

لیراتان[®] ماسیتنتان

قرص خوراکی

پیش از شروع مصرف این دارو، محتوای
دفترچه راهنما را به دقت مطالعه کنید.

پیش از شروع مصرف لیراتان® محتوای دفترچه راهنما را به دقت مطالعه کنید. این دفترچه راهنما دربرگیرنده پاسخ شایع‌ترین سوالات در مورد داروی لیراتان® است. در صورتی که پاسخ تمامی سوالات شما در این دفترچه راهنما نیامده است، می‌توانید با پزشک یا داروساز خود تماس بگیرید. این دارو برای بیماری فعلی شما تجویز شده است؛ لذا از مصرف آن در موارد مشابه یا توصیه آن به دیگران خودداری نمایید. اطلاعات این دفترچه راهنما در تاریخی که در آخرین صفحه آمده‌است، به روز رسانی شده و ممکن است در برگیرنده آخرین اطلاعات علمی در مورد داروی شما نباشد. برای اطلاع از آخرین داده‌های علمی در مورد داروی خود با پزشک یا داروساز مشورت کنید. همچنین برای دسترسی به آخرین ویرایش این بروشور می‌توانید به وب سایت شرکت داروسازی نانوالوند به آدرس www.nanoalvand.com، بخش آموزش به بیمار مراجعه فرمایید.



لیراتان® چیست و حاوی چه ترکیباتی است؟

نام اختصاصی داروی شما لیراتان® و نام ژنریک آن ماسیتنتان است. لیراتان® دارویی است که باعث کاهش فشار خون در ریه شده و از این طریق موجب افزایش کارایی قلب در پمپاژ خون به ریه خواهد شد.

این دارو به شکل قرص خوراکی است که در دوز ۱۰ میلی‌گرم در بسته‌بندی ۲۸ عددی شامل ۴ بلیستر ۷ عددی عرضه می‌گردد.

در ساخت این فرآورده از ماسیتنتان به عنوان ماده موثره و از لاکتوز مونوهیدرات، میکرو کریستالین سلولز، سدیم استارچ گلیکولات، منیزیم استئارات، پایدون، پلی‌سوربات ۸۰، پلی‌وینیل الکل، تیتانیوم دی‌اکساید، تالک، لسیتین سویا و صمغ زانتان به عنوان مواد جانبی استفاده شده است.



لیراتان® در چه مواردی تجویز می‌شود؟

لیراتان® در درمان پرفشاری خون در شریان ریوی در بزرگسالان مورد مصرف دارد.

این دارو ممکن است به تنهایی و یا به صورت همزمان با داروهای دیگر تجویز گردد. پرفشاری شریان خون ریوی بیماری است که در آن فشار خون در عروقی که خون را از قلب به ریه می‌رسانند افزایش پیدا کرده که سبب تنگ‌تر شدن این عروق شده و بنابراین قلب باید برای پمپاژ خون در این عروق بیشتر کار کند. این مورد سبب بروز احساس خستگی، سرگیجه و تنگی نفس در بیماران مبتلا می‌شود. لیراتان® همچنین ممکن است در مواردی که در این دفترچه راهنما به آن اشاره نشده است نیز کاربرد داشته باشد.



چه افرادی نباید لیراتان® را دریافت کنند؟

داروی لیراتان® در موارد زیر نباید مصرف شود:

- اگر در گذشته سابقه واکنش حساسیتی به ماسیتنتان یا سایر مواد جانبی این دارو مانند سویا یا لاکتوز داشته‌اید. در ابتدای بروشور لیست کاملی از مواد جانبی لیراتان® آورده شده است.
- خانم‌های باردار و خانم‌هایی که در سنین باروری قرار داشته و از روش‌های

پیشگیری از بارداری استفاده نمی‌کنند.

- همزمان با شیردهی

- بیماران مبتلا به نارسایی حاد کبدی (همراه یا بدون ابتلا به سیروز کبدی)

- بیمارانی که سطح آنزیم‌های کبدی ALT و AST آنها بسیار بالاتر از حد نرمال است.

قبل از دریافت داروی لیراتان® چه مواردی را حتما باید به پزشک خود اطلاع دهید؟



- اگر سابقه حساسیت به ماسیتنتان و یا هر کدام از اجزاء سازنده‌ی دارو را داشته‌اید؛

- اگر سابقه حساسیت به دارو، مواد غذایی، رنگ و یا هر ماده دیگری دارید و همچنین علامتی از حساسیت را که تا به حال تجربه کرده‌اید مانند: خارش، کهیر، تحریک پوستی، تنگی نفس، خس‌خس سینه، سرفه، تورم صورت، لب‌ها

و یا گلو و هر علامت دیگری؛

- اگر باردار هستید و یا قصد بارداری دارید و یا در دوران شیردهی هستید؛

- اگر سابقه ابتلا به بیماری‌های کبد، کلیه و قلب را دارید؛

- اگر سابقه ابتلا به کم‌خونی (آنمی) دارید؛

- اگر سابقه افت فشار خون دارید؛

- اگر در حال مصرف هر دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، داروهای بدون نسخه، مکمل‌های

گیاهی یا ویتامین‌ها هستید علی‌الخصوص اگر در حال مصرف داروهای بیماری‌ایدهز هستید؛

- اگر اخیراً آزمایش خون برای شما انجام شده است نتایج آزمایش را حتما در

اختیار پزشک معالج خود قرار دهید؛



ایمنی مصرف لیراتان® در دوران بارداری و شیردهی چگونه است؟

لیراتان® در دوران بارداری نباید مصرف شود. این دارو می‌تواند باعث آسیب جدی

به جنین شود. خانم‌هایی که در سنین باروری قرار دارند باید پیش از شروع مصرف و به صورت ماهیانه در طول درمان خود و یک ماه بعد از خاتمه مصرف دارو جهت حصول اطمینان از عدم بارداری، تست بارداری انجام دهند. پزشک با توجه به سیکل قاعدگی شما زمان انجام تست بارداری را تعیین خواهد کرد.

خانم‌هایی که در سن باروری قرار دارند در طول درمان با لیراتان® و تا یک ماه پس از خاتمه مصرف دارو، باید از روش‌های مطمئن جلوگیری از بارداری استفاده نمایند. در مورد روش‌های مطمئن پیشگیری از بارداری با پزشک خود مشورت نمایید.

آقایان مصرف‌کننده لیراتان® نیز جهت جلوگیری از بارداری شریک جنسی خود، در طول درمان و تا یک ماه پس از خاتمه مصرف دارو باید از روش‌های پیشگیری از بارداری استفاده نمایند.

در صورتی که در طول درمان خود رابطه جنسی بدون استفاده از روش‌های پیشگیری از بارداری داشتید، حتماً پزشک خود را مطلع نمایید.

لیراتان® می‌تواند بر توانایی باروری آقایان اثرگذار باشد. در صورت وجود دغدغه در این مورد با پزشک خود مشورت کنید.

امکان ترشح داروی لیراتان® در شیر مادر و یا احتمال آسیب به کودک شیرخوار شناخته شده نیست. لذا مصرف این دارو در دوران شیردهی نباید صورت گیرد.

نپا آیا لیراتان® با سایر داروها تداخل دارد؟

در صورتی که اکنون در حال مصرف هر نوع دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین‌ها هستید و یا حتی اخیراً دارویی

مصرف کرده‌اید، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید. زیرا لیراتان® با برخی از داروها تداخل داشته و مصرف همزمان آن با این داروها می‌تواند موجب کاهش اثربخشی و یا تشدید عوارض جانبی شود.

از مصرف برخی از داروها همزمان با لیراتان® باید اجتناب شود. اگر تحت درمان با این داروها هستید، ممکن است پزشک میزان داروی مصرفی شما را تغییر داده و یا داروهای جایگزین دیگری برای شما تجویز کند. برخی از این داروها شامل:

- داروهای درمان عفونت مانند ریفامپین و کلاریترومایسین؛

تداخلات مطرح شده شامل تمامی تداخلات دارویی لیراتان® نیست، لذا در خصوص تمامی داروهای مصرفی خود با پزشک معالج مشورت کنید.



قرص لیراتان® چگونه تجویز می‌شود؟

- قرص لیراتان® را دقیقاً طبق دستور پزشک مورد استفاده قرار دهید. پزشک در مورد تعداد و زمان مصرف قرص اطلاعات کامل را در اختیار شما قرار می‌دهد.

- برخی از داروهای درمان صرع و تشنج مانند فنی‌توئین و کاربامازپین؛
- داروهای گیاهی حاوی گیاه هایپریکوم پرفوراتوم که در درمان اختلالات اضطراب و افسردگی استفاده می‌شوند؛
- داروی نفازودون که در درمان افسردگی مصرف دارد؛
- داروهای مصرفی در ایدز مانند ریتوناویر؛
- داروهای درمان عفونت‌های قارچی مانند وریکونازول، کتوکونازول (به جز شامپو) و ایتراکونازول؛

- جهت دورانداختن قرص‌های استفاده نشده به صورت ایمن، با پزشک یا داروساز خود مشورت نمایید.

چنان‌چه در ارتباط با نحوه مصرف لیراتان® سوال دیگری در ذهن دارید، با پزشک، داروساز یا سایر اعضای کادر درمان مشورت کنید.

- قرص لیراتان® را می‌توانید قبل و یا بعد از غذا مصرف کنید.

- قرص را همراه با یک لیوان آب به صورت کامل بلعیده و از جویدن، شکستن و یا خرد کردن آن اجتناب کنید.

- بهتر است قرص لیراتان® را در زمان مشخصی از روز به صورت ثابت مصرف نمایید.

- از قطع ناگهانی دارو در طول درمان خود اجتناب کنید و تنها با دستور پزشک نحوه‌ی مصرف داروی خود را تغییر دهید.

دوز لیراتان® ، فواصل تجویز و طول دوره درمان چقدر است؟



قرص لیراتان® به صورت معمول به صورت روزی یک عدد قرص ۱۰ میلی گرم تجویز می گردد. مدت زمان مصرف دارو با توجه به شرایط هر بیمار و نتایج آزمایشات دوره‌ای آن توسط پزشک تعیین می گردد.

در صورت مصرف بیش از حد لیراتان® چه باید کرد؟



چنانچه لیراتان® را بیشتر از دوز درمانی تعیین شده مورد استفاده قرار دادید، بلافاصله به پزشک خود اطلاع داده و یا به مراکز اورژانس مراجعه نمایید. از علائم مصرف بیشتر این دارو می توان به حالت تهوع، استفراغ و سردرد اشاره کرد.



در صورت فراموشی مصرف یک دوز لیراتان® چه اقدامی باید انجام دهید؟

- در صورت فراموشی مصرف یک دوز، داروی فراموش شده را به محض به یاد آوردن استفاده کرده و دوز بعدی را طبق روال تجویز دارو ادامه دهید.
- در صورت نزدیکی زمان استفاده دوز فراموش شده به نوبت بعدی مصرف، داروی فراموش شده را مصرف نکنید و دوز بعدی را طبق روال تجویز ادامه دهید.
- از مصرف همزمان داروی فراموش شده و داروی نوبت بعدی خودداری کنید. دارو

را بیشتر از میزان تجویز شده توسط پزشک، مورد استفاده قرار ندهید.

- در صورت فراموش کردن بیش از یک دوز از لیراتان®، برای نحوه‌ی ادامه‌ی مصرف دارویتان با پزشک خود مشورت نمایید.



طی مصرف لیراتان® چه موارد احتیاطی را باید همواره به خاطر داشته باشید؟

- در طول مصرف دارو و تا حداقل یک ماه بعد از اتمام مصرف دارو حتما از روش‌های مطمئن جلوگیری از بارداری استفاده نمایید. در طول مصرف لیراتان® به دلیل احتمال بروز آسیب جدی به جنین باید حتما از بروز بارداری جلوگیری شود.

- در طول مصرف لیراتان® به دلیل مشخص نبودن ترشح دارو در شیر مادر، شیردهی نباید صورت گیرد.

- در طول درمان با لیراتان® پزشک شما آزمایش‌هایی را به صورت دوره‌ای تجویز خواهد کرد. آزمایش‌ها شامل تست خون برای اندازه‌گیری میزان سلول‌های خونی شما و عملکرد کبدی‌تان است.

- قبل از شروع مصرف هر دارویی در مورد مصرف آن به صورت همزمان با لیراتان® با

- پزشک خود مشورت نمایید و از مصرف خودسرانه هر داروی جدیدی خودداری کنید.
- در صورتی که به هر دلیلی داروی خود را مصرف نکردید، پزشک خود را مطلع سازید.
- لیراتان® می‌تواند موجب بروز عوارضی مانند سردرد یا افت فشار خون شود، لذا تا حصول اطمینان از عدم اثرگذاری دارو بر تمرکز و دقت خود، از رانندگی و کار کردن با ماشین‌هایی که نیاز به دقت و تمرکز دارند بپرهیزید.
- والدین دخترانی که قبل از رسیدن به بلوغ شروع به مصرف داروی لیراتان®

نموده‌اند، می‌بایست نسبت به بروز علائم بلوغ در دختران خود دقیق بوده و پزشک معالج را مطلع سازند. فرزند شما به دنبال مصرف داروی لیراتان® ممکن است پیش از آغاز قاعدگی به بلوغ برسد.

- لیراتان® می‌تواند باعث افزایش آنزیم‌های کبدی، سمیت کبدی و نارسایی کبد شود. پزشک شما جهت پایش وضعیت عملکرد کبدی شما قبل از آغاز درمان و در طول درمان، آزمایش‌های خون تجویز خواهد کرد. در صورت مشاهده هر نشانه‌ای از آسیب کبدی شامل درد در ناحیه سمت راست و بالای شکم، تهوع،

استفراغ، بی‌اشتهایی، تب، خارش، تیرگی ادرار و یا زردی پوست و چشم‌ها
پزشک خود را مطلع سازید.

- بدون مشورت با پزشک خود هیچ داروی دیگری را مصرف نکنید و همیشه فهرستی
از تمام داروهای مصرفی خود اعم از نسخه‌ای یا بدون نسخه و یا فرآورده‌های گیاهی
و ویتامین‌ها را همراه خود داشته و به پزشک معالج خود ارائه دهید.



نکته بروز چه علائمی را باید فوراً به پزشک اطلاع دهید؟

- در صورت بروز هرگونه علائم حساسیتی شامل تحریک پوستی، کهیر، خارش،
قرمزی، پوست‌پوست شدن همراه یا بدون تب، تورم دهان، صورت،
لب‌ها، زبان و یا گلو، خس‌خس سینه، احساس تنگی در قفسه‌ی سینه و گلو،
سختی در تنفس و صحبت کردن و یا خشونت غیرعادی صدا؛

- احساس درد یا سوزش هنگام تخلیه ادرار؛

- علائم مشکلات جدید ریوی شامل: بی‌قراری، تعریق، رنگ‌پریدگی پوست، تنگی شدید نفس، خس‌خس سینه، نفس‌نفس‌زدن، سرفه همراه با ترشحات کف مانند، درد قفسه سینه، تپش قلب سریع و یا غیرعادی؛
- افت فشار خون؛
- در صورت مشاهده هرگونه عارضه‌ای که به مرور زمان بهتر نشده و یا بدتر شود، فوراً با پزشک خود تماس بگیرید.

- تورم، افزایش وزن ناگهانی؛
- در صورت بروز علائم آسیب کبدی مانند تهوع، درد قسمت بالای شکم، خارش، احساس خستگی، از دست دادن اشتها، تیرگی ادرار، مدفوع کم‌رنگ، زردی پوست و چشم‌ها؛
- در صورت بروز هرگونه مشکل کلیوی؛
- در صورت بروز علائم کم‌خونی مانند خستگی، ضعف، تپش قلب، سرگیجه و رنگ‌پریدگی؛



لیراتان® ممکن است چه اثرات نامطلوبی داشته باشد؟

مانند تمامی داروهای دیگر، لیراتان® نیز می‌تواند موجب بروز عوارض ناخواسته‌ای شود. قابل ذکر است که این عوارض در همه افراد مصرف‌کننده بروز نخواهد کرد. عوارضی که در اینجا نام برده می‌شوند، همه عوارض احتمالی لیراتان® را شامل نمی‌شوند. جهت کسب اطلاعات بیشتر در این زمینه از پزشک یا داروساز خود کمک بگیرید.



آیا می‌دانید منظور از عوارض بسیار شایع چیست؟

عارضه‌ای بسیار شایع است که در بیش از ۱۰٪ افراد مصرف‌کننده دارو اتفاق بیافتد یا به عبارتی از هر ۱۰ نفر حداقل یک نفر این عارضه را تجربه کنند.



آیا می‌دانید منظور از عوارض شایع چیست؟

عارضه‌ای شایع است که در ۱-۱۰٪ افراد مصرف‌کننده دارو اتفاق بیافتد.



آیا می‌دانید منظور از عوارض نادر چیست؟

عارضه‌ای نادر است که در کمتر از ۱٪ افراد مصرف‌کننده دارو اتفاق بیافتد.

عوارض بسیار شایع لیراتان® عبارتند از:

- کاهش گلبول‌های قرمز خون، کاهش هموگلوبین

- عفونت مجاری تنفسی فوقانی

- سردرد

- التهاب مجاری تنفسی

- التهاب گلو و بینی

- اِدم، به خصوص در ناحیه قوزک پا و کف پا

عوارض شایع لیراتان® عبارتند از:

- التهاب گلو

- آنفولانزا

- سرفه همراه با خلط، عفونت ویروسی مجاری تنفسی، فارنژیت، سینوزیت، التهاب بینی و آبریزش بینی

- عفونت مجاری ادراری

- افت فشار خون

- گرفتگی بینی

- افزایش آنزیم‌های کبدی، سنگ کیسه صفرا

- کاهش گلبول‌های سفید خون

- کاهش هموگلوبین، کاهش هماتوکریت

- کاهش پلاکت‌های خون

- گر گرفتگی، تب

- میگرد

- اسهال، درد در ناحیه بالای شکم، سندرم روده تحریک پذیر، هموروئید، التهاب و عفونت دستگاه گوارش

- خونریزی غیرطبیعی واژن

- افزایش خونریزی در زمان قاعدگی، کیست تخمدان

- اگزما، خارش پوست، زخم‌های پوستی، کهیر

- دردهای ماهیچه‌ای، دردهای مفصلی، گرفتگی ماهیچه‌ای و درد غضروف‌ها

- کاهش پتاسیم خون، افزایش اوره خون

- بی‌خوابی، افسردگی

- ژنیکوماستی

- ورم ملتحمه

عوارض نادر لیراتان® عبارتند از:

واکنش‌های حساسیتی، کاهش باروری در مردان، آنژیوادم، سمیت کبدی، نارسایی کبد، راش، ادم ریوی، احتقان بینی



لیراتان® را در چه شرایطی باید نگهداری کرد؟

لیراتان® را در دمای کمتر از ۳۰ درجه سانتی‌گراد و دور از نور و رطوبت نگهداری نمایید. دارو را دور از دید و دسترس کودکان نگهداری نمایید.

لیراتان® نباید بعد از موعد تاریخ انقضا که بر روی آن درج شده است مصرف شود.



نکات کلی که ضمن مصرف لیراتان® باید همواره به یاد داشته باشید:

- در صورتی که علائم و مشکلات مربوط به بیماریتان بهبود نیافت و یا بدتر شد، با پزشک خود تماس بگیرید.
- داروهای خود را با دیگران سهیم نشوید و نیز از مصرف داروهای افراد دیگر خودداری کنید.

- از مصرف لیراتان® در شرایطی به جز موارد تجویز شده توسط پزشک خودداری کنید.
- تمام داروهای خود از جمله لیراتان® را به دور از دید و دسترس کودکان و نیز حیوانات خانگی قرار دهید.
- روش صحیح دور انداختن داروهای بلااستفاده را از پزشک یا داروساز خود بیاموزید.
- قبل از شروع مصرف هر داروی جدیدی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین‌ها، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید.

- چنانچه در مورد لیراتان® سوالی در ذهن دارید که در این دفترچه به آن پاسخی داده نشده است، با پزشک، داروساز و یا سایر اعضای کادر درمان تماس بگیرید.

تاریخ آخرین بازنگری:

اکتبر ۲۰۱۸ برابر با مهر ماه ۱۳۹۷



ساخت شرکت نانوفناوران دارویی الوند
کرج-ایران

ایران، البرز، کرج، شهرک صنعتی سیمین دشت، خیابان هفتم غربی

تلفن: ۰۲۶-۳۶۶۷۱۱۸۷ فاکس: ۰۲۶-۳۶۶۷۱۱۸۷

پست الکترونیکی: info@nanoalvand.com وب سایت: www.nanoalvand.com

پاسخگوی ۲۴ ساعته مرکز حمایت از بیمار: ۰۲۱-۴۲۵۹۳

Lyratan[®]

Macitentan

Tablets

Read all of this leaflet carefully
for complete instruction

WARNING: EMBRYO-FETAL TOXICITY

- Do not administer MACITENTAN to a pregnant female because it may cause fetal harm.
- Females of reproductive potential: Exclude pregnancy before the start of treatment, monthly during treatment, and 1 month after stopping treatment. Prevent pregnancy during treatment and for one month after stopping treatment by using acceptable methods of contraception.

1. INDICATIONS AND USAGE

1.1. Pulmonary Arterial Hypertension

MACITENTAN is an endothelin receptor antagonist (ERA) indicated for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH, WHO Group I) to delay disease progression. Disease progression included: death, initiation of intravenous (IV) or subcutaneous

prostanoids, or clinical worsening of PAH (decreased 6-minute walk distance, worsened PAH symptoms and need for additional PAH treatment). MACITENTAN also reduced hospitalization for PAH.

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1. Recommended Dosage

The recommended dosage of MACITENTAN is 10 mg once

daily for oral administration. Doses higher than 10 mg once daily have not been studied in patients with PAH and are not recommended.

2.2. Pregnancy Testing in Females of Reproductive Potential

Initiate treatment with MACITENTAN in females of reproductive potential only after a negative pregnancy test. Obtain monthly

pregnancy test during treatment.

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

10 mg film-coated tablets

4. CONTRAINDICATIONS

– Hypersensitivity to the active substance, soya or to any of the excipients.

- Pregnancy
- Women of childbearing potential who are not using reliable contraception.
- Breastfeeding
- Patients with severe hepatic impairment (with or without cirrhosis).
- Baseline values of hepatic aminotransferases (aspartate

aminotransferases (AST) and/or alanine aminotransferases (ALT) > 3 × ULN).

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1. Embryo-fetal Toxicity

MACITENTAN may cause fetal harm when administered during pregnancy and is contraindicated for use in females who

are pregnant. In females of reproductive potential, exclude pregnancy prior to initiation of therapy, ensure use of acceptable contraceptive methods and obtain monthly pregnancy tests.

5.2. Hepatotoxicity

ERAs have caused elevations of aminotransferases, hepatotoxicity, and liver failure. Advise patients to report symptoms suggesting

hepatic injury (nausea, vomiting, right upper quadrant pain, fatigue, anorexia, jaundice, dark urine, fever, or itching). If clinically relevant aminotransferase elevations occur, or if elevations are accompanied by an increase in bilirubin $>2 \times$ ULN, or by clinical symptoms of hepatotoxicity, discontinue MACITENTAN. Consider re-initiation of MACITENTAN when hepatic enzyme levels normalize in patients who have not experienced clinical symptoms

of hepatotoxicity.

5.3. Fluid Retention

Peripheral edema and fluid retention are known clinical consequences of PAH and known effects of ERAs. Patients with underlying left ventricular dysfunction may be at particular risk for developing significant fluid retention after initiation of ERA

treatment.

Monitor for signs of fluid retention after MACITENTAN initiation. If clinically significant fluid retention develops, evaluate the patient to determine the cause, such as MACITENTAN or underlying heart failure, and the possible need to discontinue MACITENTAN.

5.4. Hemoglobin Decrease

Decreases in hemoglobin concentration and hematocrit have occurred following administration of other ERAs and were observed in clinical studies with MACITENTAN. These decreases occurred early and stabilized thereafter. Decreases in hemoglobin seldom require transfusion. Initiation of MACITENTAN is not recommended in patients with severe

anemia. Measure hemoglobin prior to initiation of treatment and repeat during treatment as clinically indicated.

5.5. Pulmonary Edema with Pulmonary Veno-occlusive Disease (PVOD)

Should signs of pulmonary edema occur, consider the possibility of associated PVOD. If confirmed, discontinue MACITENTAN.

5.6. Decreased Sperm Counts

Other ERAs have caused adverse effects on spermatogenesis. Counsel men about potential effects on fertility.

5.7. Renal impairment

Patients with renal impairment may run a higher risk of experiencing hypotension and anemia during treatment

with MACITENTAN. Therefore, monitoring of blood pressure and hemoglobin should be considered. There is no clinical experience with the use of MACITENTAN in PAH patients with severe renal impairment. Caution is recommended in this population. There is no experience with the use of MACITENTAN in patients undergoing dialysis, therefore MACITENTAN is not recommended in this population.

5.8. Concomitant use with strong CYP3A4 inducers

In the presence of strong CYP3A4 inducers reduced efficacy of MACITENTAN could occur. The combination of MACITENTAN with strong CYP3A4 inducers (e.g., rifampicin, St. John's wort, carbamazepine, and phenytoin) should be avoided.

5.9. Concomitant use with strong CYP3A4 inhibitors

Caution should be exercised when MACITENTAN is administered concomitantly with strong CYP3A4 inhibitors (e.g., itraconazole, ketoconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, nefazodone, ritonavir, and saquinavir).

5.10. Excipients

MACITENTAN contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

MACITENTAN contains soya bean lecithin. If a patient is hypersensitive to soya, MACITENTAN must not be used.

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially “sodium-free”.

5.11. Use in elderly

There is limited clinical experience with MACITENTAN in patients over the age of 75 years, therefore MACITENTAN should be used with caution in this population.

6. ADVERSE REACTIONS

>%10:

Respiratory: Upper respiratory tract infection (15.3%), nasopharyngitis (14%), bronchitis (11.6%)

Hematologic: Anemia (13.2%)

Cardiovascular: Peripheral edema (18.2%)

Nervous system: Headache (13.6%)

%1 to %10:

Respiratory: Viral respiratory tract infection, pharyngitis, sinusitis, rhinitis, lower respiratory tract infection, tracheitis, tonsillitis, rhinorrhea, productive cough, bronchial hyper reactivity

Hematologic: Thrombocytopenia, hemoglobin decreased,

hematocrit decreased

Cardiovascular: Hypotension, flushing

Nervous system: Migraine

Gastrointestinal: Diarrhea, upper abdominal pain, gastroenteritis, abdominal pain, irritable bowel syndrome, hemorrhoids, viral gastroenteritis

Genitourinary: Urinary tract infection, metrorrhagia, menorrhagia, ovarian cyst

Dermatologic: Skin ulcer, pruritus, eczema, urticaria

Musculoskeletal: Arthralgia, myalgia, systemic sclerosis, costochondritis

Hepatic: Cholelithiasis, elevated aminotransferases

Metabolic: Hypokalemia, blood urea increased

Psychiatric: Insomnia, depression

Immunologic: Influenza

Ocular: Conjunctivitis

Other: Pyrexia, gynecomastia

Postmarketing reports or frequency not reported:

Pulmonary edema, Nasal congestion, Decrease in mean leukocyte count, decrease in mean platelet count, Adverse effects on spermatogenesis affecting male fertility, Angioedema, rash, Hepatotoxicity, liver failure

7. DRUG INTERACTIONS

7.1. Strong CYP3A4 Inducers

Strong inducers of CYP3A4 such as rifampin significantly reduce MACITENTAN exposure. Concomitant use of MACITENTAN with strong CYP3A4 inducers should be avoided.

7.2. Strong CYP3A4 Inhibitors

Concomitant use of strong CYP3A4 inhibitors like ketoconazole approximately double MACITENTAN exposure. Many HIV drugs like ritonavir are strong inhibitors of CYP3A4. Avoid concomitant use of MACITENTAN with strong CYP3A4 inhibitors. Use other PAH treatment options when strong CYP3A4 inhibitors are needed as part of HIV treatment.

8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1. Pregnancy

Pregnancy Category: X

MACITENTAN may cause fetal harm when administered to a pregnant woman and is contraindicated during pregnancy. macitentan was teratogenic in rabbits and rats at all doses tested.

A no-effect dose was not established in either species. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, advise the patient of the potential hazard to a fetus.

Animal Data

In both rabbits and rats, there were cardiovascular and mandibular arch fusion abnormalities. Administration of macitentan to female rats from late pregnancy through lactation caused reduced pup survival and impairment of the male fertility of the offspring at all dose levels tested.

8.2. Nursing Mothers

It is not known whether masitentan is present in human milk. macitentan and its metabolites were present in the milk of lactating rats. Because many drugs are present in human milk and because of the potential for serious adverse reactions from macitentan in nursing infants, nursing mothers should discontinue nursing or discontinue MACITENTAN.

8.3. Pediatric Use

The safety and efficacy of MACITENTAN in children have not been established.

8.4. Geriatric use

There is limited clinical experience with macitentan in patients over the age of 75 years, therefore MACITENTAN should be used

with caution in this population

8.5. Females and Males of Reproductive Potential

Females

Pregnancy Testing: Female patients of reproductive potential must have a negative pregnancy test prior to starting treatment with MACITENTAN and monthly pregnancy tests during

treatment with MACITENTAN. Advise patients to contact their health care provider if they become pregnant or suspect they may be pregnant. Perform a pregnancy test if pregnancy is suspected for any reason. For positive pregnancy tests, counsel patients on the potential risk to the fetus.

Contraception: Female patients of reproductive potential must use acceptable methods of contraception during treatment with

MACITENTAN and for 1 month after treatment with MACITENTAN. Patients may choose one highly effective form of contraception (intrauterine devices (IUD), contraceptive implants or tubal sterilization) or a combination of methods (hormone method with a barrier method or two barrier methods). If a partner's vasectomy is the chosen method of contraception, a hormone or barrier method must be used along with this method. Counsel

patients on pregnancy planning and prevention, including emergency contraception, or designate counseling by another healthcare provider trained in contraceptive counseling.

Males

Testicular effects: Like other endothelin receptor antagonists, MACITENTAN may have an adverse effect on spermatogenesis.

9. OVERDOSAGE

MACITENTAN has been administered as a single dose of up to and including 600 mg to healthy subjects (60 times the approved dosage). Adverse reactions of headache, nausea and vomiting were observed. In the event of an overdose, standard supportive measures should be taken, as required. Dialysis is unlikely to be effective because macitentan is highly protein-bound.

10. DESCRIPTION

MACITENTAN is an endothelin receptor antagonist.

LYRATAN® is available as a 10 mg film-coated tablet for once daily oral administration. The tablets include the MACITENTAN as the active ingredient and the following inactive ingredients: lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polysorbate 80, povidone, and sodium starch glycolate. The tablets

are film-coated with a coating material containing polyvinyl alcohol, soya lecithin, talc, titanium dioxide, and xanthan gum

11. CLINICAL PHARMACOLOGY

11.1. Mechanism of Action

Endothelin (ET)-1 and its receptors (ETA and ETB) mediate a

variety of deleterious effects, such as vasoconstriction, fibrosis, proliferation, hypertrophy, and inflammation. In disease conditions such as PAH, the local ET system is upregulated and is involved in vascular hypertrophy and in organ damage. Macitentan is an endothelin receptor antagonist that prevents the binding of ET-1 to both ETA and ETB receptors. Macitentan displays high affinity and sustained occupancy of the ET

receptors in human pulmonary arterial smooth muscle cells. One of the metabolites of macitentan is also pharmacologically active at the ET receptors and is estimated to be about 20% as potent as the parent drug in vitro.

11.2. Pharmacokinetics

MACITENTAN is administered orally. macitentan and its active

metabolite are highly bound to plasma proteins (99%), mainly albumin and, to a lesser extent, alpha-1-acid glycoprotein. The volume of distribution of macitentan is 50 L and 40 L for the active metabolite. macitentan is metabolized primarily by CYP3A4, with a minor contribution by CYP2C19. In patients with pulmonary arterial hypertension, the systemic exposure of the active metabolite is 3-times the exposure of macitentan and contributes

about 40% of the total pharmacologic activity. Approximately 50% of radioactive drug is eliminated via urine and 24% is recovered from feces. The apparent half-lives of macitentan and its active metabolite are approximately 16 hours and 48 hours, respectively.

12. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

12.1. How supplied

LYRATAN® is available as film-coated tablets containing 10 mg macitentan

LYRATAN® is available as follow:

7 tablets of 10 mg LYRATAN® are in a blister and 4 blisters are

packaged in one box with a leaflet.

12.2. Storage Conditions:

Store below 30 °C and keep away from light and moisture.

12.3. Handling and Disposal:

Care should be exercised in the handling of MACITENTAN. Any unused product should be disposed of in accordance with local

requirements. Several guidelines on the subject have been published. References for some of these guidelines are as below:

- NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No.

2004-165.

- OSHA Technical Manual TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999.
- American Society of Health-System Pharmacists. (2006) ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. Am J Health Syst

Pharm. 2006; 63:1172-1193

Disclaimer: This leaflet was last approved in October 2018. This content should not be considered complete and may not include all the information needed to use MACITENTAN safely and effectively.

To access the latest revision of this prescribing information, please visit our website: www.nanoalvand.com

Last revision: October 2018



Manufacturing Authorization Holder &
Manufacturing Site: Nanoalvand Co.
Karaj-Alborz-Iran

W. 7 St., Simin Dasht Industrial Area, Karaj, Alborz, Iran

TEL: +9826-36671187

Fax: +9826-36671187

E-mail: info@nanoalvand.com

URL: www.nanoalvand.com