg веднъж дневно. Силденафил, субстрат на CYP3A4, не повлиява фармакокинетиката на мацитентан, докато в експозицията на активния метаболит на мацитентан има 15% понижение. Тези промени не се считат за клинично значими. В плацебо-контролирано проучване при пациенти с БАХ са демонстрирани ефикасността и безопасността на мацитентан в комбинация със силденафил.

Циклоспорин А

Съпътстващо лечение с циклоспорин А 100 mg два пъти дневно, комбиниран инхибитор на CYP3A4 и OATP, не променя експозицията в стационарно състояние на мацитентан и активния му метаболит в клинично значима степен.



Хормонални контрацептиви

Мацитентан 10 mg веднъж дневно не влияе върху фармакокинетиката на перорален контрацептив (норетистерон 1 mg и етинилестрадиол 35 µg).

Лекарствени продукти, субстрати на протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP)

Мацитентан 10 mg веднъж дневно не повлиява фармакокинетиката на субстратите на BCRP (риоцигуат 1 mg; розувастатин 10 mg).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Употреба при жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Лечение с Масипах трябва да бъде започвано при жени с детероден потенциал само при потвърдена липса на бременност, дадени указания за контрацепция и използване на надеждна контрацепция (вж. точки 4.3 и 4.4). Жените не трябва да забременяват 1 месец след прекратяване приема на Масипах. Препоръчително е ежемесечното извършване на тестове за бременност по време на лечение с Масипах, за да е възможно ранното откриване на бременност.

Бременност

Липсват данни от употребата на мацитентан при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора все още не е известен. Масипах е противопоказан по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват надеждна контрацепция (вж. точка 4.3).

Кърмене

Не е известно дали мацитентан се екскретира в кърмата. При плъхове мацитентан и метаболитите му се екскретират в млякото по време на лактация (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмачетата. Масипах е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет при мъжете

Наблюдавано е развитие на атрофия на каналчетата на тестисите при мъжки животни след третиране с мацитентан (вж. точка 5.3). Наблюдавано е намаляване на броя на сперматозоидите при пациенти, приемащи ERA. Както другите ERA, мацитентан може да има неблагоприятен ефект върху сперматогенезата при мъже.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Мацитентан повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Възможно е обаче да настъпят нежелани реакции (като главоболие, хипотония), които може да повлияят на способността на пациента да шофира или да работи с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции в проучването SERAPHIN са назална конгестия (13,6%) и главоболие (13,2%, вж. точка 4.4).



Списък на нежеланите реакции в таблична форма

Безопасността на мацитентан е оценявана в дългосрочно плацебо-контролирано проучване при 742 възрастни и пациенти в юношеска възраст със симптоматична БАХ (проучване SERAPHIN). Средната продължителност на лечението е била 103,9 седмици в групата с прием на мацитентан 10 mg, и 85,3 седмици в групата с прием на плацебо. Нежеланите реакции, свързани с мацитентан, получени от това клинично проучване, са представени в табличен вид по-долу. Нежеланите реакции от постмаркетинговия опит също са включени.

Честотата се дефинира по следния начин: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Много чести	Назофарингит
	Много чести	Бронхит
	Чести	Фарингит
	Чести	Грип
	Чести	Инфекция на пикочните пътища
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Анемия, понижаване на хемоглобина ⁵
	Чести	Левкопения ⁶
	Чести	Тромбоцитопения ⁷
Нарушения на имунната система	Нечести	Реакции на свръхчувствителност (напр., ангиоедем, пруритус, обрив) ¹
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
Съдови нарушения	Чести	Хипотония ² , зачервяване
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Назална конгестия ¹
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Повишаване на аминотрансферазите ⁴
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Засилено маточно кървене ⁸
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток, задържане на течности ³

¹ Данните са получени от сборни плацебо-контролирани проучвания.

⁸ Включва ПТ силно менструално кървене, абнормно маточно кървене, интерменструално кървене, маточен/вагинален кръвоизлив, полименорея и нередовна менструация. Честотата се основава на експозицията при жените.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

² Хипотонията се свързва с употребата на ERA, включително мацитентан. В SERAPHIN, дългосрочно двойносляпо проучване при пациенти с БАХ, за хипотония е съобщено съответно при 7,0% и 4,4% от пациентите в групите на мацитентан 10 mg и плацебо. Това съответства на 3,5 събития/100 пациентогодини на мацитентан 10 mg, в сравнение с 2,7 събития/100 пациентогодини на плацебо.

³ Оток/задържане на течности са били свързвани с употребата на ERA, включително мацитентан. В SERAPHIN, дългосрочно двойносляпо проучване при пациенти с БАХ, честотата



на неблагоприятните събития с оток в групите на лечение с мацитентан 10 mg и плацебо са били съответно 21,9% и 20,5%. В двойносляпо проучване при възрастни пациенти с идиопатична белодробна фиброза, честотата на нежелани събития с периферен оток в групите на лечение с мацитентан и плацебо е била съответно 11,8% и 6,8%. В две двойнослепи клинични проучвания при възрастни пациенти с язви по пръстите, свързани със системна склероза, честотата на нежеланите събития с периферен оток е била в диапазона от 13,4% до 16,1% в групите на мацитентан 10 mg и от 6,2% до 4,5% в групите на плацебо.

Лабораторни отклонения

⁴ Чернодробни аминотрансфери

Честотата на повишаване на аминотрансферазите (АЛАТ/АСАТ) $> 3 \times \text{ULN}$ е 3,4% при мацитентан 10 mg и 4,5% при плацебо в SERAPHIN, двойно-сляпо проучване при пациенти с БАХ. Повишения $> 5 \times \text{ULN}$ са възникнали при 2,5% от пациентите на мацитентан 10 mg, спрямо 2% от пациентите на плацебо.

⁵ Хемоглобин

В SERAPHIN, двойно-сляпо проучване при пациенти с БАХ мацитентан 10 mg е свързан със средно понижаване на хемоглобина спрямо плацебо с 1 g/dl. Понижение на концентрацията на хемоглобина от изходно ниво до под 10 g/dl е съобщено при 8,7% от пациентите на лечение с мацитентан 10 mg и при 3,4% от тези на плацебо.

⁶ Бели кръвни клетки

В SERAPHIN, двойно-сляпо проучване при пациенти с БАХ, мацитентан 10 mg е свързан с понижаване на средния брой на левкоцитите от изходно ниво с $0,7 \times 10^9/\text{l}$, спрямо липса на промяна при пациентите с прием на плацебо.

⁷ Тромбоцити

В SERAPHIN, двойно-сляпо проучване при пациенти с БАХ, мацитентан 10 mg е свързан с понижаване на средния брой на тромбоцитите със $17 \times 10^9/\text{l}$, спрямо средно понижаване с $11 \times 10^9/\text{l}$ при пациентите с прием на плацебо.

Дългосрочна безопасност

От 742 пациенти, участвали в основното двойносляпо проучване SERAPHIN, 550 пациенти са включени в дългосрочно открито продължение (ОП) на проучването. (Кохортата в ОП включва 182 пациенти, продължаващи на мацитентан 10 mg, и 368 пациенти, които получават плацебо или мацитентан 3 mg и преминават към мацитентан 10 mg.)

Дългосрочното проследяване на тези 550 пациенти с медиана на експозицията 3,3 години и максимална експозиция 10,9 години показва профил на безопасност, който съответства на описания по-горе по време на двойносляпата фаза на SERAPHIN.

Педиатрична популация (на възраст ≥ 2 години до под 18 години)

Безопасността на мацитентан е оценена в TOMORROW, проучване фаза 3 при педиатрични пациенти с БАХ. Общо 72 пациенти на възраст от ≥ 2 години до под 18 години са рандомизирани и получават Масипах. Средната възраст при включването е 10,5 години (диапазон 2,1 години - 17,9 години). Медианата на продължителността на лечението в рандомизираното проучване е 168,4 седмици (диапазон 12,9 седмици - 312,4 седмици) в рамките на Масипах.



Като цяло, профилът на безопасност при тази педиатрична популация е в съответствие с този, наблюдаван при възрастната популация. Освен нежеланите реакции, представени в таблицата по-горе, се съобщават и следните педиатрични нежелани реакции: инфекция на горните дихателни пътища (31,9%), ринит (8,3%) и гастроентерит (11,1%).

Педиатрична популация (на възраст ≥ 1 месец до под 2 години)

Още 11 пациенти на възраст от ≥ 1 месец до под 2 години са включени за получаване на Масипах без рандомизация, 9 пациенти от откритото рамо на проучването TOMORROW и 2-ма пациенти японци от проучването PАН3001. При включването възрастовият диапазон на пациентите от проучването TOMORROW е от 1,2 години до 1,9 години, а медианата на продължителността на лечението е 37,1 седмици (диапазон 7,0 - 72,9 седмици). При включването в проучването възрастта на двамата пациенти от PАН3001 е 21 месеца и 22 месеца.

Като цяло профилът на безопасност при тази педиатрична популация съответства на този, наблюдаван при възрастната популация и педиатричната популация на възраст от ≥ 2 години до под 18 години, обаче наличните клинични данни за безопасност са много ограничени, за да се направи надеждно заключение за безопасността при педиатричната популация под 2 години.

Безопасността на мацитентан при деца на възраст под 2 години не е установена (вж. точка 4.2).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

Мацигентан е прилаган като единична доза до 600 mg при здрави възрастни участници. Наблюдавани са нежеланите реакции главоболие, гадене и повръщане. В случай на предозиране трябва да се вземат стандартни поддържащи мерки, според необходимостта. Поради високата степен на свързване с протеините на мацитентан, диализата най-вероятно не би била ефективна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихипертензивни средства, антихипертензивни средства за белодробна артериална хипертония. АТС код: C02KX04.

Механизъм на действие

Ендотелин (ЕТ)-1 и неговите рецептори (ЕТ_A и ЕТ_B) медираат редица ефекти като вазоконстрикция, фиброза, пролиферация, хипертрофия и възпаление. При заболявания като БАХ локалната ЕТ система е с възходяща регулация и участва в хипертрофията на съдовете и в органното увреждане.

Мацигентан е перорално активен мощен антагонист на ендотелиновите рецептори, активен както спрямо ЕТ_A рецепторите, така и спрямо ЕТ_B рецепторите и приблизително 10 пъти по-селективен за ЕТ_A, в сравнение с ЕТ_B *in vitro*. Мацигентан показва висок афинитет и продължително заемане на ЕТ рецепторите в човешките белодробни артериални гладкомускулни клетки. Това предотвратява ендотелин-медирана активация на системите на



вторични месинджъри, което води до вазоконстрикция и пролиферация на гладкомускулните клетки.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасност при пациенти с белодробна артериална хипертония

Многоцентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, паралелно-групово, насочвано от събития, проучване фаза 3 за изходите от лечението (AC-055-302/SERAPHIN) е проведено със 742 пациенти със симптоматична БАХ, които са рандомизирани в три групи на лечение (плацебо [N = 250], 3 mg [N = 250] или 10 mg [N = 242] мацитентан веднъж дневно), за оценяване на дългосрочния ефект върху заболяемостта или смъртността.

На изходно ниво по-голямата част от включените пациенти (64%) са лекувани с установена доза на специфична терапия за БАХ, перорални фосфодиестеразни инхибитори (61%) и/или инхалаторни/перорални простаноиди (6%).

Първичната крайна точка е времето до първо възникване на събитие на заболяемост или смъртност до края на двойно-сляпото лечение, дефинирано като смърт, атриална септостомия, белодробна трансплантация, започване на интравенозно (i.v.) или подкожно (s.c.) приложение на простаноиди или друго влошаване на БАХ. Друго влошаване на БАХ се дефинира като наличие и на трите компонента по-долу: трайно намаляване на разстоянието, изминато за 6 минути ходене (6MWD) с най-малко 15% от изходното ниво; влошаване на симптомите на БАХ (влошаване на ФК по СЗО или десностранна сърдечна недостатъчност); и нужда от ново лечение за БАХ. Всички събития са потвърдени от независима комисия за оценка, заслепена за разпределението по групи на лечение.

Всички пациенти са проследявани до края на проучването (end of study, EOS) за жизнен статус. EOS е било деклариран при достигане на предварително определения брой събития за първичната крайна точка. В периода между края на лечението (end of treatment, EOT) и EOS пациентите са могли да получават „открито“ мацитентан 10 mg или алтернативна терапия за БАХ. Общата медиана на продължителността на двойно-сляпото лечение е била 115 седмици (до максимум 188 седмици на мацитентан).

Средната възраст на всички пациенти е била 46 години (възрастов диапазон 12-85 години, включително 20 пациенти под 18, 706 пациенти между 18 и 74 години и 16 пациенти на възраст 75 и повече години), като повечето пациенти са от европейската раса (55%) и от женски пол (77%). Приблизително 52%, 46% и 2% от пациентите са съответно във ФК II, III и IV по СЗО.

Най-честата етиология в популацията на проучването са идиопатична или наследствена БАХ (57%), следвани от БАХ вследствие на болести на съединителната тъкан (31%), БАХ, свързана с коригирано неусложнено вродено сърдечно заболяване (8%), и БАХ, свързана с друга етиология (лекарствени продукти и токсини [3%] и HIV [1%]).

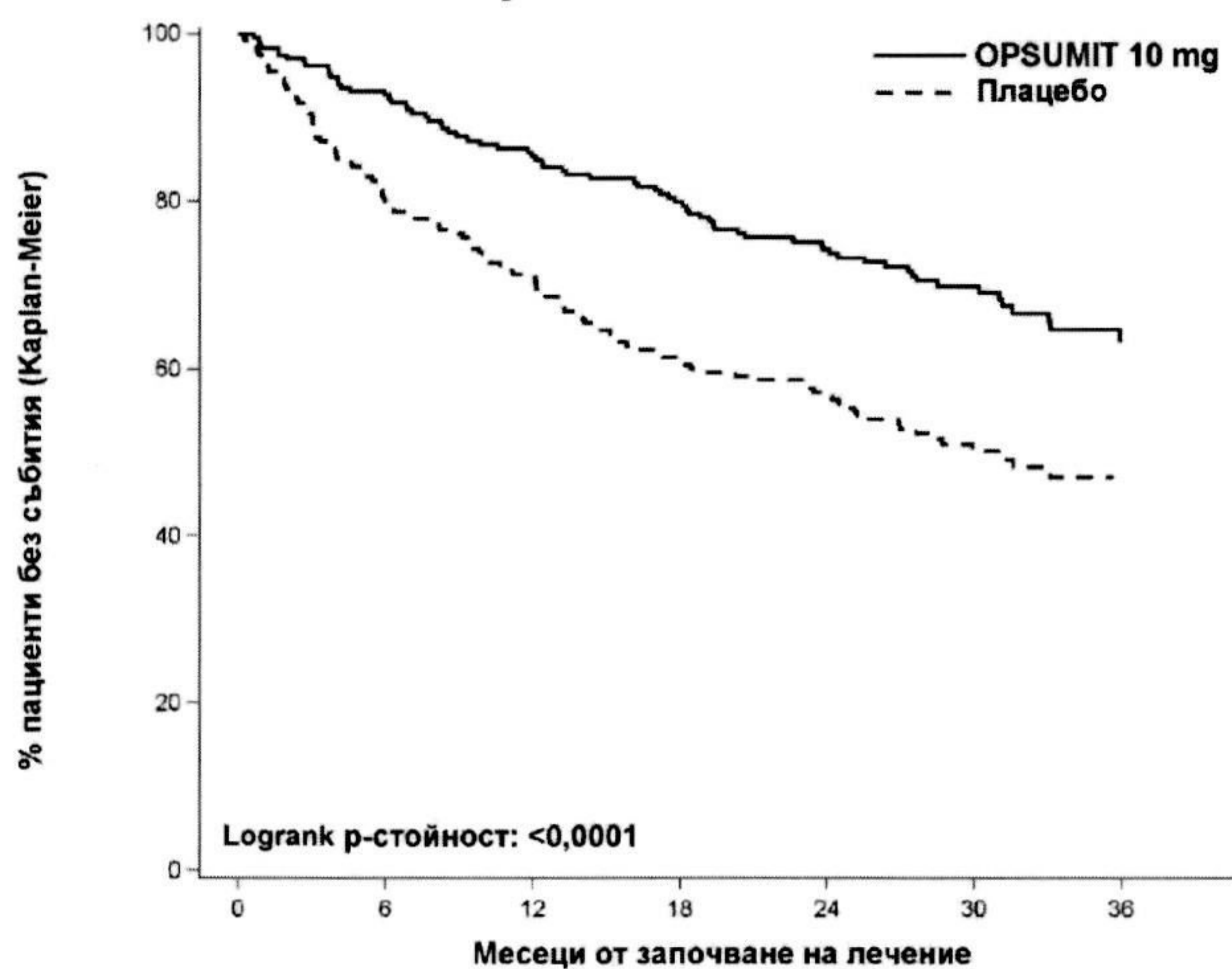
Крайни точки за изходи от лечението

Лечението с мацитентан 10 mg е довело до 45% намаление на риска (коefficient на риск [HR] 0,55; 97,5% ДИ: 0,39 до 0,76; logrank $p < 0,0001$) за съставната крайна точка заболяемост-смъртност до EOT, в сравнение с плацебо [Фигура 1 и Таблица 1]. Ефектът от лечението се установява рано и се поддържа.

Ефикасността на мацитентан 10 mg за първичната крайна точка е подобна за подгрупите по възраст, пол, етнически произход, географски регион, етиология, монотерапия или в комбинация с друга терапия за БАХ и по ФК по СЗО (I/II и III/IV).



Фигура 1 Изчисления по метода на Kaplan-Meier за първото събитие на заболяемост-смъртност в SERAPHIN



Брой в риск							
OPSUMIT 10 mg	242	208	187	171	155	91	41
Плацебо	250	188	160	135	122	64	23



Таблица 1 Обобщение на събитията по отношение на изхода

Крайни точки и статистика	Пациенти със събития		Сравнение на лечението: Мацитентан 10 mg спрямо плацебо			
	Плацебо (N = 250)	Мацитентан 10 mg (N = 242)	Понижен ие на абсолют ния риск	Понижение на относител ния риск (97,5% ДИ)	HR ^a (97,5% ДИ)	Longrank p-стойност
Събитие на заболеваемост -смъртност ⁶	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Смърт ^a n (%)	19 (7,6%)	14 (5,8%)	2%	36% (-42%; 71%)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Влошаване на БАХ n (%)	93 (37,2%)	59 (24,4%)	13%	49% (27%, 65%)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
Започване на i.v./s.c. приложение на простаноиди n (%)	6 (2,4%)	1 (0,4%)	2%			

^a = базиран на модел на Cox за пропорционалност на риска
⁶ = % пациенти със събитие след 36 месеца = 100 × (1 - изчисление по КМ)
^a = смърт по всякаква причина до ЕОТ, независимо от предшестващо влошаване

Броят на смъртните случаи по всякаква причина до EOS при прием на мацитентан 10 mg е 35 спрямо 44 при прием на плацебо (HR 0,77; 97,5% ДИ: 0,46 до 1,28).

Рискът от смърт или хоспитализация във връзка с БАХ до EOT е намален с 50% (HR 0,50; 97,5% ДИ: 0,34 до 0,75; logrank p < 0,0001) при пациенти, получаващи мацитентан 10 mg (50 събития), в сравнение с плацебо (84 събития). След 36 месеца 44,6% от пациентите на плацебо и 29,4% от пациентите на мацитентан 10 mg (абсолютно понижение на риска = 15,2%) са били хоспитализирани по повод БАХ или са починали по причина, свързана с БАХ.

Крайни точки по отношение на симптоматиката

Като вторична крайна точка е оценяван капацитетът за физическо натоварване. Лечението с мацитентан 10 mg към Месец 6 води до плацебо-коригирано средно увеличение на 6MWD от 22 метра (97,5% ДИ: 3 до 41; p = 0,0078). Оценката на 6MWD по функционален клас е показала плацебо-коригирано средно увеличение от изходно ниво до Месец 6 при пациентите с ФК III/IV от 37 метра (97,5% ДИ: 5 до 69) и с ФК I/II от 12 метра (97,5% ДИ: -8 до 33). Постигнатото увеличение на 6MWD с мацитентан е поддържано за цялата продължителност на проучването.

Лечението с мацитентан 10 mg към Месец 6 е довело до със 74% по-висок шанс за подобрене на ФК по СЗО спрямо плацебо (коefficient на риск 1,74; 97,5% ДИ: 1,10 до 2,74; p = 0,0063).

Мацигентан 10 mg е подобрил качеството на живот, оценено по въпросника SF-36.

Крайни точки по отношение на хемодинамиката

Хемодинамичните показатели са оценявани в подгрупа пациенти (плацебо [N = 67] мацитентан 10 mg [N = 57]) след 6 месеца лечение. Пациентите на лечение с мацитентан 10 mg



са постигнали медиана на намаление на белодробното съдово съпротивление с 36,5% (97,5% ДИ: 21,7 до 49,2%) и повишение на сърдечния индекс 0,58 l/min/m² (97,5% ДИ: 0,28 до 0,93 l/min/m²) в сравнение с плацебо.

Дългосрочни данни при БАХ

При дългосрочното проследяване на 242 пациенти, лекувани с мацитентан 10 mg в двойно-сляпата фаза (ДС) на проучването SERAPHIN, 182 от които продължават с мацитентан в откритото продължение (ОП) на проучването (SERAPHIN ОП) (кохорта ДС/ОП), оценките по Kaplan-Meier на преживяемостта след 1, 2, 5, 7 и 9 години са съответно 95%, 89%, 73%, 63% и 53%. Медианата на времето на проследяване е 5,9 години.

Педиатрична популация

Предвид сходството на заболяването при децата и възрастните, ефикасността при педиатричната популация се основава главно на екстраполация въз основа на експозиция, съответстваща на диапазона на ефикасните дози за възрастни, както и на подкрепящите данни за ефикасност и безопасност от проучването TOMORROW фаза 3, описано по-долу.

Проведено е многоцентрово, открито, рандомизирано проучване фаза 3 с открит период на продължение с едно рамо (TOMORROW) за оценка на фармакокинетиката, ефикасността и безопасността на мацитентан при педиатрични пациенти със симптоматична БАХ.

Първичната крайна точка е охарактеризирането на фармакокинетиката (вж. точка 5.2).

Основната вторична комбинирана крайна точка е времето до първата потвърдена от Комисията по клинични събития (Clinical Events Committee, CEC) прогресия на заболяването, настъпила между рандомизацията и посещението в края на основния период (end of the core period, ЕОСР), определена като смърт (по всякаква причина), или атриална септостомия или анастомоза на Potts, регистрация в списъка за белодробна трансплантация, хоспитализация поради влошаване на БАХ или клинично влошаване на БАХ. Клиничното влошаване на БАХ се дефинира като необходимост от или започване на нова специфична за БАХ терапия, интравенозни диуретици или непрекъсната употреба на кислород И най-малко 1 от следните: влошаване на ФК по СЗО, нова поява на синкоп или влошаване на състоянието, нова поява или влошаване на поне 2 симптома на БАХ или нова поява или влошаване на признаци на десностранна сърдечна недостатъчност, които не реагират на перорални диуретици.

Другите вторични крайни точки включват времето до първата потвърдена от CEC хоспитализация поради БАХ, времето до потвърдената от CEC смърт поради БАХ и двете в периода между рандомизацията и КОП, времето до смърт по всякаква причина между рандомизацията и КОП, промяната на ФК по СЗО и данните за N-терминалния прохормон на мозъчния натриуретичен пептид (NT proBNP).

Педиатрична популация (на възраст ≥ 2 години до под 18 години)

Общо 148 пациенти на възраст от ≥ 2 години до <18 години са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават или мацитентан, или стандартни грижи (SoC). SoC включват неспецифично за БАХ лечение и/или до 2 лекарства, специфични за БАХ (включително друг ERA), с изключение на мацитентан и интравенозни/подкожни прогестаноиди. Средната възраст е 9,8 години (диапазон 2,1 години 17,9 години), като 35 (23,6%) са на възраст от ≥2 до <6 години, 61 (41,2%) са на възраст от ≥6 до <12 години и 52 (35,1%) са на възраст от ≥12 до <18 години. По-голямата част от пациентите са от европейската раса (51,4%) и са от женски пол (59,5%). Пациентите са с ФК I по СЗО (25,0%), ФК II (56,1%) или ФК III (18,9%).

Идиопатичната БАХ е най-честата етиология при изследваната популация (48,0%), следвана от вродено сърдечно заболяване (28,4%), БАХ със съставително вродено сърдечно заболяване (17,6%), наследствена БАХ (4,1%) и БАХ, свързана с



заболяване на съединителната тъкан (2,0%). Съпътстващите вродени сърдечни заболявания включват само обикновено малки случайни дефекти като претрикуспидални, посттрикуспидални шънтове, дефект на предсърдната преграда, дефект на камерната преграда, отворен дуктус артериозус, като нито един от тях не се счита за причина за степента на БАХ.

Средната продължителност на лечението в рандомизираното проучване е 183,4 седмици в рамото на мацитентан и 130,6 седмици в рамото на SoC.

По-малко събития по отношение на основната вторична крайна точка - потвърдена от СЕС прогресия на заболяването - са наблюдавани в рамото на мацитентан (21 събития/73 пациенти, 29%) в сравнение с рамото на SoC (24 събития/75 пациенти, 32%), като абсолютното намаление на риска е 3%. Коефициентът на риск е 0,828 (95% ДИ 0,460; 1,492; двустранна стратифицирана p стойност = 0,567). Числената тенденция към полза се дължи главно на клиничното влошаване на БАХ.

Други вторични анализи за ефикасност

И в двете групи се наблюдават еднакъв брой събития на първа потвърдена хоспитализация по повод на БАХ (мацитентан 11 спрямо SoC 11; коригиран $HR=0,912$, 95% ДИ= [0,393; 2,118]). По отношение на времето до потвърдената от СЕС смърт, дължаща се на БАХ, и смъртта по всякаква причина в рамото на мацитентан са наблюдавани общо 7 смъртни случая (6 от които се дължат на БАХ според СЕС) в сравнение с 6 смъртни случая (4 от които се дължат на БАХ според СЕС) в рамото на SoC.

В рамото на мацитентан е отчетен числено по-висок процент пациенти с ФК I или II по СЗО на Седмица 12 в сравнение с рамото на SoC (88,7% в рамото на мацитентан спрямо 81,7% в рамото на SoC) и на Седмица 24 (90,0% в рамото на мацитентан спрямо 82,5% в рамото на SoC).

Има тенденция лечението с мацитентан да намалява процента на NT-proBNP (pmol/l) от изходно ниво на Седмица 12 в сравнение с рамото на SoC (средногеометрично съотношение: 0,72; 95% ДИ: 0,49 до 1,05), но резултатите не са статистически значими (двустранна p стойност 0,086). Тази незначима тенденция е по-слабо изразена на Седмица 24 (средногеометрично съотношение: 0,97; 95% ДИ: 0,66 до 1,43; двустранна p стойност 0,884).

Резултатите за ефикасност при пациенти на възраст от ≥ 2 години до под 18 години са сходни с тези при възрастните пациенти.

Педиатрична популация (на възраст ≥ 1 месец до под 2 години)

Още 11 пациенти на възраст от ≥ 1 месец до под 2 години са включени допълнително за получаване на мацитентан без рандомизация, 9 пациенти от откритото рамо на проучването TOMORROW и 2 пациенти японци от проучването PАН3001. PАН3001 е многоцентрово, открито проучване с едно рамо фаза 3 при педиатрични участници японци (на възраст между ≥ 3 месеца и < 15 години) с БАХ, проведено за оценка на фармакокинетиката и ефикасността на мацитентан.

На изходно ниво 6 пациенти от проучването TOMORROW са на терапия с PDE5i. Възрастовият диапазон на пациентите при включването варира от 1,2 години до 1,9 години. Пациентите са с ФК II (4) или ФК I (5) по СЗО. Най-честата етиология е БАХ, свързана с вродени сърдечни заболявания (5 пациенти), следвана от идиопатична БАХ (4 пациенти). Първоначално прилаганата дневна доза е 2,5 mg мацитентан до навършване на 2-годишна възраст на пациентите. След средно проследяване от 37,3 седмици при нито един от пациентите не е настъпило потвърдено от СЕС събитие на прогресия на заболяването, потвърдена от СЕС хоспитализация поради БАХ, потвърдена от СЕС смърт поради БАХ или смърт по всякаква причина. NT-proBNP е намален с 42,9% ($n=6$) на Седмица 12, с 53,2% ($n=5$) на Седмица 24, с 26,1% ($n=6$) на Седмица 36.



На изходно ниво 1 пациент японец от проучването RAN3001 е на терапия с PDE5i. И двамата пациенти японци са от мъжки пол, а възрастта им при включването в проучването е 21 месеца и 22 месеца. И двамата пациенти са с ФК I и II, а водещата етиология е постоперативна БАХ. На Седмица 24 се наблюдава намаляване на изходните нива на NT proBNP на 3,894 pmol/l и 16,402 pmol/l.

В тази възрастова група не се установява съответствие на експозицията с тази при възрастните пациенти (вж. точки 4.2 и 5.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на мацитентан и активния му метаболит са документирани основно при здрави възрастни доброволци. Експозицията на мацитентан при пациенти с БАХ е приблизително 1,2 пъти по-голяма, отколкото при здрави лица. Експозицията на активния метаболит при пациенти, който е приблизително 5 пъти по-малко мощен от мацитентан, е приблизително 1,3 пъти по-голяма, отколкото при здрави лица. Фармакокинетиката на мацитентан при пациенти с БАХ не се повлиява от тежестта на заболяването.

След многократно приложение фармакокинетиката на мацитентан е пропорционална на дозата до 30 mg, включително.

Абсорбция

Максимални плазмени концентрации на мацитентан се постигат около 8-9 часа след приложение на филмираните и диспергиращите се таблетки. След това плазмените концентрации на мацитентан и активния му метаболит постепенно намаляват, съответно с елиминационен полуживот от приблизително 16 часа и 48 часа.

При здрави лица експозицията на мацитентан и активния му метаболит не се променя в присъствие на храна и следователно мацитентан може да се приема със или без храна.

Разпределение

Мацицентан и активният му метаболит се свързват в голяма степен с плазмените протеини (> 99%), главно с албумин, и в по-малка степен с алфа1-киселия гликопротеин. Мацицентан и активният му метаболит АСТ-132577 имат добро разпределение в тъканите, както се вижда от обема на разпределение (V_{ss}/F), който е приблизително 50 l и 40 l съответно за мацитентан и АСТ-132577.

Биотрансформация

Мацицентан има четири основни метаболитни пътища. Оксидативното депропилиране на сулфамида води до получаване на фармакологично активен метаболит. Реакцията зависи от системата на цитохром P450, основно CYP3A4 (приблизително 99%) с малък принос от CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19. Активният метаболит циркулира в човешката плазма и може да допринесе за фармакологичния ефект. Други метаболитни пътища водят до получаване на продукти без фармакологична активност. За тези пътища CYP2C9 играе съществена роля с незначителен принос на CYP2C8, CYP2C19 и CYP3A4.

Елиминиране

Мацицентан се екскретира само след екстензивен метаболизъм. Основният път на екскреция е чрез урината, отговарящ за около 50% от дозата.



Сравнение между филмираните таблетки и диспергиращите се таблетки

Установена е биеквивалентност на 10 mg мацитентан между филмираната таблетка и 4 x 2,5 mg диспергиращи се таблетки в проучване при 28 здрави участници.

Специални популации

Няма клинично значим ефект на възрастта, пола или етническия произход върху фармакокинетиката на мацитентан и активния му метаболит.

Бъбречно увреждане

Експозицията на мацитентан и активния му метаболит се увеличава съответно 1,3- и 1,6-кратно при възрастни пациенти с тежко бъбречно увреждане. Това увеличение не се приема за клинично значимо (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане

Експозицията на мацитентан се намалява съответно с 21%, 34% и 6%, а на активния метаболит – с 20%, 25% и 25% при възрастни участници с лека, умерена или тежка степен на чернодробно увреждане. Това намаление не се приема за клинично значимо (вж. точки 4.2 и 4.4).

Педиатрична популация (на възраст ≥ 1 месец до под 18 години)

Фармакокинетиката на мацитентан и неговия активен метаболит апроцитентан е охарактеризирана при 47 педиатрични пациенти на възраст ≥ 2 години и при 11 пациенти на възраст от ≥ 1 месец до под 2 години.

Схемите на прилагане на мацитентан, базирани на теглото, водят до наблюдавани/симулирани експозиции при педиатричните пациенти на възраст от 2 години до под 18 години, които са сравними с експозициите, наблюдавани при възрастните пациенти с БАХ и здрави участници, които са получавали 10 mg веднъж дневно.

Експозиции на мацитентан, сравними с тези на възрастните пациенти с БАХ, получаващи 10 mg веднъж дневно, не се постигат във възрастовата група от ≥ 1 месец до под 2 години (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

При кучета мацитентан намалява кръвното налягане при експозиции, подобни на терапевтичните експозиции при хора. Задебеляване на интимата на коронарните артерии е наблюдавано при експозиция, 17 пъти по-висока от тази при хора, след 4 до 39 седмици третиране. Поради видовоспецифичната чувствителност и границата за безопасност е прието, че тази находка няма значение за хора.

Наблюдавани са повишено тегло на черния дроб и хепатоцелуларна хипертрофия при мишки, плъхове и кучета след третиране с мацитентан. Тези промени са били в голяма степен обратими и се считат за адаптация на черния дроб към повишените метаболитни изисквания, която не е неблагоприятна.

Мацицентан индуцира минимална до лека хиперплазия на лигавиците и възпалителна инфилтрация в субмукозата на носната кухина при всички дози в проучването за канцерогенност при мишки. В 3-месечното проучване за токсичност при мишки или в проучванията при плъхове и кучета не са забелязани находки по отношение на носната кухина.

Мацицентан не е генотоксичен при стандартен набор от *in vitro* и *in vivo* тестове. Мацицентан не е фототоксичен *in vivo* след единична доза при експозиции до 24-пъти по-висока експозицията при хора.



Проучвания за канцерогенност с продължителност 2 години не са показали канцерогенен потенциал при експозиции 18 пъти и 116 пъти по-високи от експозицията при хора, съответно при плъхове и мишки.

Дилатация на каналчетата на тестисите е наблюдавана в проучвания за хронична токсичност при мъжки плъхове и кучета с граници на безопасност съответно 11,6 и 5,8. Дилатацията на каналчетата на тестисите е напълно обратима. След 2 години третиране при плъхове е наблюдавана атрофия на каналчетата на тестисите при експозиция 4 пъти по-голяма от експозицията при хора. Хипосперматогенеза е наблюдавана в доживотното проучване за канцерогенност при плъхове и в проучванията за токсичност при многократно прилагане при кучета при експозиции, осигуряващи граници на безопасност 9,7 при плъхове и 23 при кучета. Границите за безопасност за фертилитета са били 18 за мъжки и 44 за женски плъхове. При мишки след до 2-годишно третиране не са открити находки от страна на тестисите.

Мацитентан е тератогенен при зайци и плъхове във всички тествани дози. И при двата вида животни е имало сърдечносъдови аномалии и такива на срастването на мандибуларната дъга.

Прилагането на мацитентан при женски плъхове в късните етапи на бременността и през периода на лактация при експозиции на майката, 5 пъти по-високи от експозицията при хора, е довело до намалена преживяемост на малките и нарушение на репродуктивните способности на потомството, което е имало експозиция на мацитентан по време на късния интраутеринен живот и чрез млякото в периода на лактация.

Лечението на ювенилни плъхове от постнатален Ден 4 до Ден 114 са причинили понижено наддаване на телесно тегло, водещо до вторични ефекти върху развитието (леко забавяне на десцензуса на тестисите, обратимо намаление на дължината на дългите кости, удължен еструс). При експозиции 7 пъти по-високи от експозицията при хора са наблюдавани леко повишена пре- и постимплантационна загуба на плода, намален среден брой малки и намалено тегло на тестисите и епидидима. При експозиции 3,8 пъти по-високи от експозицията при хора са отбелязани тестикуларна тубулна атрофия и минимални ефекти върху репродуктивните показатели и морфологията на сперматозоидите.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза рН101 (Е460i)

Кросповидон CL-F

Повидон К-30

Магнезиев стеарат (Е572)

Полисорбат 80 (Е433)

Кросповидон CL

Филмово покритие

Поливинилов алкохол (Е1203)

Титанов диоксид (Е171)

Талк (Е553b)

Натриев лаурил сулфат

GMCC Type 1/Глицеролови естери на мастни киселини

6.2 Несъвместимости

Неприложимо



6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бели, непрозрачни блистери от PVC/PE/PVdC/алуминиево фолио, в картонени кутии, съдържащи 14 или 28 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НОБЕЛ ФАРМА ЕООД
бул. „България № 109
гр. София 1404, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07/2025

