

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Opsumit 10 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg мацитентан (macitentan).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа приблизително 37 mg лактоза (като монохидрат) и приблизително 0,06 mg соев лецитин (E322).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

5,5 mm, кръгли, двойноизпъкнали, бели до почти бели филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение "10" от двете страни.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Opsumit, 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.

Ефикасността е била доказана в популация с БАХ, включително идиопатична и наследствена БАХ, БАХ свързана с болести на съединителната тъкан и БАХ, свързана с коригирано неусложнено вродено сърдечно заболяване (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

Препоръчителната доза е 10 mg веднъж на ден.

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 леко, умерено тежко или тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2). Въпреки това, няма клиничен опит с употреба на мацитентан при пациенти с БАХ с умерено тежко или тежко

чернодробно увреждане. Лечението с Opsumit не трябва да се започва при пациенти с тежко чернодробно увреждане или клинично значимо повишение на чернодробните аминотрансфери (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 тежко бъбречно увреждане. Не е препоръчителна употребата на Opsumit при пациенти на диализа (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на мацитентан при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

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

Opsumit трябва да се приема всеки ден по едно и също време. Ако пациентът пропусне доза Opsumit, пациентът трябва да бъде уведомен да го вземе възможно най-бързо и след това да приеме следващата доза в обичайно предвиденото време. Пациентът трябва да бъде уведомен да не приема две дози едновременно, ако е пропусната доза.

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 тежко чернодробно увреждане (със или без цироза) (вж. точка 4.2).
- Изходни стойности на чернодробните аминотрансфери (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

Повишените стойности на чернодробните трансаминази (АСАТ, АЛАТ) са били свързани с БАХ и с антагонисти на ендотелиновите рецептори (ERA). Opsumit не трябва да се започва при пациенти с тежко чернодробно увреждане или повишени аминотрансфери ($> 3 \times \text{ULN}$) (вж. точки 4.2 и 4.3) и не се препоръчва при пациенти с умерено тежко чернодробно увреждане. Преди започване на Opsumit 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 аминотрансферазите, или ако повишенията са

придружени с повишение на билирубина $> 2 \times \text{ULN}$, или от клинични симптоми на чернодробно увреждане (напр. жълтеница), лечението с Opsumit трябва да се прекрати.

Подновяване на лечението с Opsumit 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 свързано с ендотелинови рецепторни антагонисти (ERA), включително с мацитентан (вж. точка 4.8). В плацебо-контролирани проучвания свързаните с мацитентан понижения на концентрацията на хемоглобина не са прогресирали, стабилизирани са след първите 4-12 седмици лечение и са останали стабилни по време на хронично лечение. При лечение с мацитентан и други ERA са съобщавани случаи на анемия, налагащи трансфузия на кръвни клетки. Започване на Opsumit 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 простаглицлини) 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 Opsumit 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 Opsumit. Препоръчително е ежемесечното извършване на тестове за бременност по време на лечение с Opsumit, 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 Opsumit не се препоръчва за тази популация (вж. точки 4.2 и 5.2).

Помощни вещества

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

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

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.

Мацицентан 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.

Мацицентан и активният му метаболит не са инхибитори на чернодробните или бъбречните ефлукс 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/MDR-1.

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 натриево-зависимия таурохолат котранспортер полипептид (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 равновесно състояние, но не повлиява експозицията на активния метаболит. Следва да се обмисли 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%. Трябва да се прилага повишено внимание, когато мацитентан се използва съпътстващо със силни инхибитори на СYP3A4 (вж. точка 4.4).

Флуконазол: При наличие на флуконазол 400 mg дневно, умерен двоен инхибитор на СYP3A4 и СYP2C9, експозицията на мацитентан може да се повиши приблизително 3,8 пъти въз основа на РВРК 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 СYP3A4 и СYP2C9 (напр. флуконазол и амиодарон) (вж. точка 4.4).

Необходимо е повишено внимание и при съпътстващо приложение на мацитентан както с умерен инхибитор на СYP3A4 (напр. ципрофлоксацин, циклоспорин, дилтиазем, еритромицин, верапамил), така и с умерен инхибитор на СYP2C9 (напр. миконазол, пиперин) (вж. точка 4.4).

Варфарин: мацитентан, когато се прилага многократно в доза от 10 mg веднъж дневно, не е показал ефект върху експозицията на S-варфарин (субстрат на СYP2C9) или R-варфарин (субстрат на СYP3A4) 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 СYP3A4, 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 СYP3A4 и ОАТР, 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 рака 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 Opsumit 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 Opsumit. Препоръчително е ежемесечното извършване на тестове за бременност по време на лечение с Opsumit, 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. Orsumit е противопоказан по време на бременност и при жени с детороден 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. Orsumit 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

Мацицентан 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 са назофарингит (14%), главоболие (13,6%) и анемия (13,2%, вж. точка 4.4). По-голямата част от нежеланите реакции са леки до умерени по тежест.

Списък на нежеланите реакции в таблична форма

Безопасността на мацитентан е оценявана в дългосрочно плацебо-контролирано проучване на 742 пациенти 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.

Честотите се дефинират 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., ангиоедема, 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
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток, задържане на течности ³

¹ Данните са получени от обобщени плацебо-контролирани проучвания.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

² Хипотонията се свързва с употребата на ERA, включително мацитентан. В 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 пациент-години на мацитентан 10 mg, в сравнение с 2,7 събития / 100 пациент-години на плацебо.

³ Оток/задържане на течности са били свързвани с употребата на ERA, включително мацитентан. В 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 двойно-сляпо проучване при 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 двойно-слепи клинични проучвания при 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 аминотрансферази

Честотата на повишаване на аминотрансферазите (АЛАТ/АСАТ) $> 3 \times \text{ULN}$ е 3,4% на мацитентан 10 mg и 4,5% на плацебо в 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 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 двойно-сляпо проучване при пациенти с БАХ, мацитентан 10 mg е свързан с понижение на средния брой на левкоцитите от изходно ниво с $0,7 \times 10^9/l$, спрямо липса на промяна при пациентите с прием на плацебо.

⁷ Тромбоцити

В двойно-сляпо проучване при пациенти с БАХ, мацитентан 10 mg е свързан с понижение на средния брой на тромбоцитите със $17 \times 10^9/l$, спрямо средно понижение с $11 \times 10^9/l$ 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

Безопасността на мацитентан при деца и юноши на възраст под 18 години все още не е установена.

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

Мацитентан е прилаган като еднократна доза до 600 mg при здрави лица. Наблюдавани са нежелани реакции на 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 би била неефективна.

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) медиат 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.

Мацитентан е перорално активен мощен антагонист на ендотелиновите рецептори, активен както спрямо ЕТ_A рецепторите, така и спрямо ЕТ_B рецепторите и приблизително 100 пъти по-селективен за ЕТ_A, в сравнение с ЕТ_B *in vitro*. Мацитентан показва висок афинитет и продължително заемане на ЕТ рецепторите в човешките белодробни артериални гладкомускулни клетки. Това предотвратява ендотелин-медирана активация на системите на вторични посредници, 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, фаза 3 проучване на изходите (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 постоянна 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 (EOS) за жизнен статус. EOS е бил деклариран при достигане на предварително определения брой събития за първичната крайна точка. В периода между края на лечението (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%]).

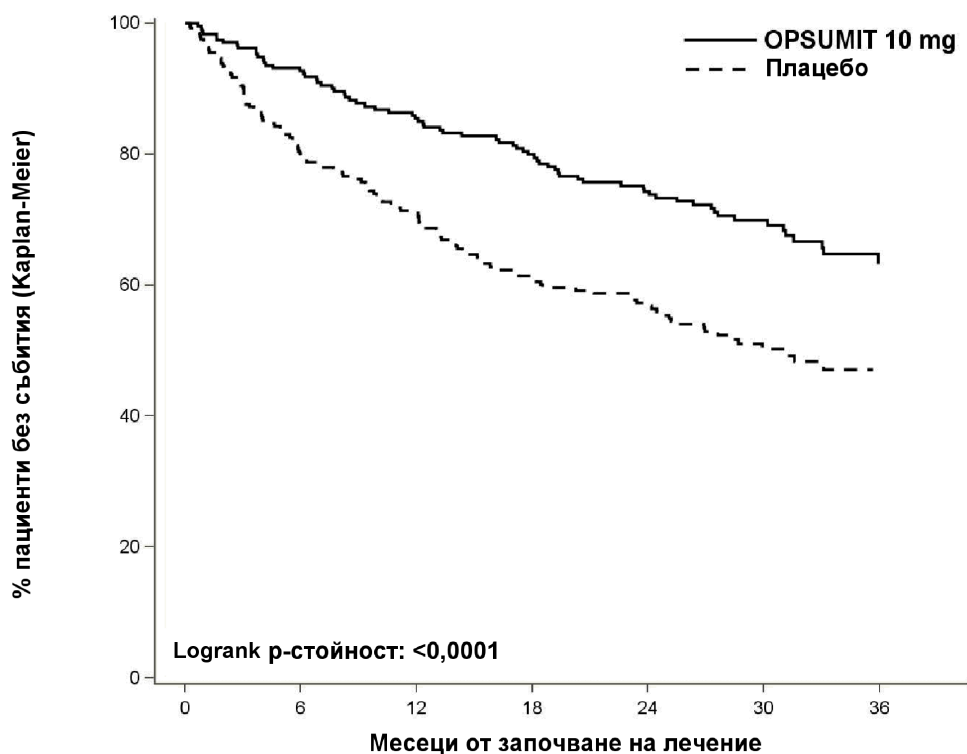
Крайни точки за изходи от лечението

Лечението с мацитентан 10 mg е довело до 45% намаление на риска (коефициент на риск [HR] 0,55; 97,5% ДИ: 0,39 до 0,76; logrank p < 0,0001) на съставната крайна точка

заболеваемост-смъртност до ЕОТ, 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 заболеваемост-смъртност в SERAPHIN



Брой в риск		0	6	12	18	24	30	36
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)	Мацицентан 10 mg (N = 242)	Понижение на абсолютния риск	Понижение на относителния риск (97,5% ДИ)	HR ^a (97,5% ДИ)	Logrank p-стойност
Събитие на заболеваемост-смъртност ^b	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Смърт ^b 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 ^b = % пациенти със събитие след 36 месеца = $100 \times (1 - \text{изчисление по КМ})$ ^c = смърт по всякакви причини до ЕОТ независимо от предшестващо влошаване						

Броят на смъртните случаи по всякакви причини 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 ЕОТ 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 умрели 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; $p = 0,0078$). Оценяването на 6MWD по функционален клас е дало резултат в 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 подобрение на ФК по СЗО спрямо плацебо (коefficient на риск 1,74; 97,5% ДИ: 1,10 до 2,74; $p = 0,0063$).

Мацицентан 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 намалението 36,5% (97,5% ДИ: 21,7 до 49,2%) на белодробното съдово съпротивление и повишение от 0,58 l/min/m² (97,5% ДИ: 0,28 до 0,93 l/min/m²) на сърдечния индекс 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) (коhorta ДС/ОП), оценките на 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

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с мацитентан във всички подгрупи на педиатричната популация за БАХ (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на мацитентан и активния му метаболит са документирани основно при здрави 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 часа след приложение. 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 албумините, 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 Р450, основно СYP3A4 (приблизително 99%) с малък принос от СYP2C8, СYP2C9 и СYP2C19. 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 СYP2C9 играе съществена роля с незначителен принос на СYP2C8, СYP2C19 и СYP3A4.

Елиминиране

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

Специални популации

Няма клинично значимо повлияване 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 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 участници с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане. Това

намаление не се приема за клинично значимо (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

При кучета мацитентан намалява кръвното налягане при експозиции, подобни на терапевтичните експозиции при хора. Интимално задебеляване на коронарните артерии е наблюдавано при 17 пъти по-висока от човешката експозиция 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.

Мацигентан индуцира минимална до лека хиперплазия на лигавиците и възпалителна инфилтрация в субмукозата на носната кухина във 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.

Мацигентан не е генотоксичен при стандартна батерия от *in vitro* и *in vivo* тестове. Мацигентан не е фототоксичен *in vivo* след единична доза при експозиции до 24-пъти по-големи от експозицията при хора.

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

Дилатация на каналчетата на тестисите е наблюдавана в проучвания за хронична токсичност с 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 лечение 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 в 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 лечение не са открити находки от страна на тестисите.

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

Прилагането на мацитентан при женски плъхове в късните етапи на бременността и през периода на лактация при майчини експозиции, 5 пъти по-големи 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 постнаталните 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-големи от експозицията при хора са наблюдавани леко повишена пре- и пост-имплантационна загуба на плода, намален среден брой малки и намалено тегло на тестисите и епидидима. При експозиции 3,8 пъти по-големи 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 (E460i)
Натриев нишестен гликолат тип А
Повидон К-30
Магнезиев стеарат (E572)
Полисорбат 80 (E433)

Филмово покритие

Поли(винилов алкохол) (E1203)
Титанов диоксид (E171)
Талк (E553b)
Соев лецитин (E322)
Ксантанова гума (E415)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бели, непрозрачни блистери от PVC/PE/PVdC/алуминий, в картонени кутии, съдържащи 15 или 30 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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

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

Дата на първо разрешаване: 20 декември 2013 г.

Дата на последно подновяване: 23 август 2018

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен за освобождаване на партидите

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където Opsumit е пуснат на пазара, всички пациенти, които се очаква да използват Opsumit, ще получават следния обучителен материал:

- Карта на пациента.

Картата на пациента, предназначена за пациентите, на които се предписва Opsumit, трябва да включва следните ключови елементи:

- Opsumit е тератогенен при животни;
- Бременни жени не трябва да приемат Opsumit;

- Жени с детероден потенциал трябва да използват надеждна контрацепция;
- Нуждата от ежемесечни тестове за бременност;
- Нуждата от редовно проследяване на чернодробната функция, защото Orsumit е потенциално хепатотоксичен.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ за БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Opsumit 10 mg филмирани таблетки
мацитентан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg мацитентан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза и соев лецитин (E322). За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

15 филмирани таблетки

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Opsumit 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ
ЛЕНТИТЕ**

БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Opsumit 10 mg таблетки
мацитентан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag Int

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Lot

5. ДРУГО

Карта на пациента

Стр. 1 (предна корица)

За лечение на белодробна артериална хипертония

Тази карта съдържа важна информация за безопасност, която трябва да Ви е известна, когато се лекувате с Opsumit. Носете тази карта със себе си винаги и я показвайте на всеки лекар, ангажиран в лечението Ви.

Opsumit® 10 mg
мацитентан
филмирани таблетки

BG

Стр. 2

Важно е незабавно да съобщите на лекаря, който Ви предписва лечение, при настъпване на бременност или на някаква нежелана реакция, която може да възникне по време на лечение с Opsumit.

Център за лечение: _____

Име на предписващ лекар: _____

Телефонен номер на предписващ лекар: _____

Стр. 3 (вътрешна отляво)

Бременност
Opsumit може да наруши развитието на плода. По тази причина не трябва да приемате Opsumit, ако сте бременна, и не трябва да забременявате, докато приемате Opsumit. Освен това, ако страдате от белодробна артериална хипертония, бременността може тежко да влоши симптомите на заболяването Ви.

Контрацепция
Трябва да използвате надежден метод за контрол на раждаемостта (контрацепция), докато приемате Opsumit. Обсъдете всички въпроси, които може да имате, с Вашия лекар.

Стр. 4 (вътрешна в центъра)

Трябва да направите тест за бременност преди започване на Opsumit и всеки месец по време на лечение, дори ако смятате, че не сте бременна.

Подобно на другите лекарства от този клас, Opsumit може да засегне черния дроб. Вашият лекар ще направи изследване на кръвта преди да започнете лечение с Opsumit и по време на лечението, за да провери дали черният Ви дроб функционира добре.

Стр. 5 (вътрешна отдясно)

Бележите, че черният Ви дроб може да не функционира добре, включват:

- гадене (повдигане)
- повръщане
- треска (висока температура)
- болка в стомаха (корема)
- жълтеница (пожълтяване на кожата или бялата част на очите)
- тъмно оцветена урина
- сърбеж по кожата
- летаргия или умора (необичайна уморемост или изтощение)
- грипозодобен синдром (болка в ставите и мускулите с втрисане)

Ако забележите някой от тези белези, уведомете веднага Вашия лекар. Ако имате някакви въпроси относно лечението, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Opsumit 10 mg филмирани таблетки мацитентан (macitentan)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Opsumit и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Opsumit
3. Как да приемате Opsumit
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Opsumit
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Opsumit и за какво се използва

Opsumit съдържа активното вещество мацитентан, което принадлежи към класа лекарства, наречени “антагонисти на ендотелиновите рецептори”.

Opsumit се използва за дългосрочно лечение на белодробна артериална хипертония (БАХ) при възрастни; той може да се използва самостоятелно или с други лекарства за БАХ.

БАХ представлява високо кръвно налягане в кръвоносните съдове, които пренасят кръв от сърцето към белите дробове (белодробните артерии). При хора с БАХ тези артерии стават по-тесни, така че сърцето трябва да работи по-усърдно, за да изпомпа кръвта през тях. Това кара хората да се чувстват уморени, замаяни и да усещат недостиг на въздух.

Opsumit разширява белодробните артерии като така улеснява сърцето в изпомпването на кръвта през тях. Това понижава кръвното налягане, облекчава симптомите и подобрява хода на заболяването.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Opsumit

Не приемайте Opsumit

- ако сте алергични към мацитентан, соя или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако сте бременна, планирате да забременеете или бихте могла да забременеете, защото не използвате надежден метод за контрол на раждаемостта (контрацепция). Вижте точка „Бременност и кърмене.“
- ако кърмите. Вижте точка „Бременност и кърмене.“
- ако имате чернодробно заболяване или ако имате много високи нива на чернодробни ензими в кръвта. Говорете с Вашия лекар, който ще реши дали това лекарство е подходящо за Вас.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас, моля, уведомете Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Opsumit.

Ще трябва да Ви се правят кръвни изследвания, определени от Вашия лекар:

Вашият лекар ще направи изследване на кръвта преди да започнете лечение с Opsumit и по време на лечението, за да провери:

- дали имате анемия (намален брой червени кръвни клетки)
- дали черният Ви дроб функционира добре

Ако имате анемия (намален брой червени кръвни клетки), може да имате следните признаци:

- виене на свят
- умора/неразположение/слабост
- ускорен сърдечен ритъм, сърцебиене
- бледност

Ако забележите някой от тези признаци, информирайте **Вашия лекар**.

Белезите, че черният Ви дроб може да не функционира добре, включват:

- усещане за повдигане (гадене)
- повръщане
- треска
- болка в стомаха (корема)
- пожълтяване на кожата или бялата част на очите (жълтеница)
- тъмно оцветена урина
- сърбеж по кожата
- необичайна уморяемост или изтощение (летаргия или умора)
- грипоподобен синдром (болка в ставите и мускулите с втрисане)

Ако забележите някой от тези белези, **информирайте веднага Вашия лекар**.

Ако имате проблеми с бъбреците, говорете с Вашия лекар, преди да използвате Opsumit. Мацитентан може да доведе до по-голямо понижаване на кръвното налягане и понижаване на хемоглобина при пациенти с проблеми с бъбреците.

При пациенти с белодробна венооклузивна болест (запушване на белодробните вени), употребата на лекарства за лечение на БАХ, включително Opsumit, може да доведе до белодробен оток. Ако имате признаци на белодробен оток при употребата на Opsumit, като внезапно, значително увеличаване на задух и понижен кислород, **информирайте незабавно Вашия лекар**. Вашият лекар може да направи допълнителни изследвания и ще определи каква схема на лечение е най-подходяща за Вас.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като Opsumit не е изследван при деца.

Други лекарства и Opsumit

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Opsumit може да окаже влияние на други лекарства.

Ако приемате Opsumit заедно с други лекарства, включително изброените по-долу, ефектите на Opsumit или на другите лекарства могат да се променят. Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:

- рифампицин, кларитромицин, телитромицин, ципрофлоксацин, еритромицин (антибиотици, използвани за лечение на инфекции),
- фенитоин (лекарство за лечение на гърчове),
- карбамазепин (използва се за лечение на депресия и епилепсия),
- жълт кантарион (билков препарат, използван за лечение на депресия),
- ритонавир, саквинавир (използват се за лечение на ХИВ инфекция),
- нефазодон (използва се за лечение на депресия),
- кетоконазол (с изключение на шампоан), флуконазол, итраконазол, миконазол, вориконазол (лекарства, използвани при гъбични инфекции)
- амиодарон (за контролиране на сърдечния пулс)
- циклоспорин (използван за предотвратяване на отхвърляне на орган след трансплантация)
- дилтиазем, верапамил (за лечение на високо кръвно налягане или определени проблеми със сърцето)

Opsumit с храна

Ако приемате пиперин като хранителна добавка, това може да промени отговорът на организма към някои лекарствени продукти, включително Opsumit. Моля, в такъв случай говорете с Вашия лекар или с фармацевт.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Opsumit може да увреди неродените бебета, заченати преди, по време на или скоро след лечението.

- Ако е възможно да забременеете, използвайте надежден метод за предпазване от забременяване (контрацепция), докато приемате Opsumit. Говорете с Вашия лекар за това.
- Не приемайте Opsumit, ако сте бременна или планирате да забременеете.
- Ако забременеете или може да сте забременяла, докато приемате Opsumit, или скоро след като сте спрели приема на Opsumit (до 1 месец), незабавно се срещнете с Вашия лекар.

Ако сте жена, която може да забременее, Вашият лекар ще Ви помоли да направите тест за бременност преди да започнете да приемате Opsumit и да правите редовно такъв (веднъж месечно), докато приемате Opsumit.

Не е известно дали Opsumit се пренася в кърмата. Не трябва да кърмите, докато приемате Opsumit. Говорете с Вашия лекар за това.

Фертилитет

Ако сте мъж, приемащ Opsumit, възможно е това лекарство да намали броя на сперматозоидите Ви. Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси или притеснения относно това.

Шофиране и работа с машини

Opsumit може да причини странични ефекти като главоболие и хипотония (посочено в точка 4), а симптомите на Вашето заболяване могат да Ви направят по-нестабилни, за да шофирате.

Opsumit съдържа лактоза, лецитин от соя и натрий

Opsumit съдържа захар, наречена лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някакви захари, свържете се с Вашия лекар, преди да приемате това лекарство.

Съдържа лецитин, получен от соя. Ако сте алергични към соя, не използвайте това лекарство (вижте точка 2 “Не приемайте Opsumit”).

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

3. Как да приемате Opsumit

Opsumit трябва да се предписва само от лекар с опит в лечението на белодробна артериална хипертония.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Препоръчителната доза на Opsumit е една таблетка от 10 mg веднъж дневно. Гълтайте таблетката цяла, с чаша вода. Не дъвчете и не чупете таблетката. Може да приемате Opsumit със или без храна. Най-добре е да приемате таблетката по едно и също време всеки ден.

Ако сте приели повече от необходимата доза Opsumit

Ако сте приели повече таблетки, отколкото Ви е било казано, може да имате главоболие, повдигане или повръщане. Посъветвайте се с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Opsumit

Ако сте пропуснали да приемете Opsumit, вземете една доза веднага, когато си спомните, а след това продължете да приемате таблетките в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Opsumit

Opsumit е лечение, което ще трябва да продължите да приемате, за да контролирате Вашата БАХ. Не спирайте да приемате Opsumit, освен ако не сте съгласували това с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Алергични реакции (подуване около очите, лицето, устните, езика или гърлото, сърбеж и/или обрив)

Ако забележите някой от тези признаци, информирайте незабавно Вашия лекар.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Анемия (нисък брой червени кръвни клетки) или намален хемоглобин
- Главоболие
- Бронхит (възпаление на дихателните пътища)
- Назофарингит (възпаление на гърлото и носните пътища)
- Оток (подуване), особено на глезените и стъпалата

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- Фарингит (възпаление на гърлото)

- Грип
- Инфекции на пикочните пътища (инфекция на пикочния мехур)
- Хипотония (ниско кръвно налягане)
- Назална конгестия (запушен нос)
- Повишени показатели от чернодробни изследвания
- Левкопения (намален брой бели кръвни клетки)
- Тромбоцитопения (намален брой на тромбоцитите)
- Зачервяване на кожата

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Opsumit

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Opsumit след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след "Годен до:" и „EXP". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Opsumit

- Активното вещество е мацитентан. Всяка таблетка съдържа 10 mg мацитентан.
- Другите съставки са лактоза монохидрат, (вижте точка 2 „Opsumit съдържа лактоза, лецитин от соя и натрий“), микрокристална целулоза (E460i), повидон, натриев нишестен гликолат тип А, (вижте точка 2 „Opsumit съдържа лактоза, лецитин от соя и натрий“), магнезиев стеарат (E572), полисорбат 80 (E433), поливинилов алкохол (E1203), титанов диоксид (E171), талк (E553b), соев лецитин (E322) (вижте точка 2 „Opsumit съдържа лактоза, лецитин от соя и натрий“) и ксантанова гума (E415).

Как изглежда Opsumit и какво съдържа опаковката

Opsumit 10 mg таблетки са бели до почти бели, двойноизпъкнали, кръгли, филмирани таблетки с "10" от двете страни.

Opsumit се доставя като филмирани таблетки от 10 mg в блистери с 15 или 30 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

Производител

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.