

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Opsumit 10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg macitentanu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje približne 37 mg laktózy (ako monohydrát) a približne 0,06 mg sójového lecitínu (E322).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

5,5 mm okrúhle bikonvexné biele až sivobiele filmom obalené tablety na jednej strane s vytlačenou "10".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Opsumit, ako monoterapia alebo v kombinácii, je indikovaný na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) dospelým pacientom s triedou II až III podľa WHO funkčnej klasifikácie.

Účinnosť bola potvrdená u pacientov s PAH vrátane pacientov s idiopatickou a dedičnou PAH, PAH spojenou s poruchami spojivového tkaniva a PAH v súvislosti s korigovanou jednoduchou vrodenou srdcovou chybou (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a monitorovať iba lekár so skúsenosťami s liečbou PAH.

Dávkovanie

Opsumit sa užíva perorálne v dávke 10 mg jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla. Filmom obalené tablety sa nedelia, prehltajú sa celé a zapíjajú sa vodou.

Opsumit sa má užívať každý deň približne v rovnakom čase. Ak pacient zabudne užiť dávku Opsumitu, má byť informovaný o tom, aby ju užil čím skôr a nasledujúcu dávku má užiť vo zvyčajnom čase. Pacient sa má upozorniť, aby neužíval dve dávky v rovnakom čase, ak dávka bola vynechaná.

Staršie osoby

U pacientov starších ako 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Klinické skúsenosti u pacientov starších ako 75 rokov sú obmedzené. Preto v tejto populácii sa má Opsumit užívať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

Na základe farmakokinetických údajov nie je potrebná úprava dávky u pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2). Avšak nie sú klinické skúsenosti s užívaním macitentanu u pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene. Opsumit nesmú začať užívať pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene alebo s klinicky signifikantne zvýšenou hladinou pečeňových aminotransferáz (vyššia ako 3--násobok hornej hranice normy ($> 3 \times \text{ULN}$)) (pozri časti 4.3 a 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Na základe farmakokinetických údajov u pacientov s poruchou obličiek nie je potrebná úprava dávky. Nie sú klinické skúsenosti s používaním macitentanu u pacientov s PAH a so závažnou poruchou obličiek. Užívanie Opsumitu u dialyzovaných pacientov sa neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť macitentanu u detí neboli doteraz stanovené.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Gravidita (pozri časť 4.6).
- Ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú spoľahlivé metódy antikoncepcie (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Dojčenie (pozri časť 4.6).
- Pacienti s vážnou poruchou pečene (s alebo bez cirhózy) (pozri časť 4.2).
- Počiatočné hodnoty pečeňových aminotransferáz (aspartátaminotransferázy (AST) a/alebo alanínaminotransferázy (ALT) $> 3 \times \text{ULN}$) (pozri časti 4.2 a 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pomer prínos/riziko macitentanu sa nestanovil u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou triedy I podľa WHO funkčnej klasifikácie.

Funkcia pečene

Zvýšené hladiny pečeňových aminotransferáz (AST, ALT) sa spájali s PAH a s antagonistami endotelínových receptorov (ERA). Opsumit sa nemá začať podávať u pacientov so závažnou poruchou pečene alebo so zvýšenými hladinami pečeňových aminotransferáz ($> 3 \times \text{ULN}$) (pozri časti 4.2 a 4.3) a neodporúča sa u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Pred začiatkom liečby Opsumitom sa majú vykonať testy pečeňových enzýmov.

Pacienti sa majú monitorovať na prejavy porúch pečene a odporúča sa mesačne sledovať hladiny ALT a AST. Ak sa zaznamená trvalé, nevysvetliteľné, klinicky významné zvýšenie hladín aminotransferáz alebo je zvýšenie sprevádzané zvýšením hladiny bilirubínu $> 2 \times \text{ULN}$ alebo klinickými symptómami poruchy pečene (napr. žltacka), liečba Opsumitom sa má prerušiť.

Opätovné začatie liečby Opsumitom možno zvážiť, ak sa hladiny pečeňových enzýmov vrátia k norme u pacientov, u ktorých sa nezaznamenali klinické symptómy poruchy funkcie pečene. Odporúča sa konzultácia hepatológa.

Hladina hemoglobínu

Tak ako u iných ERA liečba macitentanom sa spájala s poklesom koncentrácie hemoglobínu (pozri časť 4.8). V placebom kontrolovaných klinických štúdiách pokles koncentrácie hemoglobínu súvisiaci s macitentanom nebol progresívny, stabilizoval sa po 4-12 týždňoch liečby a ostal stabilný počas dlhodobej liečby. Pri macitentanom a iných ERA boli zaznamenané prípady anémie, ktoré si vyžadovali transfúziu krvných buniek. Odporúča sa merať hladiny hemoglobínu pred začiatkom liečby a počas liečby opakovať vyšetrenia v klinicky indikovaných intervaloch.

Pľúcna venookluzívna choroba

Boli hlásené prípady pľúcneho edému u vazodilatancií (najmä prostacyklínov), ak sa používali u pacientov s pľúcnou venookluzívnou chorobou. Preto, ak sa pri liečbe pacientov s PAH macitentanom vyskytne pľúcny edém, má sa zvážiť možnosť pľúcnej venookluzívnej choroby.

Používanie u žien vo fertilnom veku

Liečbu Opsumitom u žien vo fertilnom veku možno začať len v prípade, ak bolo potvrdené, že žena nie je tehotná, boli jej poskytnuté potrebné informácie o antikoncepcii a používa spoľahlivý spôsob antikoncepcie (pozri časti 4.3 a 4.6). Ženy nesmú otehotnieť 1 mesiac po ukončení liečby Opsumitom. Na skoré zistenie gravidity sa počas liečby Opsumitom odporúčajú mesačné testy gravidity.

Súčasnú užívanie silných induktorov CYP3A4

Za prítomnosti silných induktorov CYP3A4 sa môže vyskytnúť znížená účinnosť macitentanu. Treba sa vyhnúť kombinácii macitentanu so silnými induktormi enzýmu CYP3A4 (napr. rifampicín, ľubovník bodkovaný, karbamazepín a fenytoín) (pozri časť 4.5).

Súčasnú užívanie silných inhibítorov CYP3A4

Pozornosť sa má venovať, keď sa macitentan podáva súbežne so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, klaritromycín, telitromycín, nefazodón, ritonavir a sachinavir) (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie obličiek

Počas liečby macitentanom môžu mať pacienti s poškodenou funkciou obličiek vyššie riziko hypotenzie a anémie. Preto sa má zvážiť monitorovanie tlaku krvi a hemoglobínu. Nie sú žiadne klinické skúsenosti s používaním macitentanu u pacientov s PAH so závažnou poruchou obličiek. Opatrnosť sa odporúča pri tejto skupine pacientov. Nie sú žiadne skúsenosti s používaním macitentanu u dialyzovaných pacientov, preto sa Opsumit v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Staršie osoby

S užívaním macitentanu u pacientov starších ako 75 rokov sú obmedzené skúsenosti, preto sa má Opsumit v tejto populácii užívať s opatrnosťou (pozri časť 4.2).

Pomocné látky

Tablety Opsumitu obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorbcie nesmú užívať tento liek.

Tablety Opsumitu obsahujú lecitín získaný zo sóje. Ak sú pacienti alergickí na sóju, Opsumit nesmú užívať (pozri časť 4.3).

4.5 Liekové a iné interakcie

In vitro štúdie

Izoenzýmy cytochrómu P450 CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19 sa podieľajú na metabolizme macitentanu a tvorbe jeho metabolitov (pozri časť 5.2). Macitentan a jeho aktívny metabolit nemajú klinicky významný efekt na inhibičnú a indukčnú aktivitu cytochrómu P450.

Macitentan a jeho aktívny metabolit nie sú v klinicky významnej koncentrácii inhibítormi pečenej alebo obličkových transportérov spätného vychytávania vrátane organických aniónových transportných polypeptidov (OATP1B1 a OATP1B3). Macitentan a jeho aktívne metabolity nie sú významnými substrátmi OATP1B1 a OATP1B3, avšak pasívnou difúziou prestupujú do pečene.

Macitentan a jeho aktívny metabolit nie sú v klinicky významných koncentráciách inhibítormi pečenej a obličkových efluxných púmp vrátane multirezistentných proteínov (P-gp, MDR-1) a multirezistentných extrúzných transportérov (MATE1 a MATE2-K). Macitentan inhibuje proteín rezistencie rakoviny prsníka (BCRP) v klinicky relevantných intestinálnych koncentráciách. Macitentan nie je substrátom P-gp/MDR-1.

V klinicky významných koncentráciách macitentan a jeho aktívny metabolit neinteragujú s proteínmi aktívnymi v transporte pečenej žlčových solí, napr. exportná pumpa pečenej žlčových solí (BSEP) a sodíkovo závislý taurocholát kotransportný polypeptid (NTCP).

In vivo štúdie

Interakčné štúdie boli vykonané len u dospelých.

Warfarín: Macitentan podávaný v opakovaných dávkach po 10 mg jedenkrát denne nemal žiadny vplyv na expozíciu S-warfarínu (CYP2C9 substrát) alebo R-warfarínu (CYP3A4 substrát) po jednorazovom podaní 25 mg warfarínu. Farmakodynamický účinok warfarínu na International Normalized Ratio - INR nebol macitentanom ovplyvnený. Farmakokinetika macitentanu a jeho aktívneho metabolitu nebola warfarínom ovplyvnená.

Sildenafil: V rovnovážnej koncentrácii sa expozícia sildenafilu 20 mg trikrát denne zvýšila o 15 % počas súčasného podávania macitentanu v dávke 10 mg jedenkrát denne. Sildenafil, substrát CYP3A4, neovplyvnil farmakokinetiku macitentanu, kým bolo zaznamenané 15 % zníženie expozície aktívnemu metabolitu macitentanu. Tieto zmeny sa nepovažujú za klinicky významné. V placebom kontrolovanej klinickej štúdiu u pacientov s PAH sa preukázala účinnosť a bezpečnosť macitentanu v kombinácii so sildenafilom.

Ketokonazol: V prítomnosti silného inhibítora CYP3A4 ketokonazolu 400 mg jedenkrát denne stúpla expozícia macitentanu na približne 2-násobok. Predpokladaný nárast bol približne 3-násobný v prítomnosti ketokonazolu 200 mg dvakrát denne pri použití fyziologického farmakokinetického modelovania (PBPK). Treba zohľadniť nepresnosti takéhoto modelovania. Expozícia aktívnemu metabolitu macitentanu klesla o približne 26%. Treba postupovať opatrne, keď sa macitentan súčasne podáva so silnými inhibítormi CYP3A4 (pozri časť 4.4).

Cyclosporín A: Súčasná liečba s cyklosporínom A 100 mg dvakrát denne v kombinácii s inhibítormi CYP3A4 a OATP neovplyvnila v klinicky významnom rozsahu rovnovážnu expozíciu macitentanu a jeho aktívnemu metabolitu.

Silné induktory CYP3A4: Súčasná liečba rifampicínom 600 mg denne, silným induktorom CYP3A4, znížila rovnovážnu expozíciu macitentanu o 79 %, ale neovplyvnila expozíciu aktívnemu metabolitu. Treba zvážiť zníženú účinnosť macitentanu za prítomnosti silného induktora CYP3A4 ako je rifampicín. Je potrebné sa vyhnúť kombinácii macitentanu so silnými induktormi CYP3A4 (pozri časť 4.4).

Hormonálna antikoncepcia: Macitentan v dávke 10 mg jedenkrát denne nemal vplyv na farmakokinetiku perorálnej antikoncepcie (noretisterón 1 mg a etinylestradiol 35 µg).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o používaní macitentanu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí je stále neznáme. Opsumit je kontraindikovaný počas tehotenstva a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú spoľahlivú antikoncepciu (pozri časť 4.3).

Použitie u žien vo fertilnom veku

Liečba Opsumitom u žien vo fertilnom veku sa má začať len, ak bolo potvrdené, že žena nie je tehotná, bolo jej poskytnuté vhodné poradenstvo o antikoncepcii a používa spoľahlivú antikoncepciu (pozri časti 4.3 a 4.4). Ženy nesmú otehotnieť 1 mesiac po ukončení liečby Opsumitom. Počas liečby Opsumitom sa odporúča vykonávať tehotenské testy v mesačných intervaloch, aby sa zabezpečilo skoré zistenie tehotenstva.

Dojčenie

Nie je známe, či sa macitentan vylučuje do ľudského materského mlieka. U potkanov sa macitentan a jeho metabolity vylučujú do mlieka počas laktácie (pozri časť 5.3). Riziko pre dojčené dieťa nie je možné vylúčiť. Opsumit je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Fertilita mužov

Po liečbe macitentanom sa pozoroval rozvoj testikulárnej tubulárnej atrofie u samcov zvierat (pozri časť 5.3). Význam tohto zistenia u ľudí nie je známy, ale nemožno vylúčiť poškodenie spermatogenézy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Macitentan môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri zvažovaní schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje je potrebné brať do úvahy klinický stav pacienta a profil nežiaducich účinkov macitentanu (ako je bolesť hlavy, hypotenzia).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky sú nazofaryngitída (14,0 %), bolesť hlavy (13,6 %) a anémia (13,2 %, pozri časť 4.4). Väčšina nežiaducich účinkov je miernej až strednej intenzity.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Bezpečnosť macitentanu bola hodnotená v dlhodobých, placebom kontrolovaných štúdiách u 742 pacientov so symptomatickou PAH. Priemerná dĺžka liečby bola 103,9 týždňa v skupine s dávkou 10 mg macitentanu a 85,3 týždňa v placebovej skupine. Nežiaduce účinky súvisiace s macitentanom získané z tejto klinickej štúdie sú uvedené v tabuľke nižšie.

Frekvencia je definovaná ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Nazofaryngitída
	Veľmi časté	Bronchitída
-	Časté	Faryngitída
	Časté	Chrípka
	Časté	Infekcia močových ciest
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Anémia
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Hypersenzitívne reakcie (napr. angioedém, svrbenie a vyrážka)*
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
Poruchy ciev	Časté	Hypotenzia**
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Upchatý nos*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Edém, zadržiavanie tekutín***

* Údaje získané zo súhrnných placebom kontrolovaných štúdií.

Popis vybraných nežiaducich účinkov

** Hypotenzia súvisela s používaním ERA. V dlhodobej dvojito zaslepenej štúdií u pacientov s PAH bola hypotenzia hlásená u 7,0 % pacientov liečených 10 mg macitentanu a 4,4 % pacientov s placebom. Toto korešponduje s 3,5 udalosťami/100 pacientorokov v skupine pacientov liečených 10 mg macitentanu v porovnaní 2,7 udalosťami/100 pacientorokov v skupine s placebom.

*** Edém/zadržiavanie tekutín súviselo s používaním ERA. V dlhodobej dvojito zaslepenej štúdií u pacientov s PAH bola incidencia edému v skupinách pacientov liečených macitentanom 10 mg 21,9 % a v skupine s placebom a 20,5 %. V dvojito zaslepenej štúdií u pacientov s idiopatickou pľúcnou fibrózou bol výskyt periférneho edému v skupine pacientov liečených macitentanom 11,8 % a v skupine s placebo 6,8 %. V dvoch dvojito zaslepených klinických štúdiách u pacientov so systémovou sklerózou s vredovou chorobou prstov bol výskyt periférneho edému v rozmedzí od 13,4 % do 16,1 % v skupine pacientov liečených macitentanom 10 mg a od 6,2 % do 4,5 % v skupine s placebom.

Laboratórne odchýlky

Pečeňové aminotransferázy

V dvojito zaslepenej štúdií u pacientov s PAH bola incidencia zvýšenia hladín aminotransferáz (ALT/AST) $> 3 \times \text{ULN}$ 3,4 % v skupine s macitentanom 10 mg a 4,5 % v skupine s placebom. Zvýšenie $> 5 \times \text{ULN}$ sa vyskytlo u 2,5 % pacientov na macitentanom 10 mg oproti 2 % pacientov v skupine s placebom.

Hemoglobín

V dvojito zaslepanej štúdií u pacientov s PAH bol macitentan 10 mg spájaný s priemerným poklesom hemoglobínu 1 g/dl oproti placebo. Pokles koncentrácie hemoglobínu oproti východiskovým hodnotám na hodnotu pod 10 g/dl bol hlásený u 8,7 % pacientov liečených macitentanom 10 mg a 3,4 % pacientov v skupine s placebo.

Leukocyty

V dvojito zaslepanej štúdií u pacientov s PAH sa macitentan 10 mg spájal s poklesom priemerného počtu leukocytov $0,7 \times 10^9/l$ oproti východiskovým hodnotám v porovnaní so žiadnou zmenou u pacientov s placebo.

Trombocyty

V dvojito zaslepanej štúdií u pacientov s PAH sa macitentan 10 mg spájal s priemerným poklesom počtu trombocytov $17 \times 10^9/l$ v porovnaní s priemerným poklesom $11 \times 10^9/l$ v skupine liečenej placebo.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť macitentanu u detí neboli doteraz stanovené.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Zdravým jedincom sa macitentan podával ako jednorazová dávka až do 600 mg. Pozorovali sa nežiaduce účinky ako bolesť hlavy, nevoľnosť a vracanie. V prípade predávkovania musia byť podľa potreby vykonané štandardné podporné opatrenia. Kvôli vysokému stupňu väzby macitentanu na bielkoviny nie je pravdepodobné, že by dialýza bola účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné antihypertenzíva, ATC kód: C02KX04.

Mechanizmus účinku

Endotelín (ET)-1 a jeho receptory (ET_A a ET_B) sprostredkujú viacero účinkov, ako je vazokonstrikcia, fibróza, proliferácia, hypertrofia a zápal. Pri chorobách ako je PAH dochádza k zvýšeniu aktivity lokálneho ET systému a podieľa sa na cievnej hypertrofii a orgánovom poškodení.

Macitentan je perorálne aktívny silný antagonist endotelínových receptorov, aktívny na oboch typoch receptorov ET_A a ET_B a in vitro je približne 100-krát selektívnejší na ET_A v porovnaní s ET_B receptormi. Macitentan sa vyznačuje vysokou afinitou a dlhodobou väzbou na ET receptory v ľudských bunkách hladkých svalov pľúcnych artérií. Toto zabráni endotelínom sprostredkovanej aktivácii systému druhých poslov, ktorá vedie k vazokonstrikcii a proliferácii buniek hladkých svalov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou

Multicentrická, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná paralelná štúdia fázy 3 zameraná na sledovanie príhod a výsledky (AC-055-302/SERAPHIN) bola vykonaná u 742 pacientov so symptomatickou PAH, ktorí boli randomizovaní do 3 liečebných skupín (placebo [N = 250], 3 mg [N = 250] alebo 10 mg [N = 242] macitentanu jedenkrát denne) s cieľom určiť dlhodobý účinok na morbiditu a mortalitu.

Na začiatku bola väčšina zaradených pacientov (64 %) liečená stabilnou dávkou terapie špecifickej pre PAH, buď perorálnymi inhibítormi fosfodiesterázy (61 %) a/alebo inhalačnými/orálnymi prostanoidmi (6 %).

Primárnym cieľovým ukazovateľom bol čas do prvého výskytu udalosti morbidita alebo mortality až do konca dvojito zaslepenej liečby definovanej ako smrť alebo atriálna septostómia, transplantácia pľúc alebo zavedenie intravenózne (i.v.) alebo subkutánnej (s.c.) terapie prostanoidmi alebo iné zhoršenie PAH. Iné zhoršenie PAH bolo definované ako prítomnosť všetkých troch nasledujúcich zložiek: trvalý pokles v 6 minútovom teste chôdze (6MWD) minimálne o 15 % voči východiskovej hodnote, zhoršenie symptómov PAH (zhoršenie funkčnej triedy WHO alebo pravostranné zlyhávanie srdca) a potreba novej liečby PAH. Všetky príhody boli potvrdené nezávislou komisiou posudzovateľov, ktorá nemala informácie o pridelenej liečbe.

Vitálny stav bol sledovaný u všetkých pacientov až do konca štúdie (end-of-study (EOS)). EOS bol určený ako dosiahnutie vopred definovaného počtu primárnych cieľových ukazovateľov. V období medzi ukončením liečby a ukončením štúdie mohli pacienti užívať 10 mg macitentanu odslepene alebo alternatívnu liečbu PAH. Celkový medián trvania dvojito zaslepenej liečby bol 115 týždňov (maximálne 188 týždňov liečby macitentanom).

Stredná hodnota veku všetkých pacientov bola 46 rokov (rozpätie 12 až 85 rokov vrátane 20 pacientov mladších ako 18 rokov, 706 pacientov vo veku od 18 až 74 rokov a 16 pacientov vo veku 75 rokov a viac) s väčšinou belochov (55 %) a belošíek (77 %). Približne 52 % bolo vo WHO funkčnej triede II, 46 % bolo vo WHO funkčnej triede III a 2 % pacientov boli vo WHO funkčnej triede IV.

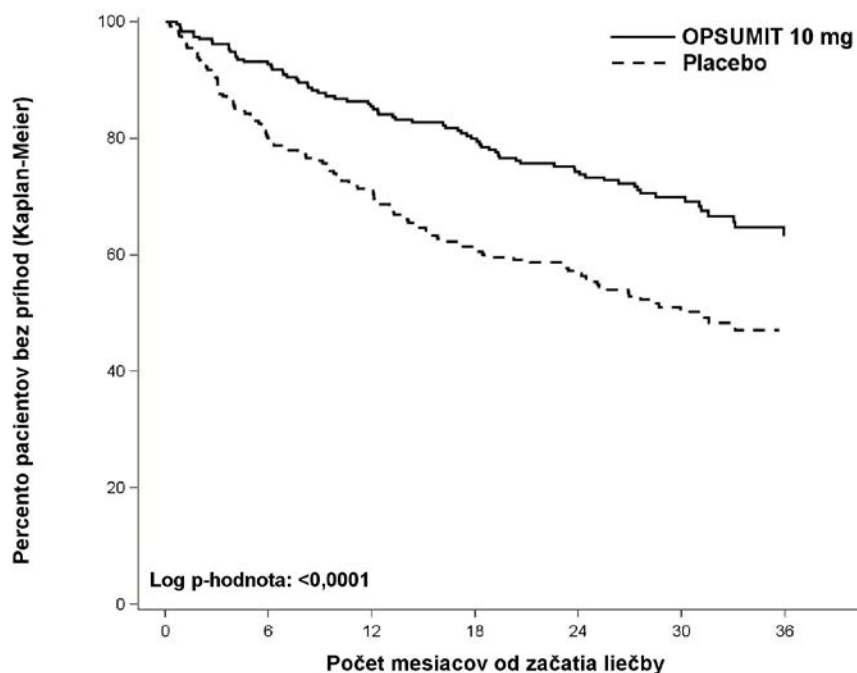
Najčastejšia etiológia u hodnotenej populácie bola idiopatická alebo dedičná PAH (57 %), nasledovala PAH v súvislosti s poruchami spojivového tkaniva (31 %), PAH v súvislosti s korigovanou jednoduchou vrodenou chorobou srdca (8 %) a PAH spojená s inou etiológiou (lieky a toxíny [3 %] a HIV [1 %]).

Cieľové ukazovatele

Liečba macitentanom 10 mg viedla do bodu ukončenia liečby v porovnaní s placebom k 45 % poklesu rizika (hazard ratio [HR] 0,55; 97,5 % Interval spoľahlivosti: 0,39 až 0,76; logrank $p < 0,0001$) kombinovaných cieľových ukazovateľov morbidita a mortality [Obrázok 1 a Tabuľka 1]. Liečebný účinok bol stanovený skoro a udržal sa.

Účinnosť macitentanu 10 mg na primárny cieľový ukazovateľ bola konzistentná vo všetkých podskupinách podľa veku, pohlavia, etnickej príslušnosti, geografického pôvodu, etiológie, v monoterapii alebo v kombinovanej terapii s inými liekmi na PAH podľa WHO funkčnej triedy (I/II a III/IV).

Obrázok 1 Kaplan-Meier odhad prvej príhody morbidity/mortality v SERAPHIN



Počet pacientov vystavených riziku		0	6	12	18	24	30	36
OPSUMIT 10 mg		242	208	187	171	155	91	41
Placebo		250	188	160	135	122	64	23

Tabuľka 1 Súhrn cieľových udalostí

Cieľové ukazovatele & štatistika	Pacienti s príhodami		Porovnanie liečby: macitentan 10 mg vs placebo			
	Placebo (N = 250)	Macitentan 10 mg (N = 242)	absolutné zníženie rizika ^a	Relatívne zníženie rizika (97,5% CI)	HR ^a (97,5% interval spoľahlivosti)	Hodnota p logrank testu
Udalosť morbidity-mortalita ^b	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Úmrtia ^c n (%)	19 (7,6%)	14 (5,8%)	2%	36% (-42%; 71%)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Zhoršenie PAH n (%)	93 (37,2%)	59 (24,4%)	13%	49% (27%, 65%)	0,51 (0,35, 0,73)	< 0,0001
i.v./s.c. Iniciácia Prostanoidu n (%)	6 (2,4%)	1 (0,4%)	2%			

^a = na základe Coxovej regresnej analýzy
^b = % pacientov s príhodou do 36 mesiacov = 100 × (1 - KM odhad)
^c = všetky príčiny úmrtia až do ukončenia štúdie bez ohľadu na predchádzajúce zhoršovanie

Počet úmrtí zo všetkých príčin do ukončenia štúdie (EOS) v skupine liečenej macitentanom 10 mg bol 35 oproti 44 v skupine s placebom (HR 0,77; 97,5 % Interval spoľahlivosti: 0,46 až 1,28).

Riziko smrti alebo hospitalizácie v súvislosti s PAH sa do ukončenia liečby znížilo o 50 % (HR 0,50; 97,5 % Interval spoľahlivosti (CI): 0,34 až 0,75; logrank p < 0,0001) (EOT) u pacientov liečených

macitentanom 10 mg (50 udalostí) v porovnaní s placebom (84 udalostí). Po 36 mesiacoch bolo hospitalizovaných v súvislosti s PAH alebo zomrelo z dôvodu súvisiaceho s PAH 44,6 % pacientov v skupine s placebom a 29,4 % pacientov v skupine s macitentanom 10 mg (zníženie absolútneho rizika 15,2 %).

Symptomatické cieľové ukazovatele

Námahová kapacita bola hodnotená ako sekundárny cieľový ukazovateľ. Liečba macitentanom 10 mg vyústila v mesiaci 6 do placebom korigovaného nárastu strednej hodnoty v 6 minútovom teste chôdze (6MWD) o 22 metrov (97,5 % Interval spoľahlivosti (CI): 3 až 41; $p = 0,0078$). Vyhodnotenie 6 minútového testu chôdze podľa funkčnej triedy viedlo v 6 mesiaci k zvýšeniu placebom korigovanej strednej hodnoty predĺženia o 37 metrov (97,5 % Interval spoľahlivosti (CI): 5 až 69) voči východiskovým hodnotám u pacientov funkčnej triedy III/IV, respektíve o 12 metrov (97,5 % Interval spoľahlivosti (CI): 8 až 33) u pacientov funkčnej triedy I/II. Predĺženie 6MWD dosiahnuté s macitentanom sa udržalo v priebehu trvania štúdie.

Liečba macitentanom 10 mg viedla v 6. mesiaci k 74 % vyššej pravdepodobnosti zlepšenia WHO funkčnej triedy (risk ratio (RR) 1,74; 97,5 % Interval spoľahlivosti (CI): 1,10 až 2,74; $p = 0,0063$).

Macitentan 10 mg zlepšoval kvalitu života hodnotenú dotazníkom SF-36.

Hemodynamické výsledky

Hemodynamické parametre boli hodnotené v podskupine pacientov (placebo [N = 67], macitentan 10 mg [N = 57]) po 6 mesiacoch liečby. Pacienti liečení macitentanom 10 mg dosiahli oproti placebovej skupine medián zníženia pľúcnej vaskulárnej rezistencie 36,5 % (97,5 % Interval spoľahlivosti (CI): 21,7 až 49,2 %) a zvýšenie srdcového indexu 0,58 l/min/m² (97,5 % Interval spoľahlivosti (CI): 0,28 až 0,93 l/min/m²).

Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra udelila odklad povinnosti predložiť výsledky štúdií s macitentanom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre PAH (pozri časť 4.2 informácie o používaní v pediatrickej populácii).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika macitentanu a jeho aktívneho metabolitu bola dokumentovaná predovšetkým u zdravých jedincov. Expozícia macitentanu u pacientov s PAH bola približne 1,2-krát väčšia ako u zdravých jedincov. Expozícia pacientov aktívnemu metabolitu, ktorý je približne 5-krát menej účinný ako macitentan, bola približne 1,3 krát vyššia ako u zdravých jedincov. Farmakokinetika macitentanu u pacientov s PAH nebola ovplyvnená závažnosťou choroby.

Farmakokinetika macitentanu je po opakovanom podávaní závislá na dávke do 30 mg vrátane.

Absorpcia

Maximálne plazmatické koncentrácie macitentanu sa dosiahnu asi za 8 hodín po podaní. Potom plazmatické hladiny macitentanu a jeho aktívneho metabolitu pomaly klesajú so zdanlivým polčasom eliminácie 16 respektíve 48 hodín.

U zdravých osôb sa expozičia macitentanu a jeho aktívnemu metabolitu nemení za prítomnosti jedla, a preto možno macitentan užívať s jedlom aj bez jedla.

Distribúcia

Macitentan a jeho aktívny metabolit majú vysokú väzbu na plazmatické bielkoviny (> 99 %), prevažne na albumíny a v menšom rozsahu na alfa 1 kyslý glykoproteín. Macitentan a jeho aktívny metabolit ACT-132577 sa dobre distribuujú do tkanív ako ukazuje zdanlivý distribučný objem (V_{ss}/F) macitentanu približne 50 litrov a 40 litrov u ACT-132577.

Biotransformácia

Macitentan má štyri primárne metabolické cesty. Oxidatívnu depropyláciu sulfamidov, ktorá vedie k farmakologicky aktívnym metabolitom. Táto reakcia je závislá na systéme cytochrómu P450, najmä CYP3A4 (približne 99 %) s minimálnym podielom CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19. Aktívny metabolit cirkuluje v ľudskej plazme a môže prispievať k farmakologickému účinku. Ďalšie metabolické cesty vedú k farmakologicky inaktívnym metabolitom. Do formovania týchto metabolitov sa zapájajú viacerí členovia CYP2C rodiny, menovite CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19, ako aj CYP3A4.

Eliminácia

Macitentan sa vylučuje len po intenzívnom metabolizme. Dominantná cesta eliminácie je močom, ktorým sa vylúči približne 50 % dávky.

Špeciálne populácie

Vek, pohlavie a etnická skupina nemajú klinicky významný účinok na farmakokinetiku macitentanu a jeho aktívneho metabolitu.

Poškodenie obličiek

U pacientov so závažným poškodením obličiek stúpila expozícia macitentanu a jeho aktívnemu metabolitu na 1,3 resp 1,6 násobok. Tento nárast sa nepovažuje za klinicky významný (pozri časti 4.2 a 4.4).

Poškodenie funkcie pečene

U jedincov s miernym, stredne závažným a závažným znížením funkcie pečene klesla hladina macitentanu o 21 %, 34 % a 6 % a hladina aktívneho metabolitu o 20 %, 25 % a 25 %. Tento pokles sa nepovažuje za klinicky významný (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U psov znižoval macitentan tlak krvi pri expozícii podobnej ľudskej terapeutickej dávke. Zhrubnutie intímy koronárnych artérií bolo pozorované pri 17 násobku expozície u ľudí po 4-39 týždňoch liečby. S ohľadom na špecifickú druhovú senzitivitu a bezpečnostnú rezervu sa tento záver nepovažuje za významný pre ľudí.

U myší, potkanov a psov bola po liečbe macitentanom pozorovaná zvýšená hmotnosť pečene a hepatocelulárna hypertrofia. Tieto zmeny boli väčšinou reverzibilné a nepovažovali sa za nežiaducu adaptáciu pečene na zvýšené metabolické nároky.

V štúdií karcinogenity u myší macitentan indukoval vo všetkých dávkach minimálnu až miernu hyperpláziu mukózy a zápalovú infiltráciu submukózy nosovej dutiny. Počas 3 mesačnej štúdie toxicity u potkanov a psov neboli zaznamenané žiadne nálezy v nosovej dutine.

V štandardnej sérii *in vitro* a *in vivo* testov nebol macitentan genotoxický. Macitentan nebol fototoxický v *in vivo* podmienkach po jednorazovej dávke pri expozíciách až do 24 násobku ľudskej

expozície. Dvojročné štúdie karcinogenity u potkanov a myši neodhalili karcinogénny potenciál pri expozícii 18 a 116 násobne vyššej oproti expozícii u ľudí, v uvedenom poradí.

V štúdiách dlhodobej toxicity bola u samcov potkanov a psov pozorovaná testikulárna tubulárna dilatácia s bezpečnostnou rezervou 11,6 respektíve 5,8. Tubulárna dilatácia bola úplne reverzibilná. Po dvoch rokoch liečby bola u potkanov pri 4-násobku expozície u ľudí pozorovaná testikulárna tubulárna atrofia. Hypospermatogenéza bola pozorovaná v dlhodobých štúdiách karcinogenity u potkanov a v štúdiách toxicity pri opakovanom podaní psom, pri expozícii s mierou bezpečnosti 9,7 u potkanov a 23 u psov. Miera bezpečnosti pre fertilitu pre samcov potkanov bola 18 a pre samice potkanov 44. Nezaznamenali sa žiadne testikulárne nálezy u myši pri liečbe do 2 rokov. Účinok macitentanu na fertilitu u mužov nie je známy (pozri časť 4.6).

Macitentan bol teratogénny u králikov a potkanov vo všetkých testovaných dávkach. U oboch druhov boli zaznamenané kardiovaskulárne abnormality a abnormality fúzie mandibulárneho oblúka.

Podávanie macitentanu samiciam potkanov v období od neskorej gravidity až do obdobia laktácie pri expozícii matky 5 násobne vyššej ľudskej expozícii spôsobilo znížené prežívanie mláďat a poškodenie reprodukčnej schopnosti potomkov, ktorí boli vystavení macitentanu počas neskorého intrauterinného obdobia a prostredníctvom mlieka počas sania.

Liečba juvenilných mláďat potkanov od postnatálneho dňa 4 do dňa 114 spôsobila zníženie prírastku celkovej hmotnosti vedúce k sekundárnym účinkom na vývoj (mierne oneskorenie zostupu semenníkov, reverzibilné skrátenie dĺžky dlhých kostí, predĺženie estrogénového cyklu). Pri expozícii 7-násobne vyššej oproti expozícii u ľudí sa pozoroval: mierny nárast pre a post implantačných strát, pokles priemerného počtu mláďat, zníženie hmotnosti semenníkov a nadsemenníkov. Pri 3,8 násobku expozície u ľudí bola pozorovaná testikulárna tubulárna atrofia a minimálne účinky na reprodukčné schopnosti a morfológiu spermií.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Monohydrát laktózy
Mikrokryštalická celulóza (E460i)
Sodná soľ karboxymetyľškrobu (typ A)
Povidón
Magnéziumstearát (E572)
Polysorbát 80 (E433)

Filmový obal tablety

Polyvinylalkohol (E1203)
Oxid titaničitý(E171)
Mastenec (E553b)
Sójový lecitín (E322)
Xantánová guma (E415)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biele, nepriehľadné PVC/PVDC/hliníkové blistre v papierových škatuľkách s obsahom 15 alebo 30 filmom obalených tabliet.

Biele fľaštičky z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) so silikagélovým vysušovadlom, v škatuľkách s obsahom 30 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Actelion Registration Ltd
Chiswick Tower 13th Floor
389 Chiswick High Road
Londýn W4 4AL
Spojené kráľovstvo

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

EU/1/13/893/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. Decembra 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Actelion Manufacturing GmbH
Emil-Barell-Strasse 7
79639 Grenzach-Wyhlen
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika

MAH má v spolupráci s národnou kompetentnou autoritou odsúhlasiť podrobnosti Súpravy pre predpisujúcich lekárov a zabezpečiť kontrolovaný systém distribúcie a implementovať ich ešte pred zavedením lieku na trh. MAH má zabezpečiť, že všetci odborníci predtým ako predpíšu (a/alebo vydajú) Opsumit budú mať Súpravu pre predpisujúcich lekárov obsahujúcu nasledovné materiály:

- Súhrn charakteristických vlastností Opsumitu
- Kontrolný zoznam pre predpisujúceho lekára.
- Brožúru pre zdravotníckych pracovníkov, obsahujúcu informácie o Opsumite
- Informačná kartička pre pacienta

Kontrolný zoznam pre predpisujúceho lekára má upovedomiť predpisujúceho lekára na kontraindikácie, upozornenia a opatrenia ako aj na kľúčové informácie aby:

- Poskytol pacientom primerané informácie ohľadom bezpečného užívania lieku;

- Zabezpečil, aby ženy v produktívnom veku neboli pred začatím liečby Opsumitom tehotné a používali spoľahlivé metódy antikoncepcie;
- Zabezpečil pacientovi Kartičku pre pacienta;
- Zdôraznil nutnosť počiatočných a mesačných tehotenských testov a monitoringu hladiny hemoglobínu a pečenej funkcií.

Brožúra pre zdravotníckych profesionálov/lekárov musí obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- Že pacienti musia byť schopní dodržiavať požiadavky na bezpečné používanie Opsumitu;
- Riziko anémie, hepatotoxicity, teratogenity a potrebu spoľahlivej antikoncepcie;
- Nutnosť vykonávať počiatočné a:
 - mesačné tehotenské testy;
 - pravidelné monitorovania hladín hemoglobínu;
 - pravidelné monitorovania pečenej funkcií;
- Význam okamžitého informovania lekára o možnom tehotenstve, ktoré sa vyskytne počas liečby Opsumitom.

Informačná kartička pre pacienta, určená pre pacientov, ktorým bol predpísaný Opsumit, musí obsahovať nasledujúce kľúčové body:

- Opsumit je teratogénny pre zvieratá;
- Opsumit nesmú užívať tehotné ženy;
- Ženy vo fertilnom veku musia používať spoľahlivé metódy antikoncepcie;
- Nutnosť pravidelných mesačných tehotenských testov;
- Nutnosť pravidelných krvných testov, pretože Opsumit spôsobuje pokles hemoglobínu;
- Nutnosť pravidelného monitorovania pečenej funkcií, pretože Opsumit má hepatotoxický potenciál.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA/BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Opsumit 10 mg filmom obalené tablety
macitentan

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg macitentanu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Každá filmom obalená tableta obsahuje tiež laktózu a sójový lecitín (E 322). Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

15 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Actelion Registration Ltd
Chiswick Tower 13th Floor
389 Chiswick High Road
Londýn W4 4AL
Spojené kráľovstvo

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Opsumit 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

<Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.>

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Opsumit 10 mg tablety

macitentan

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Actelion

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA / FEAŠTIČKA

1. NÁZOV LIEKU

Opsumit 10 mg filmom obalené tablety
macitentan

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg macitentanu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Každá filmom obalená tableta obsahuje tiež laktózu a sójový lecitín (E 322). Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Actelion Registration Ltd
Chiswick Tower 13th Floor
389 Chiswick High Road
Londýn W4 4AL
Spojené kráľovstvo

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/893/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILOVOM PÍSME

Opsumit 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

<Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.>

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA FEAŠTIČKÁCH
FEAŠTIČKY**

1. NÁZOV LIEKU

Opsumit 10 mg filmom obalené tablety
macitentan

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg macitentanu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Každá filmom obalená tableta obsahuje tiež laktózu a sójový lecitín (E 322). Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Actelion Registration Ltd
Chiswick Tower 13th Floor
389 Chiswick High Road
Londýn W4 4AL
Spojené kráľovstvo

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/893/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILOVOM PÍSME

Opsumit 10 mg

Kartička pacienta

Strana 1 (predná)

Na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie

Táto kartička obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, o ktorých musíte byť oboznámený pred liečbou Opsumitom. Noste túto kartičku vždy so sebou a ukážte ju každému ošetrojúcemu lekárovi.

Opsumit® 10 mg
macitentan
filmom obalené tablety

SK

Strana 2

Je dôležité, aby ste svojmu ošetrojúcemu lekárovi počas liečby Opsumitom okamžite hlásili každé tehotenstvo alebo vedľajší účinok.

Liečebné centrum: _____

Meno predpisujúceho lekára: _____

Telefónne číslo predpisujúceho lekára: _____

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

Strana 3 (vnútri vľavo)

Tehotenstvo

Opsumit môže poškodiť vývoj plodu. Preto nesmiete užívať Opsumit, ak ste tehotná a tiež nesmiete otehotnieť, ak užívate Opsumit. Navyše, ak máte pľúcnu artériovú hypertenziu, tehotenstvo môže vážne zhoršiť príznaky vašej choroby.

Antikoncepcia

Počas liečby Opsumitom, potrebujete spoľahlivú antikoncepciu. S každou otázkou sa neváhajte obrátiť na svojho lekára.

Strana 4 (vnútri v strede)

Pred začiatkom liečby Opsumitom a každý nasledujúci mesiac si musíte urobiť tehotenský test, a to aj vtedy, ak si myslíte, že nie ste tehotná.

Podobne ako ostatné lieky z tejto skupiny, Opsumit môže spôsobiť anémiu (pokles počtu červených krviniek) a môže mať vplyv na pečeň. Pred začiatkom liečby a počas liečby Opsumitom vám váš lekár vykoná krvné testy, aby zistil:

- či máte anémiu (znížený počet červených krviniek)
- či vaša pečeň pracuje správne

Strana 5 (vnútri vpravo)

Prejavy toho, že vaša pečeň nepracuje správne, môžu byť:

- nevoľnosť (nutkanie na vracanie)
- vracanie
- horúčka (vysoká telesná teplota)
- bolesti žalúdka (brucha)
- žltáčka (žltnutie kože a očných bielkov)
- tmavý moč
- svrbenie kože
- letargia alebo únava (neobvyklá únava alebo vyčerpanie)
- syndróm podobný chrípke (bolesti kĺbov, svalov, horúčka)

Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto prejavov, okamžite informujte svojho lekára.

Strana 6 (vzadu)

Odporúčaná dávka Opsumitu je jedna 10 mg tableta jedenkrát denne. Tabletu prehltnite celú, zapite pohárom vody, nehryzte ani nelámate. Opsumit sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak zabudnete užiť Opsumit, dávku užite hneď ako si spomeniete a potom pokračujte v užívaní tabliet v obvyklý čas. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili zabudnutú tabletu.

Ďalšie informácie o Opsumite si prosím starostlivo prečítajte v písomnej informácii pre používateľa. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky o vašej liečbe obráťte sa na svojho lekára alebo lekárničku.

©2013 Actelion Pharmaceuticals Ltd.

Opsumit je ochrannou známkou firmy Actelion Pharmaceuticals Ltd.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Opsumit 10 mg filmom obalené tablety macitentan

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Opsumit a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Opsumit
3. Ako užívať Opsumit
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Opsumit
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Opsumit a na čo sa používa

Opsumit obsahuje liečivo macitentan, ktoré patrí do skupiny liekov nazývanej „antagonisty endotelínových receptorov“.

Opsumit sa používa na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) u dospelých, môže sa užívať samostatne alebo s inými liekmi na PAH. PAH je vysoký krvný tlak v cievach, ktoré transportujú krv zo srdca do pľúc (pľúcnych tepnách). U ľudí s PAH sa tieto tepny zužujú, takže srdce musí pracovať silnejšie, aby nimi prečerpalo krv. To spôsobuje u ľudí pocit únavy, závrat a dýchavičnosť.

Opsumit rozširuje pľúcne tepny, uľahčuje tak srdcu čerpanie krvi pľúcnymi tepnami. Toto znižuje tlak krvi, zmierňuje príznaky a zlepšuje priebeh choroby.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Opsumit

Neužívajte Opsumit:

- ak ste alergický na macitentan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste tehotná, plánujete otehotnieť alebo môžete otehotnieť, pretože nepoužívate spoľahlivú antikoncepcnú metódu. Prečítajte si, prosím, informácie v časti „Tehotenstvo“.
- ak dojčíte. Prečítajte si, prosím, informácie v časti „Dojčenie“.
- ak máte chorobu pečene alebo ak máte veľmi vysoké hladiny pečeňových enzýmov v krvi. Označte to svojmu lekárovi, ktorý rozhodne, či je tento liek pre vás vhodný.

Ak sa vás týka niektorý zo spomínaných bodov, oznámte to svojmu lekárovi.

Upozornenia a opatrenia

Bud'te zvlášť opatrný pri užívaní Opsumitu:

Ak máte anémiu (znížený počet červených krviniek).

Váš lekár rozhodne, kedy si máte dať urobiť krvné vyšetrenie:

Predtým ako začnete užívať Opsumit a v pravidelných intervaloch počas jeho užívania vám váš lekár urobí vyšetrenie krvi, aby zistil:

- či máte anémiu (znížené množstvo červených krviniek)
- či vaša pečeň správne funguje

Prejavy toho, že vaša pečeň nefunguje správne zahŕňajú:

- nevoľnosť (nauzea)
- vracanie
- horúčka
- bolesť žalúdka (brucha)
- žltnutie kože alebo očných bielkov (žltacka)
- tmavo sfarbený moč
- svrbenie kože
- neobvyklá únava alebo vyčerpanie (letargia alebo únava)
- príznaky podobné chrípke (bolesť kĺbov a svalov s horúčkou)

Ak spozorujete akýkoľvek z týchto prejavov, **povedzte to ihneď svojmu lekárovi.**

Ak máte problémy s obličkami, povedzte to svojmu lekárovi predtým ako začnete užívať Opsumit. Macitentan môže viesť u pacientov s problémami obličiek k ďalšiemu poklesu tlaku krvi a zníženiu hladiny hemoglobínu.

Deti a dospelí

Nedávajte tento liek deťom mladším ako 18 rokov.

Staršie osoby

Sú obmedzené skúsenosti s používaním Opsumitu u pacientov starších ako 75 rokov. Opatrnosť treba venovať používaniu Opsumitu u tejto vekovej skupiny.

Iné lieky a Opsumit

Opsumit môže ovplyvniť iné lieky.

Ak užívate Opsumit spolu s inými liekmi, vrátane liekov uvedených nižšie, účinky Opsumitu alebo iných liekov môžu byť ovplyvnené. Označte prosím svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate niektoré z nasledujúcich liekov:

- rifampicín, klaritromycín, telitromycín (antibiotiká, používané na liečbu infekcií),
- fenytoín (liek používaný na liečbu záchvatov),
- karbamazepín (používaný na liečbu depresie a epilepsie),
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*, rastlinný prípravok, používaný na liečbu depresie),
- ritonavir, sachinavir (používané pri liečbu infekcie HIV),
- nefazodón (používaný na liečbu depresie),
- ketokonazol (okrem šampónu), itrakonazol, vorikonazol (lieky používané proti plesňovým infekciám)

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo

Ak ste tehotná alebo dojdíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Opsumit môže poškodiť plod, počatý pred, počas alebo krátko po liečbe.

- Ak je možné, že by ste mohli počas užívania Opsumitu otehotnieť, používajte spoľahlivý spôsob zabránenia počatiu (antikoncepcie). Porozprávajte sa o tom so svojim lekárom.
- Neužívajte Opsumit, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť.
- Ak počas užívania Opsumitu otehotniete alebo si myslíte, že by ste mohli byť tehotná, ihneď navštívte svojho lekára.

Ak ste žena, ktorá by mohla otehotnieť, váš lekár vás požiada, aby ste si dali urobiť tehotenský test predtým, ako začnete užívať Opsumit a v pravidelných intervaloch (raz za mesiac) počas užívania tohto lieku.

Dojčenie

Nie je známe, či Opsumit prechádza do materského mlieka. Počas užívania Opsumitu nedojčíte. Porozprávajte sa o tom so svojim lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Opsumit môže spôsobiť vedľajšie účinky ako bolesť hlavy (uvedené v časti 4) a zároveň príznaky vášho ochorenia môžu taktiež znížiť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Opsumit obsahuje laktózu a lecitín (sójový)

Tablety Opsumitu obsahujú malé množstvo cukru nazývaného laktóza. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred prvým užitím tohto lieku.

Tablety Opsumitu obsahujú lecitín, získaný zo sóje. Neužívajte tento liek, ak ste alergický na sóju (pozri časť 2 „Neužívajte Opsumit“).

3. Ako užívať Opsumit

Opsumit má predpisovať iba lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pľúcnej artériovej hypertenzie.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka Opsumitu je jedna 10 mg tableta jedenkrát denne. Tabletú prehltnite vcelku a zapite pohárom vody, nežuňte a nelámate tabletu. Opsumit môžete užívať s jedlom alebo bez jedla. Najlepšie je užívať Opsumit každý deň v rovnakom čase.

Ak užijete viac Opsumitu, ako máte

Ak užijete viac tabliet Opsumitu ako ste mali, poraďte sa so svojim lekárom.

Ak zabudnete užiť Opsumit

Ak zabudnete užiť Opsumit, užite dávku ihneď, ako si spomeniete, potom pokračujte v užívaní vašich tabliet vo zvyčajnom čase. Nepoužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Opsumit

Opsumit je liek, ktorý budete musieť užívať pravidelne, aby ste zvládli svoju pľúcnu artériovú hypertenziu. Neprestávajte užívať Opsumit, pokiaľ vám k tomu nedal súhlas váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Málokrvnosť (znížený počet červených krviniek) alebo pokles hemoglobínu
- Bolesť hlavy
- Bronchitída (zápal dýchacích ciest)
- Nazofaryngitída (zápal sliznice nosohltanu)
- Opuch (zdurenie), najmä členkov a chodidiel

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Faryngitída (zápal hltanu)
- Chrípka
- Infekcie močového systému (infekcie močového mechúra)
- Hypotenzia (nízky tlak krvi)
- Upchatý nos

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- Reakcie z precitlivenosti (opuch okolo očí, tváre, pier, jazyka alebo hrdla, svrbenie a/alebo vyrážka)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Opsumit

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Opsumit obsahuje

Liečivo je macitentan. Každá tableta obsahuje 10 mg macitentanu.

Ďalšie zložky v tablete sú monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza (E 460i), povidón, sodná soľ karboxymetylškrobu Typ A, magnéziumstearát (E 572), polysorbát 80 (E 433), polyvinylalkohol (E 1203), oxid titaničitý (E 171), mastenec (E 553b), sójový lecitín (E 322), a xantánová guma (E 415).

Ako vyzerá Opsumit a obsah balenia

Opsumit 10 mg tablety sú biele až sivobiele dvojito vypuklé okrúhle filmom obalené tablety s “10” na jednej strane.

Opsumit je dodávaný ako 10 mg filmom obalené tablety v blistroch po 15 alebo 30 tablekách alebo vo fľaštičkách po 30 tablekách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Actelion Registration Ltd
Chiswick Tower 13th Floor
389 Chiswick High Road
Londýn W4 4AL
Spojené kráľovstvo
Tel: +44 20 8987 3320

Výrobca

Actelion Manufacturing GmbH
Emil-Barell-Strasse 7
79639 Grenzach-Wyhlen
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.
Tél/Tel: +32-(0)15 284 777

Lietuva

UAB ALGOL PHARMA
Tel: +370 37 40 86 81

България

Аквахим АД
Тел.: +359 2 807 50 00

Luxembourg/Luxemburg

Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.
Tél/Tel: +32-(0)15 284 777

Česká republika

Actelion Pharmaceuticals CZ, s.r.o.
Tel: +420 221 968 006

Magyarország

Actelion Pharmaceuticals Hungaria Kft.
Tel: +36 1 413 3270

Danmark

Actelion Danmark,
Filial af Actelion Pharmaceuticals Sverige AB,
Sverige
Tlf: +45 3694 45 95

Malta

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +44 208 987 3333

Deutschland

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Tel: +49 761 45 64 0

Nederland

Actelion Pharmaceuticals Nederland B.V.
Tel: +31 (0)348 435950

Eesti

Algol Pharma OÜ
Tel: +372 605 6014

Norge

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB,
Filial Norge
Tlf: +47 22480370

Ελλάδα

Actelion Pharmaceuticals Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 675 25 00

Österreich

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH
Tel: +43 1 505 4527

España

Actelion Pharmaceuticals España S.L.
Tel: +34 93 366 4399

France

Actelion Pharmaceuticals France SAS
Tél: +33 (0)1 58 62 32 32

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 2303 446

Ireland

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +44 208 987 3333

Ísland

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB
Sími: +46 (0)8 544 982 50

Italia

Actelion Pharmaceuticals Italia S.r.l.
Tel: +39 0542 64 87 40

Κύπρος

Actelion Pharmaceuticals Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 675 25 00

Latvija

Algol Pharma SIA
Tel: +371 67 61 9365

Polska

Actelion Pharma Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (22) 262 31 00

Portugal

Actelion Pharmaceuticals Portugal Lda.
Tel: +351 21 358 6120

România

Geneva Romfarm International SRL
Tel: + 40 (021) 231 3561

Slovenija

Medis d.o.o.
Tel: +386-(0)1 589 69 00

Slovenská republika

Actelion Pharmaceuticals SK, s.r.o.
Tel: +420 221 968 006

Suomi/Finland

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB,
Filial Finland
Puh/Tel: +358 9 2510 7720

Sverige

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB
Tel: +46 8 544 982 50

United Kingdom

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +44 208 987 3333

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.