

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Opsumit 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg μακιτεντάνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει περίπου 37 mg λακτόζης (μονοϋδρικής) και περίπου 0,06 mg λεκιθίνης από φασόλι σόγιας (E322).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Λευκά έως υπόλευκα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, 5,5 mm, στρογγυλά, αμφίκυρτα, με χαραγμένη την ένδειξη «10» και στις δύο πλευρές.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενήλικες

Το Opsumit, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλο φάρμακο, ενδείκνυται για τη μακροχρόνια θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) σε ενήλικες ασθενείς με λειτουργική κατηγορία II έως III κατά ΠΟΥ (βλ. παράγραφο 5.1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Opsumit, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλο φάρμακο, ενδείκνυται για τη μακροχρόνια θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών και σωματικού βάρους ≥ 40 kg με λειτουργική κατηγορία II έως III κατά ΠΟΥ (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται μόνο από γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της ΠΑΥ.

Δοσολογία

Ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών που ζυγίζουν τουλάχιστον 40 kg

Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg άπαξ ημερησίως. Το Opsumit θα πρέπει να λαμβάνεται κάθε ημέρα περίπου την ίδια ώρα.

Εάν ο ασθενής χάσει μία δόση Opsumit, ο ασθενής θα πρέπει να λάβει την οδηγία να τη λάβει το συντομότερο δυνατόν και έπειτα να λάβει την επόμενη δόση στην κανονική προγραμματισμένη ώρα. Ο ασθενής θα πρέπει να λάβει την οδηγία να μην λάβει δύο δόσεις ταυτόχρονα εάν έχει παραλείψει μία δόση.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 10 mg συνιστώνται μόνο σε παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν τουλάχιστον 40 kg. Για παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν λιγότερο από 40 kg, διατίθεται μια χαμηλότερη περιεκτικότητα των 2,5 mg σε διασπειρόμενα δισκία. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα διασπειρόμενα δισκία Opsumit.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Με βάση τα φαρμακοκινητικά (ΦΚ) δεδομένα, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Ωστόσο, δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση της μακιτεντάνης σε ασθενείς με ΠΑΥ με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Δεν πρέπει να ξεκινά αγωγή με Opsumit σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή με κλινικά σημαντικές αυξημένες τιμές ηπατικών αμινοτρανσφερασών (μεγαλύτερες από το 3πλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου ($> 3 \times \text{ULN}$), βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Με βάση τα ΦΚ δεδομένα, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση της μακιτεντάνης σε ασθενείς με ΠΑΥ με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η χρήση του Opsumit δεν συνιστάται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η δοσολογία και η αποτελεσματικότητα της μακιτεντάνης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, όμως δεν μπορεί να γίνει σύσταση για δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Τα επικαλυμμένα με υμένιο δισκία δεν μπορούν να σπάσουν και πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα, με νερό. Μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία, στη σόγια ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Κύηση (βλ. παράγραφο 4.6).
- Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).
- Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (με ή χωρίς κίρρωση) (βλ. παράγραφο 4.2).
- Αρχικές τιμές των ηπατικών αμινοτρανσφερασών (των ασπαρτικών αμινοτρανσφερασών (AST) και/ή αμινοτρανσφερασών της αλανίνης (ALT) $> 3 \times \text{ULN}$) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η ισορροπία οφέλους/κινδύνου της μακιτεντάνης δεν έχει καθοριστεί σε ασθενείς με λειτουργική κατηγορία I κατά ΠΟΥ για την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση.

Ηπατική λειτουργία

Οι αυξήσεις των αμινοτρανσφερασών ήπατος (AST, ALT) έχουν συσχετιστεί με την ΠΑΥ και με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης (ERA). Το Opsumit δεν πρέπει να χορηγείται σε

ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή αυξημένες αμινοτρανσφεράσες ($> 3 \times \text{ULN}$) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3) και δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Εξετάσεις ηπατικών ενζύμων θα πρέπει να πραγματοποιούνται πριν από την έναρξη του Opsumit.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία ηπατικής βλάβης και συνιστάται η μηνιαία παρακολούθηση των τιμών ALT και AST. Εάν εμφανιστούν διαρκείς, ανερμήνευτες, κλινικά σχετικές αυξήσεις αμινοτρανσφεράσης ή εάν οι αυξήσεις συνοδεύονται από αύξηση της χολερυθρίνης $> 2 \times \text{ULN}$ ή από κλινικά συμπτώματα βλάβης του ήπατος (π.χ. ίκτερος), η θεραπεία με Opsumit πρέπει να διακοπεί.

Το ενδεχόμενο επανέναρξης του Opsumit μπορεί να εξεταστεί μετά την επαναφορά των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων σε φυσιολογικό εύρος σε ασθενείς που δεν έχουν εμφανίσει κλινικά συμπτώματα ηπατικής βλάβης. Συνιστάται να ληφθεί συμβουλή ηπατολόγου.

Συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης

Η μείωση στις συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης έχει σχετιστεί με ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης (ERA) συμπεριλαμβανομένης της μακιτεντάνης (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι σχετιζόμενες με τη μακιτεντάνη μειώσεις της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης δεν ήταν προοδευτικές, σταθεροποιήθηκαν μετά τις πρώτες 4-12 εβδομάδες θεραπείας και παρέμειναν σταθερές στη διάρκεια χρόνιας θεραπείας. Περιπτώσεις αναιμίας στις οποίες ήταν αναγκαία η μετάγγιση αιμοσφαιρίων έχουν αναφερθεί με τη μακιτεντάνη και άλλους ERA. Η έναρξη του Opsumit δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή αναιμία. Συνιστάται να μετρώνται οι συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης πριν από την έναρξη της θεραπείας και να επαναλαμβάνονται οι εξετάσεις στη διάρκεια της θεραπείας σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις.

Φλεβοαποφρακτική πνευμονοπάθεια

Περιπτώσεις πνευμονικού οιδήματος έχουν αναφερθεί με αγγειοδιασταλτικά (κυρίως με προστακυκλίνες) όταν αυτά χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με φλεβοαποφρακτική πνευμονοπάθεια. Συνεπώς, εάν εμφανιστούν σημεία πνευμονικού οιδήματος όταν η μακιτεντάνη χορηγηθεί σε ασθενείς με ΠΑΥ, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα πνευμονικής φλεβοαποφρακτικής πνευμονοπάθειας.

Χρήση σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Η θεραπεία με Opsumit πρέπει να ξεκινά σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία μόνο εφόσον έχει επαληθευτεί η απουσία κύησης, όταν έχουν δοθεί κατάλληλες συμβουλές για λήψη αντισύλληψης και εφόσον χρησιμοποιείται αξιόπιστη μέθοδος αντισύλληψης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6). Οι γυναίκες δεν θα πρέπει να μείνουν έγκυες για 1 μήνα μετά τη διακοπή του Opsumit. Συνιστάται να γίνονται μηνιαία τεστ εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Opsumit για την έγκαιρη ανίχνευση της κύησης.

Συγχωρήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4

Κατά την παρουσία ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4, μπορεί να εμφανιστεί μειωμένη αποτελεσματικότητα της μακιτεντάνης. Θα πρέπει να αποφεύγεται ο συνδυασμός της μακιτεντάνης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, βότανο St. John's wort, καρβαμαζεπίνη και φαινυτοΐνη) (βλ. παράγραφο 4.5).

Συγχωρήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4

Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση της μακιτεντάνης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, βορικοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, τελιοθρομυκίνη, νεφαζοδόνη, ριτοναβίρη και σακουϊναβίρη) (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χρήση με μέτριους διπλούς ή συνδυαστικούς αναστολείς CYP3A4 και CYP2C9

Απαιτείται προσοχή όταν η μακιτεντάνη χορηγείται ταυτόχρονα με μέτριους διπλούς αναστολείς του CYP3A4 και του CYP2C9 (π.χ. φλουκοναζόλη και αμιωδαρόνη) (βλ. παράγραφο 4.5).

Απαιτείται επίσης προσοχή όταν η μακιτεντάνη χορηγείται ταυτόχρονα με ένα μέτριο αναστολέα του CYP3A4 (π.χ. σιπροφλοξασίνη, κυκλοσπορίνη, διλτιαζέμη, ερυθρομυκίνη, βεραπαμίλη) και ένα μέτριο αναστολέα του CYP2C9 (π.χ. μικοναζόλη, πιπερίνη) (βλ. παράγραφο 4.5).

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν υπόταση και αναιμία στη διάρκεια θεραπείας με μακιτεντάνη. Επομένως, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης και της αιμοσφαιρίνης. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση της μακιτεντάνης σε ασθενείς με ΠΑΥ και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Συνιστάται προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό. Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση της μακιτεντάνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, επομένως το Opsumit δεν συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Έκδοχα με γνωστές δράσεις

Το Opsumit περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακής απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το Opsumit περιέχει λεκιθίνη που προέρχεται από φασόλι σόγιας. Εάν ένας ασθενής έχει υπερευαισθησία στη σόγια, το Opsumit δεν πρέπει να χρησιμοποιείται (βλ. παράγραφο 4.3).

Άλλα έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες *in vitro*

Το CYP3A4 του κυτοχρώματος P450 είναι το κύριο ένζυμο που συμμετέχει στο μεταβολισμό της μακιτεντάνης και στο σχηματισμό του ενεργού μεταβολίτη της, της απροσιτεντάνης, με μικρή συνεισφορά από τα ένζυμα CYP2C8, CYP2C9 και CYP2C19 (βλ. παράγραφο 5.2). Η μακιτεντάνη και ο ενεργός μεταβολίτης της δεν έχουν κλινικά σχετική ανασταλτική ή επαγωγική επίδραση στα ένζυμα του κυτοχρώματος P450.

Η μακιτεντάνη και ο ενεργός μεταβολίτης της δεν είναι αναστολείς των ηπατικών ή νεφρικών μεταφορέων πρόσληψης σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις, συμπεριλαμβανομένων των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP1B1 και OATP1B3). Η μακιτεντάνη και ο ενεργός μεταβολίτης της δεν είναι σχετικά υποστρώματα των OATP1B1 και OATP1B3, ωστόσο εισέρχονται στο ήπαρ με παθητική διάχυση.

Η μακιτεντάνη και ο ενεργός μεταβολίτης της δεν είναι αναστολείς των αντλιών ενεργού ηπατικής ή νεφρικής απέκκρισης σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις, συμπεριλαμβανομένων της πρωτεΐνης πολυφαρμακευτικής αντοχής (P-gp, MDR-1) και των πρωτεϊνών-μεταφορέων πολυφαρμακευτικής εξώθησης και εξώθησης τοξινών (MATE1 και MATE2-K). Η μακιτεντάνη δεν είναι υπόστρωμα για την P-gp/MDR-1.

Σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις, η μακιτεντάνη και ο ενεργός μεταβολίτης της δεν αλληλεπιδρούν με πρωτεΐνες που συμμετέχουν στη μεταφορά των χολικών αλάτων στο ήπαρ, δηλαδή με την αντλία

εξαγωγής χολικών αλάτων (BSEP) και με το πολυπεπτίδιο συµµεταφορέα ταυροχολικού νατρίου (NTCP).

Μελέτες *in vivo*

Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4

Η ταυτόχρονη θεραπεία με ριφαμπικίνη 600 mg ηµερησίως, έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4, µείωσε την έκθεση σταθερής κατάστασης στη μακιτεντάνη κατά 79%, αλλά δεν επηρέασε την έκθεση στον ενεργό µεταβολίτη της. Πρέπει να ληφθεί υπόψη η µειωµένη αποτελεσµατικότητα της μακιτεντάνης µε παρουσία ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, όπως η ριφαμπικίνη. Ο συνδυασµός µακιτεντάνης µε ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4).

Κετοконаζόλη

Με παρουσία κετοконаζόλης 400 mg µία φορά ηµερησίως, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, η έκθεση στη µακιτεντάνη αυξήθηκε σχεδόν στο διπλάσιο. Η προβλεπόµενη αύξηση ήταν περίπου τριπλάσια κατά την παρουσία κετοконаζόλης 200 mg δύο φορές ηµερησίως εφαρµόζοντας ένα φαρµακοκινητικό µοντέλο που βασίζεται στη φυσιολογία (PBPK). Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι αβεβαιότητες που προκύπτουν από αυτό το µοντέλο. Η έκθεση στον ενεργό µεταβολίτη της µακιτεντάνης µειώθηκε κατά 26%. Απαιτείται προσοχή όταν η µακιτεντάνη χορηγείται ταυτόχρονα µε ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.4).

Φλουконаζόλη

Με παρουσία φλουконаζόλης 400 mg ηµερησίως, ενός µέτριου διπλού αναστολέα του CYP3A4 και του CYP2C9, η έκθεση στη µακιτεντάνη ενδέχεται να αυξηθεί περίπου 3,8 φορές µε βάση το PBPK µοντέλο. Ωστόσο, δεν υπήρξε κλινικά σχετική αλλαγή στην έκθεση στον ενεργό µεταβολίτη της µακιτεντάνης. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι αβεβαιότητες ενός τέτοιου µοντέλου. Απαιτείται προσοχή όταν η µακιτεντάνη χορηγείται ταυτόχρονα µε µέτριους διπλούς αναστολείς του CYP3A4 και του CYP2C9 (π.χ. φλουконаζόλη και αµιωδαρόνη) (βλ. παράγραφο 4.4).

Απαιτείται επίσης προσοχή όταν η µακιτεντάνη χορηγείται ταυτόχρονα µε ένα µέτριο αναστολέα του CYP3A4 (π.χ. σιπροφλοξασίνη, κυκλοσπορίνη, διλτιαζέµη, ερυθροµυκίνη, βεραπαµίλη) και ένα µέτριο αναστολέα του CYP2C9 (π.χ. µικοναζόλη, πιπερίνη) (βλ. παράγραφο 4.4).

Βαρφαρίνη

Η µακιτεντάνη όταν χορηγήθηκε σε πολλαπλές δόσεις των 10 mg µία φορά ηµερησίως δεν είχε καµία επίδραση στην έκθεση σε S-βαρφαρίνη (υπόστρωµα CYP2C9) ή R-βαρφαρίνη (υπόστρωµα CYP3A4) ύστερα από µία δόση βαρφαρίνης 25 mg. Η φαρµακοδυναµική επίδραση της βαρφαρίνης στο Διεθνές Κανονικοποιηµένο Πηλίκο (INR) δεν επηρεάστηκε από τη µακιτεντάνη. Η φαρµακοκινητική της µακιτεντάνης και του ενεργού µεταβολίτη της δεν επηρεάστηκαν από τη βαρφαρίνη.

Σιλδεναφίλη

Σε σταθερή κατάσταση, η έκθεση σε σιλδεναφίλη 20 mg τρεις φορές ηµερησίως αυξήθηκε κατά 15% κατά τη συγχορήγηση µακιτεντάνης 10 mg µία φορά ηµερησίως. Η σιλδεναφίλη, υπόστρωµα του CYP3A4, δεν επηρέασε τη φαρµακοκινητική της µακιτεντάνης, ενώ εµφανίστηκε µείωση 15% στην έκθεση στον ενεργό µεταβολίτη της µακιτεντάνης. Αυτές οι αλλαγές δεν θεωρούνται κλινικά σχετικές. Σε µια ελεγχόµενη µε εικονικό φάρµακο δοκιµή σε ασθενείς µε ΠΑΥ, καταδείχθηκαν η αποτελεσµατικότητα και η ασφάλεια της µακιτεντάνης σε συνδυασµό µε σιλδεναφίλη.

Κυκλοσπορίνη Α

Η ταυτόχρονη θεραπεία µε κυκλοσπορίνη Α 100 mg δύο φορές ηµερησίως, έναν συνδυαστικό αναστολέα των CYP3A4 και OATP, δεν αλλοίωσε την έκθεση σταθερής κατάστασης στη µακιτεντάνη και στον ενεργό µεταβολίτη της σε κλινικά σχετικό βαθµό.

Ορμονικά αντισυλληπτικά

Η μακιτεντάνη σε δόση 10 mg άπαξ ημερησίως δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική ενός από στόματος χορηγούμενου αντισυλληπτικού (1 mg νορεθιστερόνης και 35 μg αιθυνιλικής οιστραδιόλης).

Φάρμακα που είναι υποστρώματα της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP)

Η μακιτεντάνη σε δόση 10 mg άπαξ ημερησίως δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική ενός φαρμάκου που είναι υπόστρωμα της BCRP (1 mg ριοσιγουάτης, 10 mg ροσουβαστατίνης).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Χρήση σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Η θεραπεία με Orsumit πρέπει να ξεκινά σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία μόνο εφόσον έχει επαληθευτεί η απουσία κύησης, όταν έχουν δοθεί κατάλληλες συμβουλές για λήψη αντισύλληψης και εφόσον χρησιμοποιείται αξιόπιστη μέθοδος αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4). Οι γυναίκες δεν θα πρέπει να μείνουν έγκυες για 1 μήνα μετά τη διακοπή του Orsumit. Συνιστάται να γίνονται μηνιαία τεστ εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Orsumit για την έγκαιρη ανίχνευση της κύησης.

Κύηση

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της μακιτεντάνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τον άνθρωπο παραμένει άγνωστος. Το Orsumit αντενδείκνυται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.3).

Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν η μακιτεντάνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Σε αρουραίους, η μακιτεντάνη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα κατά το θηλασμό (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το θηλάζον βρέφος. Το Orsumit αντενδείκνυται στη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3).

Ανδρική γονιμότητα

Ανάπτυξη ατροφίας των ορχικών σωληναρίων σε αρσενικά ζώα παρατηρήθηκε μετά τη θεραπεία με μακιτεντάνη (βλ. παράγραφο 5.3). Μειώσεις στον αριθμό των σπερματοζωαρίων έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ERAs. Η μακιτεντάνη, όπως και άλλοι ERAs, μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στην σπερματογένεση στους άντρες.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η μακιτεντάνη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, ενδέχεται να επέλθουν ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κεφαλαλγία, υπόταση) που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα στην οδήγηση και το χειρισμό μηχανών (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στη μελέτη SERAPHIN ήταν η ρινοφαρυγγίτιδα (14%), η κεφαλαλγία (13,6%) και η αναιμία (13,2%, βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η ασφάλεια της μακιτεντάνης αξιολογήθηκε σε μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή με 742 ενήλικες και εφήβους ασθενείς με συμπτωματική ΠΑΥ (μελέτη SERAPHIN). Η μέση διάρκεια θεραπείας ήταν 103,9 εβδομάδες στην ομάδα μακιτεντάνης 10 mg και 85,3 εβδομάδες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι σχετιζόμενες με τη μακιτεντάνη ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες αναφέρθηκαν στη διάρκεια αυτής της κλινικής μελέτης, παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα. Περιλαμβάνονται επίσης οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία.

Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Ρινοφαρυγγίτιδα
	Πολύ συχνές	Βρογχίτιδα
	Συχνές	Φαρυγγίτιδα
	Συχνές	Γρίπη
	Συχνές	Ουρολοιμώξη
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Αναιμία, μείωση αιμοσφαιρίνης ⁵
	Συχνές	Λευκοπενία ⁶
	Συχνές	Θρομβοπενία ⁷
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. αγγειοοίδημα, κνησμός, εξάνθημα) ¹
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπόταση ² , ερυθρίαση
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές του μεσοθωρακίου	Συχνές	Πνικτή συμφορήση ¹
Ηπατοχολικές διαταραχές	Συχνές	Αυξήσεις αμινοτρανσφεράσης ⁴
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνές	Αυξημένη αιμορραγία της μήτρας ⁸
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πολύ συχνές	Οίδημα, κατακράτηση υγρών ³

¹ Τα δεδομένα προέρχονται από συγκεντρωτικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες.

⁸ Περιλαμβάνονται οι προτιμώμενοι όροι έντονη εμμηνορροϊκή αιμορραγία, παθολογική αιμορραγία της μήτρας, αιμορραγία εντός του εμμηνορυσιακού κύκλου, αιμορραγία της μήτρας/κολπική αιμορραγία, πολυμηνόρροια και έμμηνος ρύση ακανόνιστη. Συχνότητα βάσει της έκθεσης στα θήλα.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

² Η υπόταση έχει συσχετιστεί με τη χρήση των ERA συμπεριλαμβανομένης της μακιτεντάνης. Στη SERAPHIN, μια μακροχρόνια, διπλή-τυφλή μελέτη σε ασθενείς με ΠΑΥ, αναφέρθηκε υπόταση για το

7,0% και το 4,4% σε ασθενείς που λάμβαναν μακιτεντάνη 10 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Αυτό αντιστοιχούσε σε συχνότητα 3,5 επεισοδίων ανά 100 έτη ασθενών έκθεσης στη μακιτεντάνη 10 mg συγκριτικά με 2,7 επεισόδια ανά 100 έτη ασθενών έκθεσης σε εικονικό φάρμακο.

³ Το οίδημα/η κατακράτηση υγρών συσχετίστηκαν με τη χρήση των ERA συμπεριλαμβανομένης της μακιτεντάνης. Στη SERAPHIN, μια μακροχρόνια διπλή-τυφλή μελέτη σε ασθενείς με ΠΑΥ, η συχνότητα εμφάνισης οιδήματος ως ΑΕ στη μακιτεντάνη 10 mg και σε ομάδες θεραπείας εικονικού φαρμάκου ήταν 21,9% και 20,5%, αντίστοιχα. Σε μια διπλά τυφλή μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση, η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών περιφερικού οιδήματος στις ομάδες θεραπείας μακιτεντάνης και εικονικού φαρμάκου ήταν 11,8% και 6,8%, αντίστοιχα. Σε δύο διπλά τυφλές κλινικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με δακτυλικά έλκη σχετιζόμενα με συστηματική σκλήρυνση, η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών περιφερικού οιδήματος κυμαίνονταν από 13,4% έως 16,1% στις ομάδες της μακιτεντάνης των 10 mg και από 6,2% έως 4,5% στις ομάδες εικονικού φαρμάκου.

Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις

⁴ Ηπατικές αμινοτρανσφεράσες

Η συχνότητα εμφάνισης αυξήσεων των αμινοτρανσφερασών (ALT/AST) $> 3 \times \text{ULN}$ ήταν 3,4% στη μακιτεντάνη 10 mg και 4,5% στο εικονικό φάρμακο στη SERAPHIN, μια διπλή-τυφλή μελέτη σε ασθενείς με ΠΑΥ. Αυξήσεις $> 5 \times \text{ULN}$ εμφανίστηκαν στο 2,5% των ασθενών που λάμβαναν μακιτεντάνη 10 mg έναντι του 2% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

⁵ Αιμοσφαιρίνη

Στη SERAPHIN, μια διπλή-τυφλή μελέτη σε ασθενείς με ΠΑΥ, η μακιτεντάνη 10 mg σχετίστηκε με μέση μείωση της αιμοσφαιρίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου 1 g/dl. Μια μείωση από την τιμή αναφοράς στη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης έως κάτω του 10 g/dl αναφέρθηκε στο 8,7% των ασθενών που λάμβαναν μακιτεντάνη 10 mg και στο 3,4% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

⁶ Λευκά αιμοσφαίρια

Στη SERAPHIN, μια διπλή-τυφλή μελέτη σε ασθενείς με ΠΑΥ, η μακιτεντάνη 10 mg σχετίστηκε με μείωση του μέσου αριθμού λευκοκυττάρων από την τιμή αναφοράς $0,7 \times 10^9/\text{L}$ έναντι καμίας αλλαγής σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

⁷ Αιμοπετάλια

Στη SERAPHIN, μια διπλή-τυφλή μελέτη σε ασθενείς με ΠΑΥ, η μακιτεντάνη 10 mg σχετίστηκε με μείωση του μέσου αριθμού αιμοπεταλίων $17 \times 10^9/\text{L}$ έναντι μιας μέσης μείωσης $11 \times 10^9/\text{L}$ σε ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Μακροχρόνια ασφάλεια

Από τους 742 ασθενείς που έλαβαν μέρος στη βασική, διπλά τυφλή μελέτη SERAPHIN, 550 ασθενείς εντάχθηκαν σε μια μακροχρόνια, ανοιχτής επισημάνσης (OL) μελέτη επέκτασης. (Η κοόρτη OL συμπεριέλαβε 182 ασθενείς οι οποίοι συνέχισαν με μακιτεντάνη 10 mg και 368 ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν εικονικό φάρμακο ή μακιτεντάνη 3 mg και μετατάχθηκαν σε μακιτεντάνη 10 mg.)

Η μακροχρόνια παρακολούθηση αυτών των 550 ασθενών για διάμεσο χρόνο έκθεσης 3,3 ετών και μέγιστο χρόνο έκθεσης 10,9 ετών έδειξε προφίλ ασφάλειας συμβατό με εκείνο που περιγράφηκε παραπάνω κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής φάσης της SERAPHIN.

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας ≥ 2 ετών έως κάτω των 18 ετών)

Η ασφάλεια της μακιτεντάνης αξιολογήθηκε στην TOMORROW, μια μελέτη Φάσης 3 σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΑΥ. Συνολικά, 72 ασθενείς ηλικίας ≥ 2 ετών έως κάτω των 18 ετών τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν Opsumit. Η μέση ηλικία κατά την ένταξη ήταν 10,5 έτη (εύρος 2,1 έτη-17,9 έτη). Η διάμεση διάρκεια θεραπείας στην τυχαιοποιημένη μελέτη ήταν 168,4 εβδομάδες (εύρος 12,9 εβδομάδες-312,4 εβδομάδες) στο σκέλος του Opsumit.

Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας σε αυτόν τον παιδιατρικό πληθυσμό ήταν συμβατό με εκείνο που παρατηρήθηκε στον ενήλικο πληθυσμό. Εκτός από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατέθηκαν παραπάνω σε μορφή πίνακα, αναφέρθηκαν οι ακόλουθες παιδιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες: λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού (31,9%), ρινίτιδα (8,3%) και γαστρεντερίτιδα (11,1%).

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας ≥ 1 μηνός έως κάτω των 2 ετών)

Επιπρόσθετα, 11 ασθενείς ηλικίας ≥ 1 μηνός έως κάτω των 2 ετών εντάχθηκαν για να λάβουν Opsumit χωρίς τυχαιοποίηση, 9 ασθενείς από το ανοιχτής επισήμανσης σκέλος της μελέτης TOMORROW και 2 Ιάπωνες ασθενείς από τη μελέτη PAH3001. Κατά την ένταξη, το ηλικιακό εύρος των ασθενών από τη μελέτη TOMORROW ήταν 1,2 έτη έως 1,9 έτη και η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 37,1 εβδομάδες (εύρος 7,0-72,9 εβδομάδες). Κατά την ένταξη, οι ηλικίες των 2 ασθενών από τη μελέτη PAH3001 ήταν 21 μηνών και 22 μηνών.

Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας σε αυτόν τον παιδιατρικό πληθυσμό ήταν συμβατό με εκείνο που παρατηρήθηκε στον ενήλικο πληθυσμό και στον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας ≥ 2 ετών έως κάτω των 18 ετών, ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα κλινικής ασφάλειας είναι πολύ περιορισμένα για να τεκμηριωθεί ένα ισχυρό συμπέρασμα για την ασφάλεια σε παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Η ασφάλεια της μακιτεντάνης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 4.2).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Η μακιτεντάνη χορηγήθηκε ως εφάπαξ δόση έως 600 mg σε υγιείς ενήλικες συμμετέχοντες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν κεφαλαλγία, ναυτία και έμετος. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να λαμβάνονται τα καθιερωμένα υποστηρικτικά μέτρα, ανάλογα με τις ανάγκες. Λόγω του υψηλού βαθμού δέσμευσης της μακιτεντάνης στις πρωτεΐνες πλάσματος, η αιμοδιύλιση ενδέχεται να μην είναι αποτελεσματική.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντι-υπερτασικά, αντι-υπερτασικά για πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. κωδικός ATC: C02KX04.

Μηχανισμός δράσης

Η ενδοθηλίνη (ET)-1 και οι υποδοχείς της (ET_A και ET_B) προκαλούν μια ποικιλία επιδράσεων, όπως αγγειοσυστολή, ίνωση, πολλαπλασιασμό, υπερτροφία και φλεγμονή. Σε νόσους όπως η ΠΑΥ, το τοπικό σύστημα ενδοθηλίνης ρυθμίζεται ανοδικά και σχετίζεται με αγγειακή υπερτροφία και οργανική βλάβη.

Η μακιτεντάνη είναι ένας από στόματος δραστικός, ισχυρός ανταγωνιστής υποδοχέων της ενδοθηλίνης, που δρα τόσο στους υποδοχείς ET_A όσο και στους υποδοχείς ET_B και περίπου 100 φορές πιο εκλεκτικός για τους υποδοχείς ET_A συγκριτικά με τους ET_B *in vitro*. Η μακιτεντάνη εμφανίζει υψηλή συνάφεια και σταθερή κάλυψη των υποδοχέων της ET σε λεία μυϊκά κύτταρα της ανθρώπινης πνευμονικής αρτηρίας. Αυτό προλαμβάνει την ενεργοποίηση των συστημάτων δευτέρων αγγελιοφόρων, που προκαλούνται από την ενδοθηλίνη, με αποτέλεσμα την αγγειοσυστολή και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

Μια πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων, καθοδηγούμενη από συμβάντα, Φάσης 3 μελέτη έκβασης (AC-055-302/SERAPHIN) πραγματοποιήθηκε σε 742 ασθενείς με συμπτωματική ΠΑΥ, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες θεραπείας (εικονικό φάρμακο [N = 250], 3 mg [N = 250] ή 10 mg [N = 242] μακιτεντάνης μία φορά ημερησίως) για να αξιολογηθεί η μακροχρόνια επίδραση στη νοσηρότητα ή τη θνησιμότητα.

Κατά την έναρξη, η πλειονότητα των εγγεγραμμένων ασθενών (64%) λάμβανε μια σταθερή δόση ειδικής θεραπείας για την ΠΑΥ, είτε αναστολείς φωσφοδιεστεράσης από το στόμα (61%) ή/και εισπνεόμενα/από στόματος προστανοειδή (6%).

Το κύριο τελικό σημείο ήταν ο χρόνος έως την πρώτη εκδήλωση συμβάντος νοσηρότητας ή θνησιμότητας, έως το τέλος της διπλά-τυφλής θεραπείας, το οποίο ορίζεται από θάνατο ή διάνοιξη του μεσοκοιλιακού διαφράγματος ή μεταμόσχευση πνεύμονα ή χορήγηση ενδοφλέβιων (i.v.) ή υποδόριων (s.c.) προστανοειδών ή άλλη επιδείνωση της ΠΑΥ. Ως άλλη επιδείνωση της ΠΑΥ ορίστηκε η παρουσία και των τριών παρακάτω συστατικών στοιχείων: σταθερή μείωση της απόστασης βάδισης 6 λεπτών (6MWD) τουλάχιστον κατά 15% από την τιμή αναφοράς, επιδείνωση των συμπτωμάτων της ΠΑΥ (επιδείνωση της λειτουργικής κατηγορίας κατά ΠΟΥ ή της δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας), και ανάγκη για νέα θεραπεία για την ΠΑΥ. Όλα τα συμβάντα επιβεβαιώθηκαν από ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης, η οποία δεν γνώριζε την κατανομή της θεραπείας στους ασθενείς.

Όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν μέχρι το τέλος της μελέτης (EOS) για την κατάσταση της υγείας τους. Ως EOS ορίστηκε η συμπλήρωση του προκαθορισμένου αριθμού κύριων τελικών συμβάντων. Στην περίοδο μεταξύ του τέλους της θεραπείας (EOT) και του τέλους της μελέτης, οι ασθενείς μπορούσαν να λαμβάνουν μακιτεντάνη 10 mg ανοιχτής επισήμανσης ή άλλη θεραπεία για την ΠΑΥ. Η συνολική μέση διάρκεια διπλής-τυφλής θεραπείας ήταν 115 εβδομάδες (έως το μέγιστο όριο των 188 εβδομάδων θεραπείας με μακιτεντάνη).

Η μέση ηλικία όλων των ασθενών ήταν 46 έτη (εύρος 12-85 ετών, συμπεριλαμβανομένων 20 ασθενών κάτω των 18 ετών, 706 ασθενών μεταξύ 18-74 ετών και 16 ασθενών ηλικίας 75 και άνω) και η πλειονότητα των ασθενών ήταν Καυκάσιοι (55%) και γυναίκες (77%). Περίπου το 52%, 46%, και 2% των ασθενών ανήκαν σε λειτουργική κατηγορία II, III και IV κατά ΠΟΥ, αντίστοιχα.

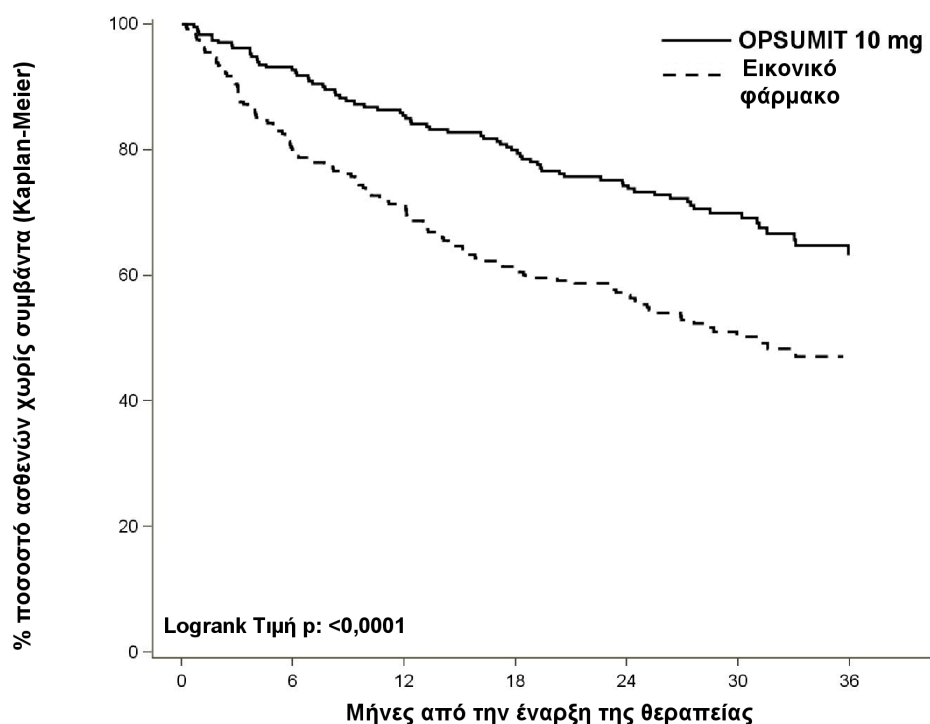
Η ιδιοπαθής ή η κληρονομική ΠΑΥ ήταν η πιο συχνή αιτιολογία στον πληθυσμό της μελέτης (57%), κατόπιν η ΠΑΥ λόγω διαταραχών του συνδετικού ιστού (31%), η ΠΑΥ που σχετίζεται με διορθωμένη απλή συγγενή καρδιοπάθεια (8%) και η ΠΑΥ που σχετίζεται με άλλες αιτίες (φαρμακευτικά προϊόντα και τοξίνες [3%] και HIV [1%]).

Τελικά σημεία έκβασης

Η θεραπεία με μακιτεντάνη 10 mg είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του κινδύνου κατά 45% (λόγος κινδύνου [HR] 0,55, 97,5% CI 0,39 έως 0,76, logrank $p < 0,0001$) έναντι του σύνθετου τελικού σημείου νοσηρότητας-θνησιμότητας έως το ΕΟΤ συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο [Σχήμα 1 και Πίνακας 1]. Η επίδραση της θεραπείας καθορίστηκε νωρίς και ήταν σταθερή.

Η αποτελεσματικότητα της μακιτεντάνης 10 mg στο κύριο τελικό σημείο ήταν σταθερή στις υποομάδες ηλικίας, φύλου, εθνικότητας, γεωγραφικής περιοχής, αιτιολογίας, με βάση τη χορήγηση μονοθεραπείας ή συνδυαστικά με άλλη θεραπεία για την ΠΑΥ και βάσει της λειτουργικής κατηγορίας κατά ΠΟΥ (I/II και III/IV).

Σχήμα 1 Εκτιμήσεις Kaplan-Meier του πρώτου συμβάντος νοσηρότητας-θνησιμότητας στη μελέτη SERAPHIN



Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο							
OPSUMIT 10 mg	242	208	187	171	155	91	41
Εικονικό φάρμακο	250	188	160	135	122	64	23

Πίνακας 1: Περίληψη συμβάντων έκβασης

Τελικά σημεία & στατιστικά στοιχεία	Ασθενείς με συμβάντα		Σύγκριση θεραπείας: Μακιτεντάνη 10 mg έναντι εικονικού φαρμάκου			
	Εικονικό φάρμακο (N = 250)	Μακιτεντάνη 10 mg (N = 242)	Απόλυτη μείωση κινδύνου	Σχετική μείωση κινδύνου (97,5% CI)	HR ^a (97,5% CI)	Τιμή p Logrank
Συμβάν νοσηρότητας-θνησιμότητας ^β	53%	37%	16%	45% (24%, 61%)	0,55 (0,39, 0,76)	< 0,0001

Θάνατος^γ n (%)	19 (7,6%)	14 (5,8%)	2%	36% (-42%, 71%)	0,64 (0,29, 1.42)	0,20
Επιδείνωση της ΠΑΥ n (%)	93 (37,2%)	59 (24,4%)	13%	49% (27%, 65%)	0,51 (0,35, 0,73)	< 0,0001
Έναρξη i.v./s.c. προστανοειδ ών n (%)	6 (2,4%)	1 (0,4%)	2%			

^α= με βάση το μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox

^β = % ασθενών με συμβάν στους 36 μήνες = $100 \times (1 - \text{εκτίμηση KM})$

^γ = θάνατος από οποιαδήποτε αιτία έως το EOT ανεξάρτητα από προηγούμενη επιδείνωση

Ο αριθμός θανάτων από οποιαδήποτε αιτία έως το EOS κατά τη θεραπεία με μακιτεντάνη 10 mg ήταν 35 έναντι 44 ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο (HR 0,77; 97,5% CI: 0,46 έως 1,28).

Ο κίνδυνος του σχετιζόμενου με την ΠΑΥ θανάτου ή της νοσηλείας για ΠΑΥ έως το EOT μειώθηκε κατά 50% (HR 0,50, 97,5% CI: 0,34 έως 0,75, logrank $p < 0,0001$) σε ασθενείς που ελάμβαναν μακιτεντάνη 10 mg (50 συμβάντα) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (84 συμβάντα). Σε διάστημα 36 μηνών, το 44,6% ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο και το 29,4% ασθενών που ελάμβαναν μακιτεντάνη 10 mg (Απόλυτη μείωση κινδύνου = 15,2%) είχαν νοσηλευτεί για ΠΑΥ ή είχαν πεθάνει από αιτία που σχετίζεται με την ΠΑΥ.

Συμπτωματικά τελικά σημεία

Η δυνατότητα άσκησης εκτιμήθηκε ως δευτερεύον τελικό σημείο. Η θεραπεία με μακιτεντάνη 10 mg τον Μήνα 6 οδήγησε σε διορθωμένη με εικονικό φάρμακο μέση αύξηση του 6MWD στα 22 μέτρα (97,5% CI: 3 έως 41, $p = 0,0078$). Η εκτίμηση του 6MWD κατά λειτουργική κατηγορία οδήγησε σε μια διορθωμένη με εικονικό φάρμακο μέση αύξηση από την τιμή αναφοράς έως τον Μήνα 6 σε ασθενείς με λειτουργική κατηγορία III/IV της τάξης των 37 μέτρων (97,5% CI: 5 έως 69) και σε ασθενείς με λειτουργική κατηγορία I/II της τάξης των 12 μέτρων (97,5% CI: -8 έως 33). Η αύξηση του 6MWD που επιτεύχθηκε με τη μακιτεντάνη διατηρήθηκε στη διάρκεια της μελέτης.

Η θεραπεία με μακιτεντάνη 10 mg τον Μήνα 6 οδήγησε σε υψηλότερη κατά 74% πιθανότητα βελτίωσης της λειτουργικής κατηγορίας κατά ΠΟΥ σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (λόγος κινδύνου 1,74, 97,5% CI: 1,10 έως 2,74, $p = 0,0063$).

Η μακιτεντάνη 10 mg βελτίωσε την ποιότητα ζωής που αξιολογήθηκε με το ερωτηματολόγιο SF-36.

Αιμοδυναμικά τελικά σημεία

Οι αιμοδυναμικές παράμετροι αξιολογήθηκαν σε ένα υποσύνολο ασθενών (εικονικό φάρμακο [N = 67], μακιτεντάνη 10 mg [N = 57]) ύστερα από 6 μήνες θεραπείας. Οι ασθενείς που ελάμβαναν μακιτεντάνη 10 mg πέτυχαν μέση μείωση 36,5% (97,5% CI: 21,7 έως 49,2%) της πνευμονικής αγγειακής αντίστασης και αύξηση 0,58 l/min/m² (97,5% CI: 0,28 έως 0,93 l/min/m²) του καρδιακού δείκτη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Μακροχρόνια δεδομένα για την ΠΑΥ

Στη μακροχρόνια παρακολούθηση 242 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με μακιτεντάνη 10 mg στη διπλά τυφλή (DB) φάση της μελέτης SERAPHIN, εκ των οποίων 182 συνέχισαν με μακιτεντάνη στην ανοιχτής επισήμανσης (OL) μελέτη επέκτασης (SERAPHIN OL) (κοόρτη DB/OL), οι εκτιμήσεις επιβίωσης κατά Kaplan-Meier στα 1, 2, 5, 7 και 9 έτη ήταν 95%, 89%, 73%, 63% και 53%, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 5,9 έτη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα στον παιδιατρικό πληθυσμό βασίζεται κατά κύριο λόγο σε μια άσκηση παρέκτασης με βάση την αντιστοίχιση της έκθεσης στο εύρος δοσολογίας που είναι αποτελεσματικό στους ενήλικες δεδομένης της ομοιότητας της νόσου στα παιδιά και στους ενήλικες, καθώς και στα υποστηρικτικά δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη μελέτη Φάσης 3 TOMORROW που περιγράφεται παρακάτω.

Μια πολυκεντρική, ανοιχτής επισημάνσης, τυχαιοποιημένη, Φάσης 3 μελέτη με μια ανοιχτής επισημάνσης, μονού σκέλους περίοδο επέκτασης (TOMORROW) πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής, της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της μακιτεντάνης σε παιδιατρικούς ασθενείς με συμπτωματική ΠΑΥ.

Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ο χαρακτηρισμός της φαρμακοκινητικής (βλ. παράγραφο 5.2).

Το βασικό δευτερεύον συνδυασμένο τελικό σημείο ήταν ο χρόνος έως την πρώτη επιβεβαιωμένη από Επιτροπή Κλινικών Συμβάντων (CEC) εξέλιξη της νόσου που συνέβη μεταξύ της τυχαιοποίησης και της επίσκεψης στη λήξη της βασικής περιόδου (EOCP), η οποία ορίζεται ως θάνατος (οποιασδήποτε αιτιολογίας), ή κολπική διαφραγματοστομία ή αναστόμωση Potts, ή εγγραφή σε λίστα μεταμόσχευσης πνεύμονα, ή νοσηλεία λόγω επιδείνωσης της ΠΑΥ ή κλινική επιδείνωση της ΠΑΥ. Η κλινική επιδείνωση της ΠΑΥ ορίστηκε ως εξής: ανάγκη για, ή έναρξη νέας, ειδικής για την ΠΑΥ θεραπείας ή ενδοφλέβια διουρητικά ή συνεχής χρήση οξυγόνου ΚΑΙ τουλάχιστον 1 από τα ακόλουθα: επιδείνωση της λειτουργικής κατηγορίας κατά ΠΟΥ, ή νέα εμφάνιση ή επιδείνωση συμπτωμάτων συγκοπής, ή νέα εμφάνιση ή επιδείνωση τουλάχιστον 2 συμπτωμάτων της ΠΑΥ ή νέα εμφάνιση ή επιδείνωση σημείων δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας μη ανταποκρινόμενης σε από στόματος διουρητικά.

Στα άλλα δευτερεύοντα τελικά σημεία συμπεριλήφθηκαν: χρόνος έως την πρώτη επιβεβαιωμένη από CEC νοσηλεία για ΠΑΥ, χρόνος έως τον επιβεβαιωμένο από CEC θάνατο λόγω ΠΑΥ, αμφότεροι μεταξύ τυχαιοποίησης και EOCP, χρόνος έως τον θάνατο οποιασδήποτε αιτιολογίας μεταξύ τυχαιοποίησης και EOCP, μεταβολή στη λειτουργική κατηγορία κατά ΠΟΥ, καθώς και στα δεδομένα για το αμινοτελικό άκρο της προορμόνης του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (NT-proBNP).

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας ≥ 2 ετών έως κάτω των 18 ετών)

Συνολικά, 148 ασθενείς ηλικίας ≥ 2 ετών έως < 18 ετών τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν είτε μακιτεντάνη είτε το Πρότυπο Φροντίδας (SoC). Το SoC περιελάμβανε θεραπεία μη ειδική για την ΠΑΥ και/ή έως 2 φάρμακα ειδικά για την ΠΑΥ (συμπεριλαμβανομένου ενός άλλου ERA) και δεν περιελάμβανε μακιτεντάνη και ενδοφλέβια/υποδόρια προστανοειδή. Η μέση ηλικία ήταν 9,8 έτη (εύρος 2,1 έτη-17,9 έτη), με 35 (23,6%) ηλικίας ≥ 2 έως < 6 ετών, 61 (41,2%) ηλικίας ≥ 6 έως < 12 ετών και 52 (35,1%) ηλικίας ≥ 12 έως < 18 ετών. Η πλειονότητα των ασθενών ήταν λευκοί (51,4%) και θήλεα (59,5%). Οι ασθενείς ήταν λειτουργικής κατηγορίας κατά ΠΟΥ I (25,0%), II (56,1%) ή III (18,9%).

Η ιδιοπαθής ΠΑΥ ήταν η πιο συχνή αιτιολογία στον πληθυσμό της μελέτης (48,0%), ακολουθούμενη από ΠΑΥ σχετιζόμενη με μετεγχειρητική συγγενή καρδιοπάθεια (28,4%), ΠΑΥ με ταυτόχρονη συγγενή καρδιοπάθεια (17,6%), κληρονομική ΠΑΥ (4,1%) και ΠΑΥ σχετιζόμενη με νόσο του συνδετικού ιστού (2,0%). Η ταυτόχρονη συγγενής καρδιοπάθεια περιελάμβανε μόνο ταυτόχρονα ελλείμματα που κατά κανόνα είναι μικρά, όπως διαφυγή πριν από την τριγλώχινα ή μετά την τριγλώχινα, έλλειμμα μεσοκολπικού διαφράγματος, έλλειμμα κοιλιακού διαφράγματος, παραμονή ανοικτού αρτηριακού πόρου, από τα οποία κανένα δεν θεωρήθηκε ότι προκάλεσε τον βαθμό της ΠΑΥ.

Η μέση διάρκεια θεραπείας στην τυχαιοποιημένη μελέτη ήταν 183,4 εβδομάδες στο σκέλος της μακιτεντάνης και 130,6 εβδομάδες στο σκέλος του SoC.

Λιγότερα συμβάντα για το βασικό δευτερεύον τελικό σημείο της επιβεβαιωμένης από CEC εξέλιξης της νόσου παρατηρήθηκαν στο σκέλος της μακιτεντάνης (21 συμβάντα/73 ασθενείς, 29%) έναντι του

σκέλους του SoC (24 συμβάντα/75 ασθενείς, 32%), μείωση απόλυτου κινδύνου κατά 3%. Ο λόγος κινδύνου ήταν 0,828 (95% CI 0,460, 1,492, αμφίπλευρη p-τιμή στρωματοποιημένου ελέγχου = 0,567). Η αριθμητική τάση προς όφελος οφείλεται κυρίως στην κλινική επιδείνωση της ΠΑΥ.

Άλλες δευτερεύουσες αναλύσεις αποτελεσματικότητας

Ο ίδιος αριθμός συμβάντων πρώτης επιβεβαιωμένης νοσηλείας για ΠΑΥ παρατηρήθηκε και στις δύο ομάδες (μακιτεντάνη 11 έναντι SoC 11, προσαρμοσμένος HR=0,912, 95% CI= [0,393, 2,118]). Όσον αφορά τον χρόνο έως τον επιβεβαιωμένο από CEC θάνατο λόγω ΠΑΥ και τον θάνατο οποιασδήποτε αιτιολογίας, συνολικά παρατηρήθηκαν 7 θάνατοι (6 από τους οποίους ήταν λόγω ΠΑΥ σύμφωνα με την CEC) στο σκέλος της μακιτεντάνης σε σύγκριση με 6 θανάτους (4 από τους οποίους ήταν λόγω ΠΑΥ σύμφωνα με την CEC) στο σκέλος του SoC.

Αναφέρθηκε αριθμητικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών λειτουργικής κατηγορίας κατά ΠΟΥ I ή II στο σκέλος της μακιτεντάνης σε σύγκριση με το σκέλος του SoC την Εβδομάδα 12 (88,7% στο σκέλος της μακιτεντάνης έναντι 81,7% στο σκέλος του SoC) και την Εβδομάδα 24 (90,0% στο σκέλος της μακιτεντάνης έναντι 82,5% στο σκέλος του SoC).

Η θεραπεία με μακιτεντάνη έδειξε τάση μείωσης του ποσοστού της αρχικής τιμής του NT-proBNP (pmol/l) την Εβδομάδα 12 σε σύγκριση με το σκέλος του SoC (γεωμετρικός μέσος λόγος: 0,72, 95% CI: 0,49 έως 1,05) όμως τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά (αμφίπλευρη p-τιμή 0,086). Η μη σημαντική τάση ήταν λιγότερο έντονη την Εβδομάδα 24 (γεωμετρικός μέσος λόγος: 0,97, 95% CI: 0,66 έως 1,43, αμφίπλευρη p-τιμή 0,884).

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από ασθενείς ηλικίας ≥ 2 ετών έως κάτω των 18 ετών ήταν παρόμοια με εκείνα των ενήλικων ασθενών.

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας ≥ 1 μηνός έως κάτω των 2 ετών)

Επιπρόσθετα, 11 ασθενείς ηλικίας ≥ 1 μηνός έως κάτω των 2 ετών εντάχθηκαν για να λάβουν μακιτεντάνη χωρίς τυχαιοποίηση, 9 ασθενείς από το ανοιχτής επισήμανσης σκέλος της μελέτης TOMORROW και 2 Ιάπωνες ασθενείς από τη μελέτη PAH3001. Η PAH3001 ήταν μια πολυκεντρική, ανοιχτής επισήμανσης, μονού σκέλους, Φάσης 3 μελέτη σε Ιάπωνες παιδιατρικούς συμμετέχοντες (ηλικίας μεταξύ ≥ 3 μηνών και < 15 ετών) με ΠΑΥ, που πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής και της αποτελεσματικότητας της μακιτεντάνης.

Κατά την έναρξη, 6 ασθενείς από τη μελέτη TOMORROW ήταν υπό αγωγή με PDE5i. Κατά την έναρξη, το ηλικιακό εύρος των ασθενών ήταν από 1,2 έτη-1,9 έτη. Οι ασθενείς ήταν λειτουργικής κατηγορίας κατά ΠΟΥ II (4) ή I (5). Η ΠΑΥ που συσχετίζεται με συγγενή καρδιοπάθεια ήταν η πιο συχνή αιτιολογία (5 ασθενείς), ακολουθούμενη από την ιδιοπαθή ΠΑΥ (4 ασθενείς). Η δόση που χορηγήθηκε αρχικά ήταν 2,5 mg μακιτεντάνης, έως ότου οι ασθενείς να φτάσουν στην ηλικία των 2 ετών. Μετά από διάμεση παρακολούθηση 37,3 εβδομάδων, κανένας από τους ασθενείς δεν είχε εμφανίσει επιβεβαιωμένο από CEC συμβάν εξέλιξης της νόσου, επιβεβαιωμένη από CEC νοσηλεία για ΠΑΥ, επιβεβαιωμένο από CEC θάνατο λόγω ΠΑΥ ή συμβάν θανάτου οποιασδήποτε αιτιολογίας. Το NT-proBNP ήταν μειωμένο κατά 42,9% (n=6) την Εβδομάδα 12, κατά 53,2% (n=5) την Εβδομάδα 24 και κατά 26,1% (n=6) την Εβδομάδα 36.

Κατά την έναρξη, 1 Ιάπωνας ασθενής από τη μελέτη PAH3001 ήταν υπό αγωγή με PDE5i. Και οι δύο Ιάπωνες ασθενείς ήταν άρρενες και οι ηλικίες τους κατά την έναρξη ήταν 21 μηνών και 22 μηνών. Και οι δύο ασθενείς ήταν λειτουργικής κατηγορίας κατά Παναμά I και II, και η κυριότερη αιτιολογία ήταν μετεγχειρητική ΠΑΥ. Την Εβδομάδα 24, παρατηρήθηκε μείωση στα αρχικά επίπεδα του NT-proBNP κατά -3,894 pmol/l και -16,402 pmol/l.

Αντιστοίχιση της έκθεσης με τους ενήλικες ασθενείς δεν τεκμηριώθηκε σε αυτή την ηλικιακή ομάδα (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της μακιτεντάνης και του ενεργού μεταβολίτη της έχει τεκμηριωθεί κυρίως σε υγιή ενήλικα άτομα. Η έκθεση των ασθενών με ΠΑΥ στη μακιτεντάνη ήταν περίπου 1,2 φορές υψηλότερη συγκριτικά με υγιή άτομα. Η έκθεση των ασθενών στον ενεργό μεταβολίτη, η οποία είναι περίπου 5 φορές ασθενέστερη της μακιτεντάνης, ήταν περίπου 1,3 φορές υψηλότερη από ό,τι στα υγιή άτομα. Η φαρμακοκινητική της μακιτεντάνης σε ασθενείς με ΠΑΥ δεν επηρεάστηκε από τη σοβαρότητα της νόσου.

Ύστερα από επαναλαμβανόμενη χορήγηση, η φαρμακοκινητική της μακιτεντάνης είναι ανάλογη με τη δόση έως και τα 30 mg.

Απορρόφηση

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της μακιτεντάνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται περίπου 8-9 ώρες μετά τη χορήγηση για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και τα διασπειρόμενα δισκία. Εν συνεχεία, οι συγκεντρώσεις της μακιτεντάνης και του ενεργού μεταβολίτη της στο πλάσμα μειώνονται αργά, με φαινόμενη ημιζωή αποβολής σε περίπου 16 ώρες και 48 ώρες, αντίστοιχα.

Σε υγιή άτομα, η έκθεση στη μακιτεντάνη και τον ενεργό μεταβολίτη της είναι αναλλοίωτη σε συνδυασμό με τροφή· επομένως η μακιτεντάνη μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Η μακιτεντάνη και ο ενεργός μεταβολίτης της, η απροσιτεντάνη, δεσμεύονται ιδιαίτερα σε πρωτεΐνες του πλάσματος (> 99%), κυρίως στη λευκωματίνη και σε μικρότερο βαθμό στην άλφα 1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Η μακιτεντάνη και ο ενεργός μεταβολίτης της, η απροσιτεντάνη, κατανέμονται καλά σε ιστούς, όπως υποδεικνύεται από έναν φαινόμενο όγκο κατανομής (V_{ss}/F) 50 L και 40 L περίπου για τη μακιτεντάνη και την απροσιτεντάνη, αντίστοιχα.

Βιομετασχηματισμός

Η μακιτεντάνη έχει τέσσερις κύριες οδούς μεταβολισμού. Η οξειδωτική αφαίρεση προπυλοομάδων από το σουλφαμίδιο αποδίδει έναν φαρμακολογικά ενεργό μεταβολίτη, την απροσιτεντάνη. Αυτή η αντίδραση εξαρτάται από το σύστημα του κυτοχρώματος P450, κυρίως από το CYP3A4 (περίπου 99%) με ελάχιστες συνεισφορές των CYP2C8, CYP2C9 και CYP2C19. Ο ενεργός μεταβολίτης κυκλοφορεί στο ανθρώπινο πλάσμα και μπορεί να συνεισφέρει στη φαρμακολογική επίδραση. Άλλες οδοί μεταβολισμού αποδίδουν προϊόντα χωρίς φαρμακολογική δραστηριότητα. Για αυτές τις οδούς, το CYP2C9 παίζει κυρίαρχο ρόλο με μικρές συνεισφορές από τους CYP2C8, CYP2C19 και CYP3A4.

Αποβολή

Η μακιτεντάνη απεκκρίνεται μόνο μετά από εκτεταμένο μεταβολισμό. Η κύρια οδός απέκκρισης είναι μέσω των ούρων, που αντιστοιχεί στο 50% περίπου της δόσης.

Σύγκριση μεταξύ επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων και διασπειρόμενων δισκίων

Η βιοϊσοδυναμία της μακιτεντάνης στη δόση των 10 mg τεκμηριώθηκε ανάμεσα στο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο και σε 4 x διασπειρόμενα δισκία των 2,5 mg, σε μια μελέτη με 28 υγιείς συμμετέχοντες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν υπάρχει καμία κλινικά σχετική επίδραση της ηλικίας, του φύλου ή της εθνικότητας στη φαρμακοκινητική της μακιτεντάνης και του ενεργού μεταβολίτη της.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η έκθεση στη μακιτεντάνη και τον ενεργό μεταβολίτη της αυξήθηκε κατά 1,3 και 1,6 φορές, αντίστοιχα, σε ενήλικες ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Αυτή η αύξηση δεν θεωρείται κλινικά σχετική (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η έκθεση στη μακιτεντάνη μειώθηκε κατά 21%, 34% και 6% και, για τον ενεργό μεταβολίτη κατά 20%, 25% και 25% σε ενήλικες ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Αυτή η μείωση δεν θεωρείται κλινικά σχετική (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας ≥ 1 μηνός έως κάτω των 18 ετών)

Η φαρμακοκινητική της μακιτεντάνης και του δραστικού της μεταβολίτη, της απροσιτεντάνης, χαρακτηρίστηκε σε 47 παιδιατρικούς ασθενείς που ήταν ηλικίας ≥ 2 ετών και σε 11 ασθενείς που ήταν ηλικίας ≥ 1 μηνός έως κάτω των 2 ετών.

Τα βάσει βάρους δοσολογικά σχήματα της μακιτεντάνης οδήγησαν σε παρατηρηθείσες / προσομοιωμένες εκθέσεις σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 ετών έως κάτω των 18 ετών οι οποίες ήταν συγκρίσιμες με τις εκθέσεις που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ και σε υγιή άτομα που έλαβαν 10 mg άπαξ ημερησίως.

Εκθέσεις στη μακιτεντάνη συγκρίσιμες με εκείνη σε ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ που έλαβαν 10 mg άπαξ ημερησίως δεν επιτεύχθηκαν για την ηλικιακή ομάδα από ≥ 1 μηνός έως κάτω των 2 ετών (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Στους σκύλους, η μακιτεντάνη μείωσε την αρτηριακή πίεση σε εκθέσεις παρόμοιες με αυτές της θεραπευτικής ανθρώπινης έκθεσης. Παρατηρήθηκε πάχυνση του εσωτερικού στρώματος των στεφανιαίων αρτηριών 17 φορές μεγαλύτερη από εκείνη της ανθρώπινης έκθεσης ύστερα από 4 έως 39 εβδομάδες θεραπείας. Λόγω της ειδικής για το είδος ευαισθησίας και του περιθωρίου ασφάλειας, αυτό το εύρημα δεν θεωρείται σχετικό για τον άνθρωπο.

Αυξημένο βάρος ήπατος και ηπατοκυτταρική υπερτροφία παρατηρήθηκαν σε ποντίκια, αρουραίους και σκύλους ύστερα από θεραπεία με μακιτεντάνη. Αυτές οι αλλαγές ήταν ευρέως αναστρέψιμες και θεωρήθηκαν μη επιβλαβείς προσαρμογές του ήπατος στην αυξημένη ανάγκη μεταβολισμού.

Η μακιτεντάνη προκάλεσε ελάχιστη έως ήπια υπερπλασία του βλεννογόνου και φλεγμονώδη διήθηση στον υποβλεννογόνο της ρινικής κοιλότητας σε μελέτη καρκινογένεσης στα ποντίκια σε όλες τις δόσεις. Δεν παρατηρήθηκαν ευρήματα για τη ρινική κοιλότητα σε μελέτη τοξικότητας στα ποντίκια, διάρκειας 3 μηνών, ή σε μελέτες σε αρουραίους και σκύλους.

Η μακιτεντάνη δεν ήταν γονοτοξική σε μια τυπική ομάδα *in vitro* και *in vivo* προσδιορισμών.

Η μακιτεντάνη δεν ήταν φωτοτοξική *in vivo* ύστερα από μία εφάπαξ δόση σε εκθέσεις έως και 24 φορές μεγαλύτερες της ανθρώπινης έκθεσης.

Μελέτες καρκινογένεσης διάρκειας 2 ετών δεν αποκάλυψαν καρκινογόνο πιθανότητα σε εκθέσεις 18 φορές και 116 φορές υψηλότερες της ανθρώπινης έκθεσης σε αρουραίους και ποντίκια αντίστοιχα.

Διάταση των ορχικών σωληναρίων παρατηρήθηκε σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας με αρσενικούς αρουραίους και σκύλους με περιθώρια ασφάλειας 11,6 και 5,8, αντίστοιχα. Η διάταση των σωληναρίων ήταν πλήρως αναστρέψιμη. Ύστερα από 2 έτη θεραπείας, εμφανίστηκε 4πλάσια ατροφία των ορχικών σωληναρίων σε αρουραίους σε σχέση με την ανθρώπινη έκθεση. Παρατηρήθηκε υποσπερματογένεση στη μακροχρόνια μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους και στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε σκύλους σε εκθέσεις με περιθώρια ασφαλείας 9,7 για τους αρουραίους και 23 για τους σκύλους. Τα περιθώρια ασφαλείας για τη γονιμότητα ήταν 18 για τους αρσενικούς και 44 για τους θηλυκούς αρουραίους. Δεν παρατηρήθηκαν ορχικά ευρήματα στα ποντίκια ύστερα από θεραπεία μέχρι 2 έτη.

Η μακιτεντάνη ήταν τερατογόνος σε κουνέλια και αρουραίους σε όλες τις δόσεις που εξετάστηκαν. Και στα δύο είδη υπήρχαν καρδιαγγειακές ανωμαλίες και ανωμαλίες σύμφυσης του κάτω γναθιαίου τόξου.

Η χορήγηση της μακιτεντάνης σε θηλυκούς αρουραίους από το τελευταίο διάστημα κύησης μέχρι τη γαλουχία, με έκθεση της μητέρας 5 φορές υψηλότερη από την ανθρώπινη έκθεση, προκάλεσε μειωμένη επιβίωση των νεογνών και δυσλειτουργία της αναπαραγωγικής ικανότητας των απογόνων που εκτέθηκαν στη μακιτεντάνη στη διάρκεια της ύστερης ενδομήτριας ζωής και μέσω του γάλακτος στη διάρκεια της γαλουχίας.

Η θεραπεία νεαρών αρουραίων από την Ημέρα 4 έως την Ημέρα 114 μετά τη γέννηση προκάλεσε μειωμένη πρόσληψη σωματικού βάρους, με αποτέλεσμα επακόλουθες επιδράσεις στην ανάπτυξη (ελαφρά καθυστέρηση της καθόδου των όρχεων, αναστρέψιμη μείωση του μήκους των μακρών οστών, παρατεταμένος οιστρικός κύκλος). Ελαφρά αυξημένη απώλεια πριν και μετά την εμφύτευση, μειωμένος μέσος αριθμός νεογνών και μειωμένο βάρος όρχεων και επιδιδυμίδας παρατηρήθηκαν σε εκθέσεις 7πλάσιες της ανθρώπινης έκθεσης. Ατροφία ορχικών σωληναρίων και ελάχιστες επιδράσεις στις αναπαραγωγικές παραλλαγές και τη μορφολογία του σπέρματος καταγράφηκαν σε εκθέσεις κατά 3,8 φορές ανώτερες της ανθρώπινης έκθεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μονοϋδρική λακτόζη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460i)

Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο τύπου Α

Ποβιδόνη

Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

Πολυσορβικό 80 (E433)

Υμένιο επικάλυψης

Πολυ(βινυλ-αλκοόλη) (E1203)

Διοξειδίο τιτανίου (E171)

Τάλκης (E553b)

Λεκιθίνη από φασόλι σόγιας (E322)

Ξανθάνης κόμμι (E415)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκή, αδιαφανής συσκευασία κυψέλης από φύλλο PVC/PE/PVdC/αλουμινίου σε κουτιά που περιέχουν 15 ή 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/893/001
EU/1/13/893/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Δεκεμβρίου 2013
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Αυγούστου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Opsumit 2,5 mg διασπειρόμενα δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει 2,5 mg μακιτεντάνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει περίπου 25 mg ισομαλτιτόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διασπειρόμενο δισκίο.

Στρογγυλό (9 mm), λευκό έως σχεδόν λευκό διασπειρόμενο δισκίο, με χαραγμένη την ένδειξη «2.5» στη μία πλευρά και την ένδειξη «Mn» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Opsumit, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλο φάρμακο, ενδείκνυται για τη μακροχρόνια θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 ετών έως κάτω των 18 ετών με λειτουργική κατηγορία II έως III κατά ΠΟΥ (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται μόνο από γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της ΠΑΥ.

Δοσολογία

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας ≥ 2 ετών έως κάτω των 18 ετών)

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση του Opsumit βασίζεται στο σωματικό βάρος (Πίνακας 1). Το Opsumit θα πρέπει να λαμβάνεται κάθε ημέρα περίπου την ίδια ώρα.

Πίνακας 1: Δοσολογικό σχήμα βάσει σωματικού βάρους

Σωματικό βάρος (kg)	Ημερήσια δόση	Συνιστώμενος αριθμός δισκίων προς διασπορά
≥ 10 και < 20	5 mg	2 x 2,5 mg
≥ 20 και < 40	7,5 mg	3 x 2,5 mg
≥ 40	10 mg	4 x 2,5 mg*

*Το Opsumit διατίθεται επίσης ως επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 10 mg. Το Opsumit χορηγούμενο στη μορφή του ενός επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο δισκίου των 10 mg είναι βιοϊσοδύναμο με τέσσερα διασπειρόμενα δισκία των 2,5 mg. Ως εκ τούτου, ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως άμεσο υποκατάστατο για παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν τουλάχιστον 40 kg και είναι ηλικίας 2 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 5.2). Ανατρέξτε

στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Opsumit.

Εάν ο ασθενής χάσει μία δόση Opsumit, χορηγήστε την το συντομότερο δυνατόν και έπειτα να λάβει την επόμενη δόση στην κανονική προγραμματισμένη ώρα. Ο ασθενής δεν πρέπει να λάβει δύο δόσεις ταυτόχρονα εάν έχει παραλείψει μία δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Με βάση τα φαρμακοκινητικά (ΦΚ) δεδομένα, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Ωστόσο, δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση της μακιτεντάνης σε ασθενείς με ΠΑΥ με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Δεν πρέπει να ξεκινά αγωγή με Opsumit σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή με κλινικά σημαντικές αυξημένες τιμές ηπατικών αμινοτρανσφερασών (μεγαλύτερες από το 3πλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου ($> 3 \times \text{ULN}$), βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Με βάση τα ΦΚ δεδομένα, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση της μακιτεντάνης σε ασθενείς με ΠΑΥ με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η χρήση του Opsumit δεν συνιστάται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η δοσολογία και η αποτελεσματικότητα της μακιτεντάνης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, όμως δεν μπορεί να γίνει σύσταση για δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Το Opsumit θα πρέπει να λαμβάνεται από στόματος μία φορά ημερησίως, με ή χωρίς τροφή.

Το/τα διασπειρόμενο(α) δισκίο(α) Opsumit πρέπει να διασπείρεται(ονται) σε υγρά σε θερμοκρασία δωματίου και να λαμβάνονται μόνο ως πόσιμο εναιώρημα. Το πόσιμο εναιώρημα πρέπει να προετοιμάζεται και να χορηγείται με τη χρήση ενός κουταλιού ή ενός μικρού ποτηριού. Απαιτείται προσοχή ώστε να διασφαλιστεί η λήψη ολόκληρης της δόσης του φαρμάκου. Εάν η χορήγηση δεν γίνει αμέσως, το φάρμακο θα πρέπει να απορριφθεί και να προετοιμαστεί μια νέα δόση του φαρμάκου. Τα χέρια πρέπει να πλένονται και να σκουπίζονται σχολαστικά πριν και μετά την προετοιμασία του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 6.6).

Χορήγηση με κουτάλι

Η συνταγογραφημένη ημερήσια δόση του/των διασπειρόμενου(ων) δισκίου(ων) θα πρέπει να προστεθεί σε πόσιμο νερό σε θερμοκρασία δωματίου μέσα σε ένα κουτάλι, ώστε να σχηματιστεί ένα λευκό θολό υγρό. Το υγρό μπορεί να αναδευτεί απαλά για 1 έως 3 λεπτά με τη βοήθεια ενός μαχαιριού, για να επιταχυνθεί η διάλυση. Χορηγήστε το φάρμακο στον ασθενή αμέσως ή αναμείξτε το περαιτέρω με μια μικρή ποσότητα πουρέ μήλου ή γιαουρτιού για διευκόλυνση της χορήγησης. Λίγο ακόμη νερό ή πουρές μήλου ή γιαούρτι θα πρέπει να προστεθεί στο κουτάλι και να χορηγηθεί στον ασθενή, για να διασφαλιστεί η λήψη ολόκληρης της δόσης του φαρμάκου.

Εναλλακτικά, αντί για πόσιμο νερό, το πόσιμο εναιώρημα μπορεί να προετοιμαστεί με χυμό πορτοκαλιού, χυμό μήλου ή άπαχο γάλα.

Χορήγηση με ποτήρι

Η συνταγογραφημένη ημερήσια δόση του/των διασπειρόμενου(ων) δισκίου(ων) θα πρέπει να τοποθετηθεί σε ένα μικρό ποτήρι που περιέχει μικρό όγκο (το πολύ 100 ml) πόσιμου νερού σε θερμοκρασία δωματίου, ώστε να σχηματιστεί ένα λευκό θολό υγρό. Το υγρό μπορεί να αναδευτεί απαλά με ένα κουτάλι για 1 έως 2 λεπτά. Χορηγήστε το φάρμακο στον ασθενή αμέσως. Λίγο ακόμη νερό θα πρέπει να προστεθεί στο ποτήρι και να αναδευτεί με το ίδιο κουτάλι ώστε να επαναιωρηθεί το φάρμακο που τυχόν έχει απομείνει. Θα πρέπει να χορηγηθεί στον ασθενή το συνολικό περιεχόμενο του ποτηριού, για να διασφαλιστεί η λήψη όλου του φαρμάκου.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία, ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Κύηση (βλ. παράγραφο 4.6).
- Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).
- Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (με ή χωρίς κίρρωση) (βλ. παράγραφο 4.2).
- Αρχικές τιμές των ηπατικών αμινοτρανσφερασών (των ασπαρτικών αμινοτρανσφερασών (AST) και/ή αμινοτρανσφερασών της αλανίνης (ALT) $> 3 \times \text{ULN}$) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η ισορροπία οφέλους/κινδύνου της μακιτεντάνης δεν έχει καθοριστεί σε ασθενείς με λειτουργική κατηγορία I κατά ΠΟΥ για την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση.

Ηπατική λειτουργία

Οι αυξήσεις των αμινοτρανσφερασών ήπατος (AST, ALT) έχουν συσχετιστεί με την ΠΑΥ και με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης (ERA). Το Opsumit δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή αυξημένες αμινοτρανσφεράσες ($> 3 \times \text{ULN}$) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3) και δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Εξετάσεις ηπατικών ενζύμων θα πρέπει να πραγματοποιούνται πριν από την έναρξη του Opsumit.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία ηπατικής βλάβης και συνιστάται η μηνιαία παρακολούθηση των τιμών ALT και AST. Εάν εμφανιστούν διαρκείς, ανερμήνευτες, κλινικά σχετικές αυξήσεις αμινοτρανσφεράσης ή εάν οι αυξήσεις συνοδεύονται από αύξηση της χολερυθρίνης $> 2 \times \text{ULN}$ ή από κλινικά συμπτώματα βλάβης του ήπατος (π.χ. ίκτερος), η θεραπεία με Opsumit πρέπει να διακοπεί.

Το ενδεχόμενο επανέναρξης του Opsumit μπορεί να εξεταστεί μετά την επαναφορά των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων σε φυσιολογικό εύρος σε ασθενείς που δεν έχουν εμφανίσει κλινικά συμπτώματα ηπατικής βλάβης. Συνιστάται να ληφθεί συμβουλή ηπατολόγου.

Συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης

Η μείωση στις συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης έχει σχετιστεί με ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης (ERA) συμπεριλαμβανομένης της μακιτεντάνης (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι σχετιζόμενες με τη μακιτεντάνη μειώσεις της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης δεν ήταν προοδευτικές, σταθεροποιήθηκαν μετά τις πρώτες 4-12 εβδομάδες θεραπείας και παρέμειναν σταθερές στη διάρκεια χρόνιας θεραπείας. Περιπτώσεις αναιμίας στις οποίες ήταν αναγκαία η μετάγγιση αιμοσφαιρίων έχουν αναφερθεί με τη μακιτεντάνη και άλλους ERA. Η έναρξη του Opsumit δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή αναιμία. Συνιστάται να μετρώνται οι συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης πριν από την έναρξη της θεραπείας και να επαναλαμβάνονται οι εξετάσεις στη διάρκεια της θεραπείας σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις.

Φλεβοαποφρακτική πνευμονοπάθεια

Περιπτώσεις πνευμονικού οιδήματος έχουν αναφερθεί με αγγειοδιασταλτικά (κυρίως με προστακυκλίνες) όταν αυτά χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με φλεβοαποφρακτική πνευμονοπάθεια. Συνεπώς, εάν εμφανιστούν σημεία πνευμονικού οιδήματος όταν η μακιτεντάνη χορηγηθεί σε ασθενείς με ΠΑΥ, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα πνευμονικής φλεβοαποφρακτικής πνευμονοπάθειας.

Χρήση σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Η θεραπεία με Opsumit πρέπει να ξεκινά σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία μόνο εφόσον έχει επαληθευτεί η απουσία κύησης, όταν έχουν δοθεί κατάλληλες συμβουλές για λήψη αντισύλληψης και εφόσον χρησιμοποιείται αξιόπιστη μέθοδος αντισύλληψης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6). Οι γυναίκες δεν θα πρέπει να μείνουν έγκυες για 1 μήνα μετά τη διακοπή του Opsumit. Συνιστάται να γίνονται μηνιαία τεστ εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Opsumit για την έγκαιρη ανίχνευση της κύησης.

Συγχωρήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4

Κατά την παρουσία ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4, μπορεί να εμφανιστεί μειωμένη αποτελεσματικότητα της μακιτεντάνης. Θα πρέπει να αποφεύγεται ο συνδυασμός της μακιτεντάνης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, βότανο St. John's wort, καρβαμαζεπίνη και φαινυτοΐνη) (βλ. παράγραφο 4.5).

Συγχωρήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4

Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση της μακιτεντάνης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. ιτραконаζόλη, κετοконаζόλη, βορικοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, νεφαζοδόνη, ριτοναβίρη και σακουΐναβίρη) (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χρήση με μέτριους διπλούς ή συνδυαστικούς αναστολείς CYP3A4 και CYP2C9

Απαιτείται προσοχή όταν η μακιτεντάνη χορηγείται ταυτόχρονα με μέτριους διπλούς αναστολείς του CYP3A4 και του CYP2C9 (π.χ. φλουконаζόλη και αμιωδαρόνη) (βλ. παράγραφο 4.5).

Απαιτείται επίσης προσοχή όταν η μακιτεντάνη χορηγείται ταυτόχρονα με ένα μέτριο αναστολέα του CYP3A4 (π.χ. σιπροφλοξασίνη, κυκλοσπορίνη, διλτιαζέμη, ερυθρομυκίνη, βεραπαμίλη) και ένα μέτριο αναστολέα του CYP2C9 (π.χ. μικοναζόλη, πιπερίνη) (βλ. παράγραφο 4.5).

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν υπόταση και αναιμία στη διάρκεια θεραπείας με μακιτεντάνη. Επομένως, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης και της αιμοσφαιρίνης. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση της μακιτεντάνης σε ασθενείς με ΠΑΥ και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Συνιστάται προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό. Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση της μακιτεντάνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, επομένως το Opsumit δεν συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Έκδοχα με γνωστές δράσεις

Τα διασπειρόμενα δισκία Opsumit περιέχουν ισομαλιτιτόλη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Άλλα έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες *in vitro*

Το CYP3A4 του κυτοχρώματος P450 είναι το κύριο ένζυμο που συμμετέχει στο μεταβολισμό της μακιτεντάνης και στο σχηματισμό του ενεργού μεταβολίτη της, της απροσιτεντάνης, με μικρή συνεισφορά από τα ένζυμα CYP2C8, CYP2C9 και CYP2C19 (βλ. παράγραφο 5.2). Η μακιτεντάνη και ο ενεργός μεταβολίτης της δεν έχουν κλινικά σχετική ανασταλτική ή επαγωγική επίδραση στα ένζυμα του κυτοχρώματος P450.

Η μακιτεντάνη και ο ενεργός μεταβολίτης της δεν είναι αναστολείς των ηπατικών ή νεφρικών μεταφορέων πρόσληψης σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις, συμπεριλαμβανομένων των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP1B1 και OATP1B3). Η μακιτεντάνη και ο ενεργός μεταβολίτης της δεν είναι σχετικά υποστρώματα των OATP1B1 και OATP1B3, ωστόσο εισέρχονται στο ήπαρ με παθητική διάχυση.

Η μακιτεντάνη και ο ενεργός μεταβολίτης της δεν είναι αναστολείς των αντλιών ενεργού ηπατικής ή νεφρικής απέκκρισης σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις, συμπεριλαμβανομένων της πρωτεΐνης πολυφαρμακευτικής αντοχής (P-gp, MDR-1) και των πρωτεϊνών-μεταφορέων πολυφαρμακευτικής εξώθησης και εξώθησης τοξινών (MATE1 και MATE2-K). Η μακιτεντάνη δεν είναι υπόστρωμα για την P-gp/MDR-1.

Σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις, η μακιτεντάνη και ο ενεργός μεταβολίτης της δεν αλληλεπιδρούν με πρωτεΐνες που συμμετέχουν στη μεταφορά των χολικών αλάτων στο ήπαρ, δηλαδή με την αντλία εξώγαγής χολικών αλάτων (BSEP) και με το πολυπεπτίδιο συμμεταφορέα ταυροχολικού νατρίου (NTCP).

Μελέτες *in vivo*

Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4

Η ταυτόχρονη θεραπεία με ριφαμπικίνη 600 mg ημερησίως, έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4, μείωσε την έκθεση σταθερής κατάστασης στη μακιτεντάνη κατά 79%, αλλά δεν επηρέασε την έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη της. Πρέπει να ληφθεί υπόψη η μειωμένη αποτελεσματικότητα της μακιτεντάνης με παρουσία ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, όπως η ριφαμπικίνη. Ο συνδυασμός μακιτεντάνης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4).

Κετοконаζόλη

Με παρουσία κετοконаζόλης 400 mg μία φορά ημερησίως, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, η έκθεση στη μακιτεντάνη αυξήθηκε σχεδόν στο διπλάσιο. Η προβλεπόμενη αύξηση ήταν περίπου τριπλάσια κατά την παρουσία κετοконаζόλης 200 mg δύο φορές ημερησίως εφαρμόζοντας ένα φαρμακοκινητικό μοντέλο που βασίζεται στη φυσιολογία (PBPK). Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι αβεβαιότητες που προκύπτουν από αυτό το μοντέλο. Η έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη της μακιτεντάνης μειώθηκε κατά 26%. Απαιτείται προσοχή όταν η μακιτεντάνη χορηγείται ταυτόχρονα με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.4).

Φλουконаζόλη

Με παρουσία φλουконаζόλης 400 mg ημερησίως, ενός μέτριου διπλού αναστολέα του CYP3A4 και του CYP2C9, η έκθεση στη μακιτεντάνη ενδέχεται να αυξηθεί περίπου 3,8 φορές με βάση το PBPK μοντέλο. Ωστόσο, δεν υπήρξε κλινικά σχετική αλλαγή στην έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη της μακιτεντάνης. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι αβεβαιότητες ενός τέτοιου μοντέλου. Απαιτείται

προσοχή όταν η μακιτεντάνη χορηγείται ταυτόχρονα με μέτριους διπλούς αναστολείς του CYP3A4 και του CYP2C9 (π.χ. φλουκοναζόλη και αμιωδαρόνη) (βλ. παράγραφο 4.4).

Απαιτείται επίσης προσοχή όταν η μακιτεντάνη χορηγείται ταυτόχρονα με ένα μέτριο αναστολέα του CYP3A4 (π.χ. σιπροφλοξασίνη, κυκλοσπορίνη, διλτιαζέμη, ερυθρομυκίνη, βεραπαμίλη) και ένα μέτριο αναστολέα του CYP2C9 (π.χ. μικοναζόλη, πιπερίνη) (βλ. παράγραφο 4.4).

Βαρφαρίνη

Η μακιτεντάνη όταν χορηγήθηκε σε πολλαπλές δόσεις των 10 mg μία φορά ημερησίως δεν είχε καμία επίδραση στην έκθεση σε S-βαρφαρίνη (υπόστρωμα CYP2C9) ή R-βαρφαρίνη (υπόστρωμα CYP3A4) ύστερα από μία δόση βαρφαρίνης 25 mg. Η φαρμακοδυναμική επίδραση της βαρφαρίνης στο Διεθνές Κανονικοποιημένο Πηλίκο (INR) δεν επηρεάστηκε από τη μακιτεντάνη. Η φαρμακοκινητική της μακιτεντάνης και του ενεργού μεταβολίτη της δεν επηρεάστηκαν από τη βαρφαρίνη.

Σιλδεναφίλη

Σε σταθερή κατάσταση, η έκθεση σε σιλδεναφίλη 20 mg τρεις φορές ημερησίως αυξήθηκε κατά 15% κατά τη συγχορήγηση μακιτεντάνης 10 mg μία φορά ημερησίως. Η σιλδεναφίλη, υπόστρωμα του CYP3A4, δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της μακιτεντάνης, ενώ εμφανίστηκε μείωση 15% στην έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη της μακιτεντάνης. Αυτές οι αλλαγές δεν θεωρούνται κλινικά σχετικές. Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ, καταδείχθηκαν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μακιτεντάνης σε συνδυασμό με σιλδεναφίλη.

Κυκλοσπορίνη A

Η ταυτόχρονη θεραπεία με κυκλοσπορίνη A 100 mg δύο φορές ημερησίως, έναν συνδυαστικό αναστολέα των CYP3A4 και OATP, δεν αλλοίωσε την έκθεση σταθερής κατάστασης στη μακιτεντάνη και στον ενεργό μεταβολίτη της σε κλινικά σχετικό βαθμό.

Ορμονικά αντισυλληπτικά

Η μακιτεντάνη σε δόση 10 mg άπαξ ημερησίως δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική ενός από στόματος χορηγούμενου αντισυλληπτικού (1 mg νορεθιστερόνης και 35 μg αιθυνιλικής οιστραδιόλης).

Φάρμακα που είναι υποστρώματα της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP)

Η μακιτεντάνη σε δόση 10 mg άπαξ ημερησίως δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική ενός φαρμάκου που είναι υπόστρωμα της BCRP (1 mg ριοσιγουάτης, 10 mg ροσουβαστατίνης).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Χρήση σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Η θεραπεία με Orsumit πρέπει να ξεκινά σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία μόνο εφόσον έχει επαληθευτεί η απουσία κύησης, όταν έχουν δοθεί κατάλληλες συμβουλές για λήψη αντισύλληψης και εφόσον χρησιμοποιείται αξιόπιστη μέθοδος αντισύλληψης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Οι γυναίκες δεν θα πρέπει να μείνουν έγκυες για 1 μήνα μετά τη διακοπή του Orsumit. Συνιστάται να γίνονται μηνιαία τεστ εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Orsumit για την έγκαιρη ανίχνευση της κύησης.

Κύηση

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της μακιτεντάνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τον άνθρωπο παραμένει άγνωστος. Το Orsumit αντενδείκνυται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.3).

Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν η μακιτεντάνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Σε αρουραίους, η μακιτεντάνη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα κατά το θηλασμό (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το θηλάζον βρέφος. Το Opsumit αντενδείκνυται στη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3).

Ανδρική γονιμότητα

Ανάπτυξη ατροφίας των ορχικών σωληναρίων σε αρσενικά ζώα παρατηρήθηκε μετά τη θεραπεία με μακιτεντάνη (βλ. παράγραφο 5.3). Μειώσεις στον αριθμό των σπερματοζωαρίων έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ERAs. Η μακιτεντάνη, όπως και άλλοι ERAs, μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στην σπερματογένεση στους άντρες.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η μακιτεντάνη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα ποδηλασίας, οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, ενδέχεται να επέλθουν ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κεφαλαλγία, υπόταση) που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα στην ποδηλασία και οδήγηση και το χειρισμό μηχανών (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στη μελέτη SERAPHIN ήταν η ρινοφαρυγγίτιδα (14%), η κεφαλαλγία (13,6%) και η αναιμία (13,2%, βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η ασφάλεια της μακιτεντάνης αξιολογήθηκε σε μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή με 742 ενήλικες και έφηβους ασθενείς με συμπτωματική ΠΑΥ (μελέτη SERAPHIN). Η μέση διάρκεια θεραπείας ήταν 103,9 εβδομάδες στην ομάδα μακιτεντάνης 10 mg και 85,3 εβδομάδες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι σχετιζόμενες με τη μακιτεντάνη ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες αναφέρθηκαν στη διάρκεια αυτής της κλινικής μελέτης, παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα. Περιλαμβάνονται επίσης οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία.

Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Ρινοφαρυγγίτιδα
	Πολύ συχνές	Βρογχίτιδα
	Συχνές	Φαρυγγίτιδα
	Συχνές	Γρίπη
	Συχνές	Ουρολοίμωξη
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Αναιμία, μείωση αιμοσφαιρίνης ⁵
	Συχνές	Λευκοπενία ⁶
	Συχνές	Θρομβοπενία ⁷
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. αγγειοοίδημα, κνησμός, εξάνθημα) ¹
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπόταση ² , ερυθρίαση
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές του μεσοθωρακίου	Συχνές	Ρινική συμφόρηση ¹
Ηπατοχολικές διαταραχές	Συχνές	Αυξήσεις αμινοτρανσφεράσης ⁴
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνές	Αυξημένη αιμορραγία της μήτρας ⁸
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πολύ συχνές	Οίδημα, κατακράτηση υγρών ³

¹ Τα δεδομένα προέρχονται από συγκεντρωτικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες.

⁸ Περιλαμβάνονται οι προτιμώμενοι όροι έντονη εμμηνορροϊκή αιμορραγία, παθολογική αιμορραγία της μήτρας, αιμορραγία εντός του εμμηνορρυσιακού κύκλου, αιμορραγία της μήτρας/κολπική αιμορραγία, πολυμηνόρροια και έμμηνος ρύση ακανόνιστη. Συχνότητα βάσει της έκθεσης στα θήλα.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

² Η υπόταση έχει συσχετιστεί με τη χρήση των ERA συμπεριλαμβανομένης της μακιτεντάνης. Στη SERAPHIN, μια μακροχρόνια, διπλή-τυφλή μελέτη σε ασθενείς με ΠΑΥ, αναφέρθηκε υπόταση για το 7,0% και το 4,4% σε ασθενείς που ελάμβαναν μακιτεντάνη 10 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Αυτό αντιστοιχούσε σε συχνότητα 3,5 επεισοδίων ανά 100 έτη ασθενών έκθεσης στη μακιτεντάνη 10 mg συγκριτικά με 2,7 επεισόδια ανά 100 έτη ασθενών έκθεσης σε εικονικό φάρμακο.

³ Το οίδημα/η κατακράτηση υγρών συσχετίστηκαν με τη χρήση των ERA συμπεριλαμβανομένης της μακιτεντάνης. Στη SERAPHIN, μια μακροχρόνια διπλή-τυφλή μελέτη σε ασθενείς με ΠΑΥ, η συχνότητα εμφάνισης οιδήματος ως ΑΕ στη μακιτεντάνη 10 mg και σε ομάδες θεραπείας εικονικού φαρμάκου ήταν 21,9% και 20,5%, αντίστοιχα. Σε μια διπλά τυφλή μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση, η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών περιφερικού οιδήματος στις ομάδες θεραπείας μακιτεντάνης και εικονικού φαρμάκου ήταν 11,8% και 6,8%, αντίστοιχα. Σε δύο διπλά τυφλές κλινικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με δακτυλικά έλκη σχετιζόμενα με συστηματική σκλήρυνση, η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών περιφερικού οιδήματος κυμαίνονταν από 13,4% έως 16,1% στις ομάδες της μακιτεντάνης των 10 mg και από 6,2% έως 4,5% στις ομάδες εικονικού φαρμάκου.

Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις

⁴ Ηπατικές αμινοτρανσφεράσες

Η συχνότητα εμφάνισης αυξήσεων των αμινοτρανσφερασών (ALT/AST) $> 3 \times \text{ULN}$ ήταν 3,4% στη μακιτεντάνη 10 mg και 4,5% στο εικονικό φάρμακο στη SERAPHIN, μια διπλή-τυφλή μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ. Αυξήσεις $> 5 \times \text{ULN}$ εμφανίστηκαν στο 2,5% των ασθενών που ελάμβαναν μακιτεντάνη 10 mg έναντι του 2% των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο.

⁵ Αιμοσφαιρίνη

Στη SERAPHIN, μια διπλή-τυφλή μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ, η μακιτεντάνη 10 mg σχετίστηκε με μέση μείωση της αιμοσφαιρίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου 1 g/dl. Μια μείωση από την τιμή αναφοράς στη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης έως κάτω του 10 g/dl αναφέρθηκε στο 8,7% των ασθενών που ελάμβαναν μακιτεντάνη 10 mg και στο 3,4% των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο.

⁶ Λευκά αιμοσφαίρια

Στη SERAPHIN, μια διπλή-τυφλή μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ, η μακιτεντάνη 10 mg σχετίστηκε με μείωση του μέσου αριθμού λευκοκυττάρων από την τιμή αναφοράς $0,7 \times 10^9/\text{L}$ έναντι καμίας αλλαγής σε ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο.

⁷ Αιμοπετάλια

Στη SERAPHIN, μια διπλή-τυφλή μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ, η μακιτεντάνη 10 mg σχετίστηκε με μείωση του μέσου αριθμού αιμοπεταλίων $17 \times 10^9/\text{L}$ έναντι μιας μέσης μείωσης $11 \times 10^9/\text{L}$ σε ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Μακροχρόνια ασφάλεια

Από τους 742 ασθενείς που έλαβαν μέρος στη βασική, διπλά τυφλή μελέτη SERAPHIN, 550 ασθενείς εντάχθηκαν σε μια μακροχρόνια, ανοιχτής επισήμανσης (OL) μελέτη επέκτασης. (Η κοόρτη OL συμπεριέλαβε 182 ασθενείς οι οποίοι συνέχισαν με μακιτεντάνη 10 mg και 368 ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν εικονικό φάρμακο ή μακιτεντάνη 3 mg και μετατάχθηκαν σε μακιτεντάνη 10 mg.)

Η μακροχρόνια παρακολούθηση αυτών των 550 ασθενών για διάμεσο χρόνο έκθεσης 3,3 ετών και μέγιστο χρόνο έκθεσης 10,9 ετών έδειξε προφίλ ασφάλειας συμβατό με εκείνο που περιγράφηκε παραπάνω κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής φάσης της SERAPHIN.

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας ≥ 2 ετών έως κάτω των 18 ετών)

Η ασφάλεια της μακιτεντάνης αξιολογήθηκε στην TOMORROW, μια μελέτη Φάσης 3 σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΑΥ. Συνολικά, 72 ασθενείς ηλικίας ≥ 2 ετών έως κάτω των 18 ετών τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν Opsumit. Η μέση ηλικία κατά την ένταξη ήταν 10,5 έτη (εύρος 2,1 έτη-17,9 έτη). Η διάμεση διάρκεια θεραπείας στην τυχαιοποιημένη μελέτη ήταν 168,4 εβδομάδες (εύρος 12,9 εβδομάδες-312,4 εβδομάδες) στο σκέλος του Opsumit.

Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας σε αυτόν τον παιδιατρικό πληθυσμό ήταν συμβατό με εκείνο που παρατηρήθηκε στον ενήλικο πληθυσμό. Εκτός από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατέθηκαν παραπάνω σε μορφή πίνακα, αναφέρθηκαν οι ακόλουθες παιδιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες: λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού (31,9%), ρινίτιδα (8,3%) και γαστρεντερίτιδα (11,1%).

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας ≥ 1 μηνός έως κάτω των 2 ετών)

Επιπρόσθετα, 11 ασθενείς ηλικίας ≥ 1 μηνός έως κάτω των 2 ετών εντάχθηκαν για να λάβουν Opsumit χωρίς τυχαιοποίηση, 9 ασθενείς από το ανοιχτής επισήμανσης σκέλος της μελέτης

TOMORROW και 2 Ιάπωνες ασθενείς από τη μελέτη PAH3001. Κατά την ένταξη, το ηλικιακό εύρος των ασθενών από τη μελέτη TOMORROW ήταν 1,2 έτη έως 1,9 έτη και η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 37,1 εβδομάδες (εύρος 7,0-72,9 εβδομάδες). Κατά την ένταξη, οι ηλικίες των 2 ασθενών από τη μελέτη PAH3001 ήταν 21 μηνών και 22 μηνών.

Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας σε αυτόν τον παιδιατρικό πληθυσμό ήταν συμβατό με εκείνο που παρατηρήθηκε στον ενήλικο πληθυσμό και στον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας ≥ 2 ετών έως κάτω των 18 ετών, ωστόσο τα διαθέσιμα δεδομένα κλινικής ασφάλειας είναι πολύ περιορισμένα για να τεκμηριωθεί ένα ισχυρό συμπέρασμα για την ασφάλεια σε παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Η ασφάλεια της μακιτεντάνης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 4.2).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Η μακιτεντάνη χορηγήθηκε ως εφάπαξ δόση έως 600 mg σε υγιείς ενήλικες συμμετέχοντες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν κεφαλαλγία, ναυτία και έμετος. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να λαμβάνονται τα καθιερωμένα υποστηρικτικά μέτρα, ανάλογα με τις ανάγκες. Λόγω του υψηλού βαθμού δέσμευσης της μακιτεντάνης στις πρωτεΐνες πλάσματος, η αιμοδιύλιση ενδέχεται να μην είναι αποτελεσματική.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντι-υπερτασικά, αντι-υπερτασικά για πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. κωδικός ATC: C02KX04.

Μηχανισμός δράσης

Η ενδοθηλίνη (ET)-1 και οι υποδοχείς της (ET_A και ET_B) προκαλούν μια ποικιλία επιδράσεων, όπως αγγειοσυστολή, ίνωση, πολλαπλασιασμό, υπερτροφία και φλεγμονή. Σε νόσους όπως η ΠΑΥ, το τοπικό σύστημα ενδοθηλίνης ρυθμίζεται ανοδικά και σχετίζεται με αγγειακή υπερτροφία και οργανική βλάβη.

Η μακιτεντάνη είναι ένας από στόματος δραστικός, ισχυρός ανταγωνιστής υποδοχέων της ενδοθηλίνης, που δρα τόσο στους υποδοχείς ET_A όσο και στους υποδοχείς ET_B και περίπου 100 φορές πιο εκλεκτικός για τους υποδοχείς ET_A συγκριτικά με τους ET_B *in vitro*. Η μακιτεντάνη εμφανίζει υψηλή συνάφεια και σταθερή κάλυψη των υποδοχέων της ET σε λεία μυϊκά κύτταρα της ανθρώπινης πνευμονικής αρτηρίας. Αυτό προλαμβάνει την ενεργοποίηση των συστημάτων δευτέρων αγγελιοφόρων, που προκαλούνται από την ενδοθηλίνη, με αποτέλεσμα την αγγειοσυστολή και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

Μια πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων, καθοδηγούμενη από συμβάντα, Φάσης 3 μελέτη έκβασης (AC-055-302/SERAPHIN) πραγματοποιήθηκε σε 742 ασθενείς με συμπτωματική ΠΑΥ, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες θεραπείας (εικονικό φάρμακο [N = 250], 3 mg [N = 250] ή 10 mg [N = 242] μακιτεντάνης μία φορά ημερησίως) για να αξιολογηθεί η μακροχρόνια επίδραση στη νοσηρότητα ή τη θνησιμότητα.

Κατά την έναρξη, η πλειονότητα των εγγεγραμμένων ασθενών (64%) λάμβανε μια σταθερή δόση ειδικής θεραπείας για την ΠΑΥ, είτε αναστολείς φωσφοδιεστεράσης από το στόμα (61%) ή/και εισπνεόμενα/από στόματος προστανοειδή (6%).

Το κύριο τελικό σημείο ήταν ο χρόνος έως την πρώτη εκδήλωση συμβάντος νοσηρότητας ή θνησιμότητας, έως το τέλος της διπλά-τυφλής θεραπείας, το οποίο ορίζεται από θάνατο ή διάνοιξη του μεσοκοιλιακού διαφράγματος ή μεταμόσχευση πνεύμονα ή χορήγηση ενδοφλέβιων (i.v.) ή υποδόριων (s.c.) προστανοειδών ή άλλη επιδείνωση της ΠΑΥ. Ως άλλη επιδείνωση της ΠΑΥ ορίστηκε η παρουσία και των τριών παρακάτω συστατικών στοιχείων: σταθερή μείωση της απόστασης βάδισης 6 λεπτών (6MWD) τουλάχιστον κατά 15% από την τιμή αναφοράς, επιδείνωση των συμπτωμάτων της ΠΑΥ (επιδείνωση της λειτουργικής κατηγορίας κατά ΠΟΥ ή της δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας), και ανάγκη για νέα θεραπεία για την ΠΑΥ. Όλα τα συμβάντα επιβεβαιώθηκαν από ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης, η οποία δεν γνώριζε την κατανομή της θεραπείας στους ασθενείς.

Όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν μέχρι το τέλος της μελέτης (EOS) για την κατάσταση της υγείας τους. Ως EOS ορίστηκε η συμπλήρωση του προκαθορισμένου αριθμού κύριων τελικών συμβάντων. Στην περίοδο μεταξύ του τέλους της θεραπείας (EOT) και του τέλους της μελέτης, οι ασθενείς μπορούσαν να λαμβάνουν μακιτεντάνη 10 mg ανοιχτής επισήμανσης ή άλλη θεραπεία για την ΠΑΥ. Η συνολική μέση διάρκεια διπλής-τυφλής θεραπείας ήταν 115 εβδομάδες (έως το μέγιστο όριο των 188 εβδομάδων θεραπείας με μακιτεντάνη).

Η μέση ηλικία όλων των ασθενών ήταν 46 έτη (εύρος 12-85 ετών, συμπεριλαμβανομένων 20 ασθενών κάτω των 18 ετών, 706 ασθενών μεταξύ 18-74 ετών και 16 ασθενών ηλικίας 75 και άνω) και η πλειονότητα των ασθενών ήταν Καυκάσιοι (55%) και γυναίκες (77%). Περίπου το 52%, 46%, και 2% των ασθενών ανήκαν σε λειτουργική κατηγορία II, III και IV κατά ΠΟΥ, αντίστοιχα.

Η ιδιοπαθής ή η κληρονομική ΠΑΥ ήταν η πιο συχνή αιτιολογία στον πληθυσμό της μελέτης (57%), κατόπιν η ΠΑΥ λόγω διαταραχών του συνδετικού ιστού (31%), η ΠΑΥ που σχετίζεται με διορθωμένη απλή συγγενή καρδιοπάθεια (8%) και η ΠΑΥ που σχετίζεται με άλλες αιτίες (φαρμακευτικά προϊόντα και τοξίνες [3%] και HIV [1%]).

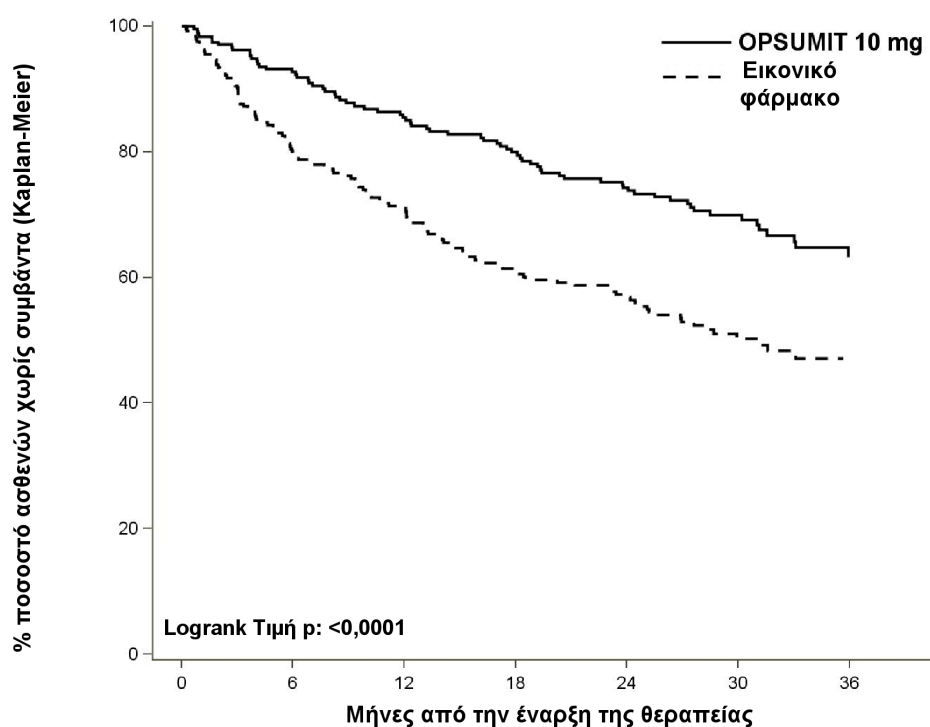
Τελικά σημεία έκβασης

Η θεραπεία με μακιτεντάνη 10 mg είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του κινδύνου κατά 45% (λόγος κινδύνου [HR] 0,55, 97,5% CI 0,39 έως 0,76, logrank $p < 0,0001$) έναντι του σύνθετου τελικού σημείου νοσηρότητας-θνησιμότητας έως το EOT συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο [Σχήμα 1 και Πίνακας 2]. Η επίδραση της θεραπείας καθορίστηκε νωρίς και ήταν σταθερή.

Η αποτελεσματικότητα της μακιτεντάνης 10 mg στο κύριο τελικό σημείο ήταν σταθερή στις υποομάδες ηλικίας, φύλου, εθνικότητας, γεωγραφικής περιοχής, αιτιολογίας, με βάση τη χορήγηση μονοθεραπείας ή συνδυαστικά με άλλη θεραπεία για την ΠΑΥ και βάσει της λειτουργικής κατηγορίας κατά ΠΟΥ (I/II και III/IV).

Σχήμα 1

Εκτιμήσεις Kaplan-Meier του πρώτου συμβάντος νοσηρότητας-θνησιμότητας στη μελέτη SERAPHIN



Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο

OPSUMIT 10 mg	242	208	187	171	155	91	41
Εικονικό φάρμακο	250	188	160	135	122	64	23

Πίνακας 2: Περίληψη συμβάντων έκβασης

Τελικά σημεία & στατιστικά στοιχεία	Ασθενείς με συμβάντα		Σύγκριση θεραπείας: Μακιτεντάνη 10 mg έναντι εικονικού φαρμάκου			
	Εικονικό φάρμακο (N = 250)	Μακιτεντάνη 10 mg (N = 242)	Απόλυτη μείωση κινδύνου	Σχετική μείωση κινδύνου (97,5% CI)	HR ^a (97,5% CI)	Τιμή p Logrank
Συμβάν νοσηρότητας-θνησιμότητας ^β	53%	37%	16%	45% (24%, 61%)	0,55 (0,39, 0,76)	< 0,0001
Θάνατος ^γ n (%)	19 (7,6%)	14 (5,8%)	2%	36% (-42%, 71%)	0,64 (0,29, 1,42)	0,20
Επιδείνωση της ΠΑΥ n (%)	93 (37,2%)	59 (24,4%)	13%	49% (27%, 65%)	0,51 (0,35, 0,73)	< 0,0001
Έναρξη i.v./s.c. προστανοειδών n (%)	6 (2,4%)	1 (0,4%)	2%			

^a = με βάση το μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox

^β = % ασθενών με συμβάν στους 36 μήνες = $100 \times (1 - \text{εκτίμηση KM})$

^γ = θάνατος από οποιαδήποτε αιτία έως το ΕΟΤ ανεξάρτητα από προηγούμενη επιδείνωση

Ο αριθμός θανάτων από οποιαδήποτε αιτία έως το EOS κατά τη θεραπεία με μακιτεντάνη 10 mg ήταν 35 έναντι 44 ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο (HR 0,77; 97,5% CI: 0,46 έως 1,28).

Ο κίνδυνος του σχετιζόμενου με την ΠΑΥ θανάτου ή της νοσηλείας για ΠΑΥ έως το EOT μειώθηκε κατά 50% (HR 0,50, 97,5% CI: 0,34 έως 0,75, logrank $p < 0,0001$) σε ασθενείς που ελάμβαναν μακιτεντάνη 10 mg (50 συμβάντα) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (84 συμβάντα). Σε διάστημα 36 μηνών, το 44,6% ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο και το 29,4% ασθενών που ελάμβαναν μακιτεντάνη 10 mg (Απόλυτη μείωση κινδύνου = 15,2%) είχαν νοσηλευτεί για ΠΑΥ ή είχαν πεθάνει από αιτία που σχετίζεται με την ΠΑΥ.

Συμπτωματικά τελικά σημεία

Η δυνατότητα άσκησης εκτιμήθηκε ως δευτερεύον τελικό σημείο. Η θεραπεία με μακιτεντάνη 10 mg τον Μήνα 6 οδήγησε σε διορθωμένη με εικονικό φάρμακο μέση αύξηση του 6MWD στα 22 μέτρα (97,5% CI: 3 έως 41, $p = 0,0078$). Η εκτίμηση του 6MWD κατά λειτουργική κατηγορία οδήγησε σε μια διορθωμένη με εικονικό φάρμακο μέση αύξηση από την τιμή αναφοράς έως τον Μήνα 6 σε ασθενείς με λειτουργική κατηγορία III/IV της τάξης των 37 μέτρων (97,5% CI: 5 έως 69) και σε ασθενείς με λειτουργική κατηγορία I/II της τάξης των 12 μέτρων (97,5% CI: -8 έως 33). Η αύξηση του 6MWD που επιτεύχθηκε με τη μακιτεντάνη διατηρήθηκε στη διάρκεια της μελέτης.

Η θεραπεία με μακιτεντάνη 10 mg τον Μήνα 6 οδήγησε σε υψηλότερη κατά 74% πιθανότητα βελτίωσης της λειτουργικής κατηγορίας κατά ΠΟΥ σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (λόγος κινδύνου 1,74, 97,5% CI: 1,10 έως 2,74, $p = 0,0063$).

Η μακιτεντάνη 10 mg βελτίωσε την ποιότητα ζωής που αξιολογήθηκε με το ερωτηματολόγιο SF-36.

Αιμοδυναμικά τελικά σημεία

Οι αιμοδυναμικές παράμετροι αξιολογήθηκαν σε ένα υποσύνολο ασθενών (εικονικό φάρμακο [N = 67], μακιτεντάνη 10 mg [N = 57]) ύστερα από 6 μήνες θεραπείας. Οι ασθενείς που ελάμβαναν μακιτεντάνη 10 mg πέτυχαν μέση μείωση 36,5% (97,5% CI: 21,7 έως 49,2%) της πνευμονικής αγγειακής αντίστασης και αύξηση 0,58 l/min/m² (97,5% CI: 0,28 έως 0,93 l/min/m²) του καρδιακού δείκτη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Μακροχρόνια δεδομένα για την ΠΑΥ

Στη μακροχρόνια παρακολούθηση 242 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με μακιτεντάνη 10 mg στη διπλά τυφλή (DB) φάση της μελέτης SERAPHIN, εκ των οποίων 182 συνέχισαν με μακιτεντάνη στην ανοιχτής επισήμανσης (OL) μελέτη επέκτασης (SERAPHIN OL) (κοόρτη DB/OL), οι εκτιμήσεις επιβίωσης κατά Kaplan-Meier στα 1, 2, 5, 7 και 9 έτη ήταν 95%, 89%, 73%, 63% και 53%, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 5,9 έτη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα στον παιδιατρικό πληθυσμό βασίζεται κατά κύριο λόγο σε μια άσκηση παρέκτασης με βάση την αντιστοίχιση της έκθεσης στο εύρος δοσολογίας που είναι αποτελεσματικό στους ενήλικες δεδομένης της ομοιότητας της νόσου στα παιδιά και στους ενήλικες, καθώς και στα υποστηρικτικά δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας από τη μελέτη Φάσης 3 TOMORROW που περιγράφεται παρακάτω.

Μια πολυκεντρική, ανοιχτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, Φάσης 3 μελέτη με μια ανοιχτής επισήμανσης, μονού σκέλους περίοδο επέκτασης (TOMORROW) πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής, της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της μακιτεντάνης σε παιδιατρικούς ασθενείς με συμπτωματική ΠΑΥ.

Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ο χαρακτηρισμός της φαρμακοκινητικής (βλ. παράγραφο 5.2).

Το βασικό δευτερεύον συνδυασμένο τελικό σημείο ήταν ο χρόνος έως την πρώτη επιβεβαιωμένη από Επιτροπή Κλινικών Συμβάντων (CEC) εξέλιξη της νόσου που συνέβη μεταξύ της τυχαιοποίησης και της επίσκεψης στη λήξη της βασικής περιόδου (EOCP), η οποία ορίζεται ως θάνατος (οποιασδήποτε αιτιολογίας), ή κολπική διαφραγματοστομία ή αναστόμωση Potts, ή εγγραφή σε λίστα μεταμόσχευσης πνεύμονα, ή νοσηλεία λόγω επιδείνωσης της ΠΑΥ ή κλινική επιδείνωση της ΠΑΥ. Η κλινική επιδείνωση της ΠΑΥ ορίστηκε ως εξής: ανάγκη για, ή έναρξη νέας, ειδικής για την ΠΑΥ θεραπείας ή ενδοφλέβια διουρητικά ή συνεχής χρήση οξυγόνου ΚΑΙ τουλάχιστον 1 από τα ακόλουθα: επιδείνωση της λειτουργικής κατηγορίας κατά ΠΟΥ, ή νέα εμφάνιση ή επιδείνωση συμπτωμάτων συγκοπής, ή νέα εμφάνιση ή επιδείνωση τουλάχιστον 2 συμπτωμάτων της ΠΑΥ ή νέα εμφάνιση ή επιδείνωση σημείων δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας μη ανταποκρινόμενης σε από στόματος διουρητικά.

Στα άλλα δευτερεύοντα τελικά σημεία συμπεριλήφθηκαν: χρόνος έως την πρώτη επιβεβαιωμένη από CEC νοσηλεία για ΠΑΥ, χρόνος έως τον επιβεβαιωμένο από CEC θάνατο λόγω ΠΑΥ, αμφοτέρω μεταξύ τυχαιοποίησης και EOCP, χρόνος έως τον θάνατο οποιασδήποτε αιτιολογίας μεταξύ τυχαιοποίησης και EOCP, μεταβολή στη λειτουργική κατηγορία κατά ΠΟΥ, καθώς και στα δεδομένα για το αμινοτελικό άκρο της προορμόνης του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (NT-proBNP).

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας ≥ 2 ετών έως κάτω των 18 ετών)

Συνολικά, 148 ασθενείς ηλικίας ≥ 2 ετών έως < 18 ετών τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν είτε μακιτεντάνη είτε το Πρότυπο Φροντίδας (SoC). Το SoC περιελάμβανε θεραπεία μη ειδική για την ΠΑΥ και/ή έως 2 φάρμακα ειδικά για την ΠΑΥ (συμπεριλαμβανομένου ενός άλλου ERA) και δεν περιελάμβανε μακιτεντάνη και ενδοφλέβια/υποδόρια προστανοειδή. Η μέση ηλικία ήταν 9,8 έτη (εύρος 2,1 έτη-17,9 έτη), με 35 (23,6%) ηλικίας ≥ 2 έως < 6 ετών, 61 (41,2%) ηλικίας ≥ 6 έως < 12 ετών και 52 (35,1%) ηλικίας ≥ 12 έως < 18 ετών. Η πλειονότητα των ασθενών ήταν λευκοί (51,4%) και θήλεα (59,5%). Οι ασθενείς ήταν λειτουργικής κατηγορίας κατά ΠΟΥ I (25,0%), II (56,1%) ή III (18,9%).

Η ιδιοπαθής ΠΑΥ ήταν η πιο συχνή αιτιολογία στον πληθυσμό της μελέτης (48,0%), ακολουθούμενη από ΠΑΥ σχετιζόμενη με μετεγχειρητική συγγενή καρδιοπάθεια (28,4%), ΠΑΥ με ταυτόχρονη συγγενή καρδιοπάθεια (17,6%), κληρονομική ΠΑΥ (4,1%) και ΠΑΥ σχετιζόμενη με νόσο του συνδετικού ιστού (2,0%). Η ταυτόχρονη συγγενής καρδιοπάθεια περιελάμβανε μόνο ταυτόχρονα ελλείμματα που κατά κανόνα είναι μικρά, όπως διαφυγή πριν από την τριγλώχινα ή μετά την τριγλώχινα, έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος, έλλειμμα κοιλιακού διαφράγματος, παραμονή ανοικτού αρτηριακού πόρου, από τα οποία κανένα δεν θεωρήθηκε ότι προκάλεσε τον βαθμό της ΠΑΥ.

Η μέση διάρκεια θεραπείας στην τυχαιοποιημένη μελέτη ήταν 183,4 εβδομάδες στο σκέλος της μακιτεντάνης και 130,6 εβδομάδες στο σκέλος του SoC.

Λιγότερα συμβάντα για το βασικό δευτερεύον τελικό σημείο της επιβεβαιωμένης από CEC εξέλιξης της νόσου παρατηρήθηκαν στο σκέλος της μακιτεντάνης (21 συμβάντα/73 ασθενείς, 29%) έναντι του σκέλους του SoC (24 συμβάντα/75 ασθενείς, 32%), μείωση απόλυτου κινδύνου κατά 3%. Ο λόγος κινδύνου ήταν 0,828 (95% CI 0,460, 1,492, αμφίπλευρη p-τιμή στρωματοποιημένου ελέγχου = 0,567). Η αριθμητική τάση προς όφελος οφείλεται κυρίως στην κλινική επιδείνωση της ΠΑΥ.

Άλλες δευτερεύουσες αναλύσεις αποτελεσματικότητας

Ο ίδιος αριθμός συμβάντων πρώτης επιβεβαιωμένης νοσηλείας για ΠΑΥ παρατηρήθηκε και στις δύο ομάδες (μακιτεντάνη 11 έναντι SoC 11, προσαρμοσμένος HR=0,912, 95% CI= [0,393, 2,118]). Όσον αφορά τον χρόνο έως τον επιβεβαιωμένο από CEC θάνατο λόγω ΠΑΥ και τον θάνατο οποιασδήποτε αιτιολογίας, συνολικά παρατηρήθηκαν 7 θάνατοι (6 από τους οποίους ήταν λόγω ΠΑΥ σύμφωνα με την CEC) στο σκέλος της μακιτεντάνης σε σύγκριση με 6 θανάτους (4 από τους οποίους ήταν λόγω ΠΑΥ σύμφωνα με την CEC) στο σκέλος του SoC.

Αναφέρθηκε αριθμητικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών λειτουργικής κατηγορίας κατά ΠΟΥ I ή II στο σκέλος της μακιτεντάνης σε σύγκριση με το σκέλος του SoC την Εβδομάδα 12 (88,7% στο σκέλος της

μακιτεντάνης έναντι 81,7% στο σκέλος του SoC) και την Εβδομάδα 24 (90,0% στο σκέλος της μακιτεντάνης έναντι 82,5% στο σκέλος του SoC).

Η θεραπεία με μακιτεντάνη έδειξε τάση μείωσης του ποσοστού της αρχικής τιμής του NT-proBNP (pmol/L) την Εβδομάδα 12 σε σύγκριση με το σκέλος του SoC (γεωμετρικός μέσος λόγος: 0,72, 95% CI: 0,49 έως 1,05) όμως τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά (αμφίπλευρη p-τιμή 0,086). Η μη σημαντική τάση ήταν λιγότερο έντονη την Εβδομάδα 24 (γεωμετρικός μέσος λόγος: 0,97, 95% CI: 0,66 έως 1,43, αμφίπλευρη p-τιμή 0,884).

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από ασθενείς ηλικίας ≥ 2 ετών έως κάτω των 18 ετών ήταν παρόμοια με εκείνα των ενήλικων ασθενών.

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας ≥ 1 μηνός έως κάτω των 2 ετών)

Επιπρόσθετα, 11 ασθενείς ηλικίας ≥ 1 μηνός έως κάτω των 2 ετών εντάχθηκαν για να λάβουν μακιτεντάνη χωρίς τυχαιοποίηση, 9 ασθενείς από το ανοιχτής επισήμανσης σκέλος της μελέτης TOMORROW και 2 Ιάπωνες ασθενείς από τη μελέτη PAH3001. Η PAH3001 ήταν μια πολυκεντρική, ανοιχτής επισήμανσης, μονού σκέλους, Φάσης 3 μελέτη σε Ιάπωνες παιδιατρικούς συμμετέχοντες (ηλικίας μεταξύ ≥ 3 μηνών και < 15 ετών) με ΠΑΥ, που πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής και της αποτελεσματικότητας της μακιτεντάνης.

Κατά την έναρξη, 6 ασθενείς από τη μελέτη TOMORROW ήταν υπό αγωγή με PDE5i. Κατά την ένταξη, το ηλικιακό εύρος των ασθενών ήταν από 1,2 έτη-1,9 έτη. Οι ασθενείς ήταν λειτουργικής κατηγορίας κατά ΠΟΥ II (4) ή I (5). Η ΠΑΥ που συσχετίζεται με συγγενή καρδιοπάθεια ήταν η πιο συχνή αιτιολογία (5 ασθενείς), ακολουθούμενη από την ιδιοπαθή ΠΑΥ (4 ασθενείς). Η δόση που χορηγήθηκε αρχικά ήταν 2,5 mg μακιτεντάνης, έως ότου οι ασθενείς να φτάσουν στην ηλικία των 2 ετών. Μετά από διάμεση παρακολούθηση 37,3 εβδομάδων, κανένας από τους ασθενείς δεν είχε εμφανίσει επιβεβαιωμένο από CEC συμβάν εξέλιξης της νόσου, επιβεβαιωμένη από CEC νοσηλεία για ΠΑΥ, επιβεβαιωμένο από CEC θάνατο λόγω ΠΑΥ ή συμβάν θανάτου οποιασδήποτε αιτιολογίας. Το NT-proBNP ήταν μειωμένο κατά 42,9% (n=6) την Εβδομάδα 12, κατά 53,2% (n=5) την Εβδομάδα 24 και κατά 26,1% (n=6) την Εβδομάδα 36.

Κατά την έναρξη, 1 Ιάπωνας ασθενής από τη μελέτη PAH3001 ήταν υπό αγωγή με PDE5i. Και οι δύο Ιάπωνες ασθενείς ήταν άρρενες και οι ηλικίες τους κατά την ένταξη ήταν 21 μηνών και 22 μηνών. Και οι δύο ασθενείς ήταν λειτουργικής κατηγορίας κατά Παναμά I και II, και η κυριότερη αιτιολογία ήταν μετεγχειρητική ΠΑΥ. Την Εβδομάδα 24, παρατηρήθηκε μείωση στα αρχικά επίπεδα του NT-proBNP κατά -3,894 pmol/l και -16,402 pmol/l.

Αντιστοίχιση της έκθεσης με τους ενήλικες ασθενείς δεν τεκμηριώθηκε σε αυτή την ηλικιακή ομάδα (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της μακιτεντάνης και του ενεργού μεταβολίτη της έχει τεκμηριωθεί κυρίως σε υγιή ενήλικα άτομα. Η έκθεση των ενήλικων ασθενών με ΠΑΥ στη μακιτεντάνη ήταν περίπου 1,2 φορές υψηλότερη συγκριτικά με υγιή άτομα. Η έκθεση των ασθενών στον ενεργό μεταβολίτη, η οποία είναι περίπου 5 φορές ασθενέστερη της μακιτεντάνης, ήταν περίπου 1,3 φορές υψηλότερη από ό,τι στα υγιή άτομα. Η φαρμακοκινητική της μακιτεντάνης σε ασθενείς με ΠΑΥ δεν επηρεάστηκε από τη σοβαρότητα της νόσου.

Ύστερα από επαναλαμβανόμενη χορήγηση, η φαρμακοκινητική της μακιτεντάνης είναι ανάλογη με τη δόση έως και τα 30 mg.

Απορρόφηση

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της μακιτεντάνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται περίπου 8-9 ώρες μετά τη χορήγηση για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και τα διασπειρόμενα δισκία. Εν συνεχεία, οι

συγκεντρώσεις της μακιτεντάνης και του ενεργού μεταβολίτη της στο πλάσμα μειώνονται αργά, με φαινόμενη ημιζωή αποβολής σε περίπου 16 ώρες και 48 ώρες, αντίστοιχα.

Σε υγιή ενήλικα άτομα, η έκθεση στη μακιτεντάνη και τον ενεργό μεταβολίτη της είναι αναλλοίωτη σε συνδυασμό με τροφή· επομένως η μακιτεντάνη μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Η μακιτεντάνη και ο ενεργός μεταβολίτης της, η απροσιτεντάνη, δεσμεύονται ιδιαίτερα σε πρωτεΐνες του πλάσματος (> 99%), κυρίως στη λευκωματίνη και σε μικρότερο βαθμό στην άλφα 1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Η μακιτεντάνη και ο ενεργός μεταβολίτης της, η απροσιτεντάνη, κατανέμονται καλά σε ιστούς, όπως υποδεικνύεται από έναν φαινόμενο όγκο κατανομής (V_{ss}/F) 50 L και 40 L περίπου για τη μακιτεντάνη και την απροσιτεντάνη, αντίστοιχα.

Βιομετασχηματισμός

Η μακιτεντάνη έχει τέσσερις κύριες οδούς μεταβολισμού. Η οξειδωτική αφαίρεση προπυλοομάδων από το σουλφαμίδιο αποδίδει έναν φαρμακολογικά ενεργό μεταβολίτη, την απροσιτεντάνη. Αυτή η αντίδραση εξαρτάται από το σύστημα του κυτοχρώματος P450, κυρίως από το CYP3A4 (περίπου 99%) με ελάχιστες συνεισφορές των CYP2C8, CYP2C9 και CYP2C19. Ο ενεργός μεταβολίτης κυκλοφορεί στο ανθρώπινο πλάσμα και μπορεί να συνεισφέρει στη φαρμακολογική επίδραση. Άλλες οδοί μεταβολισμού αποδίδουν προϊόντα χωρίς φαρμακολογική δραστηριότητα. Για αυτές τις οδούς, το CYP2C9 παίζει κυρίαρχο ρόλο με μικρές συνεισφορές από τους CYP2C8, CYP2C19 και CYP3A4.

Αποβολή

Η μακιτεντάνη απεκκρίνεται μόνο μετά από εκτεταμένο μεταβολισμό. Η κύρια οδός απέκκρισης είναι μέσω των ούρων, που αντιστοιχεί στο 50% περίπου της δόσης.

Σύγκριση μεταξύ επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων και διασπειρόμενων δισκίων

Η βιοϊσοδυναμία της μακιτεντάνης στη δόση των 10 mg τεκμηριώθηκε ανάμεσα στο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο και σε 4 x διασπειρόμενα δισκία των 2,5 mg, σε μια μελέτη με 28 υγιείς συμμετέχοντες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν υπάρχει καμία κλινικά σχετική επίδραση του φύλου ή της εθνικότητας στη φαρμακοκινητική της μακιτεντάνης και του ενεργού μεταβολίτη της.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η έκθεση στη μακιτεντάνη και τον ενεργό μεταβολίτη της αυξήθηκε κατά 1,3 και 1,6 φορές, αντίστοιχα, σε ενήλικες ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Αυτή η αύξηση δεν θεωρείται κλινικά σχετική (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η έκθεση στη μακιτεντάνη μειώθηκε κατά 21%, 34% και 6% και, για τον ενεργό μεταβολίτη κατά 20%, 25% και 25% σε ενήλικες ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Αυτή η μείωση δεν θεωρείται κλινικά σχετική (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας ≥ 1 μηνός έως κάτω των 18 ετών)

Η φαρμακοκινητική της μακιτεντάνης και του δραστικού της μεταβολίτη, της απροσιτεντάνης, χαρακτηρίστηκε σε 47 παιδιατρικούς ασθενείς που ήταν ηλικίας ≥ 2 ετών και σε 11 ασθενείς που ήταν ηλικίας ≥ 1 μηνός έως κάτω των 2 ετών.

Τα βάσει βάρους δοσολογικά σχήματα της μακιτεντάνης οδήγησαν σε παρατηρηθείσες / προσομοιωμένες εκθέσεις σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 ετών έως κάτω των 18 ετών οι οποίες ήταν συγκρίσιμες με τις εκθέσεις που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ και σε υγιή άτομα που έλαβαν 10 mg άπαξ ημερησίως.

Εκθέσεις στη μακιτεντάνη συγκρίσιμες με εκείνη σε ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ που έλαβαν 10 mg άπαξ ημερησίως δεν επιτεύχθηκαν για την ηλικιακή ομάδα από ≥ 1 μηνός έως κάτω των 2 ετών (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Στους σκύλους, η μακιτεντάνη μείωσε την αρτηριακή πίεση σε εκθέσεις παρόμοιες με αυτές της θεραπευτικής ανθρώπινης έκθεσης. Παρατηρήθηκε πάχυνση του εσωτερικού στρώματος των στεφανιαίων αρτηριών 17 φορές μεγαλύτερη από εκείνη της ανθρώπινης έκθεσης ύστερα από 4 έως 39 εβδομάδες θεραπείας. Λόγω της ειδικής για το είδος ευαισθησίας και του περιθωρίου ασφαλείας, αυτό το εύρημα δεν θεωρείται σχετικό για τον άνθρωπο.

Αυξημένο βάρος ήπατος και ηπατοκυτταρική υπερτροφία παρατηρήθηκαν σε ποντίκια, αρουραίους και σκύλους ύστερα από θεραπεία με μακιτεντάνη. Αυτές οι αλλαγές ήταν ευρέως αναστρέψιμες και θεωρήθηκαν μη επιβλαβείς προσαρμογές του ήπατος στην αυξημένη ανάγκη μεταβολισμού.

Η μακιτεντάνη προκάλεσε ελάχιστη έως ήπια υπερπλασία του βλεννογόνου και φλεγμονώδη διήθηση στον υποβλεννογόνο της ρινικής κοιλότητας σε μελέτη καρκινογένεσης στα ποντίκια σε όλες τις δόσεις. Δεν παρατηρήθηκαν ευρήματα για τη ρινική κοιλότητα σε μελέτη τοξικότητας στα ποντίκια, διάρκειας 3 μηνών, ή σε μελέτες σε αρουραίους και σκύλους.

Η μακιτεντάνη δεν ήταν γονοτοξική σε μια τυπική ομάδα *in vitro* και *in vivo* προσδιορισμών. Η μακιτεντάνη δεν ήταν φωτοτοξική *in vivo* ύστερα από μία εφάπαξ δόση σε εκθέσεις έως και 24 φορές μεγαλύτερες της ανθρώπινης έκθεσης. Μελέτες καρκινογένεσης διάρκειας 2 ετών δεν αποκάλυψαν καρκινογόνο πιθανότητα σε εκθέσεις 18 φορές και 116 φορές υψηλότερες της ανθρώπινης έκθεσης σε αρουραίους και ποντίκια αντίστοιχα.

Διάταση των ορχικών σωληναρίων παρατηρήθηκε σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας με αρσενικούς αρουραίους και σκύλους με περιθώρια ασφαλείας 11,6 και 5,8, αντίστοιχα. Η διάταση των σωληναρίων ήταν πλήρως αναστρέψιμη. Ύστερα από 2 έτη θεραπείας, εμφανίστηκε 4πλάσια ατροφία των ορχικών σωληναρίων σε αρουραίους σε σχέση με την ανθρώπινη έκθεση. Παρατηρήθηκε υποσπερματογένεση στη μακροχρόνια μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους και στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε σκύλους σε εκθέσεις με περιθώρια ασφαλείας 9,7 για τους αρουραίους και 23 για τους σκύλους. Τα περιθώρια ασφαλείας για τη γονιμότητα ήταν 18 για τους αρσενικούς και 44 για τους θηλυκούς αρουραίους. Δεν παρατηρήθηκαν ορχικά ευρήματα στα ποντίκια ύστερα από θεραπεία μέχρι 2 έτη.

Η μακιτεντάνη ήταν τερατογόνος σε κουνέλια και αρουραίους σε όλες τις δόσεις που εξετάστηκαν. Και στα δύο είδη υπήρχαν καρδιαγγειακές ανωμαλίες και ανωμαλίες σύμφυσης του κάτω γναθιαίου τόξου.

Η χορήγηση της μακιτεντάνης σε θηλυκούς αρουραίους από το τελευταίο διάστημα κύησης μέχρι τη γαλουχία, με έκθεση της μητέρας 5 φορές υψηλότερη από την ανθρώπινη έκθεση, προκάλεσε μειωμένη επιβίωση των νεογνών και δυσλειτουργία της αναπαραγωγικής ικανότητας των απογόνων που εκτέθηκαν στη μακιτεντάνη στη διάρκεια της ύστερης ενδομήτριας ζωής και μέσω του γάλακτος στη διάρκεια της γαλουχίας.

Η θεραπεία νεαρών αρουραίων από την Ημέρα 4 έως την Ημέρα 114 μετά τη γέννηση προκάλεσε μειωμένη πρόσληψη σωματικού βάρους, με αποτέλεσμα επακόλουθες επιδράσεις στην ανάπτυξη (ελαφρά καθυστέρηση της καθόδου των όρχεων, αναστρέψιμη μείωση του μήκους των μακρών οστών, παρατεταμένος οιστρικός κύκλος). Ελαφρά αυξημένη απώλεια πριν και μετά την εμφύτευση, μειωμένος μέσος αριθμός νεογνών και μειωμένο βάρος όρχεων και επιδιδυμίδας παρατηρήθηκαν σε εκθέσεις 7πλάσιες της ανθρώπινης έκθεσης. Ατροφία ορχικών σωληναρίων και ελάχιστες επιδράσεις στις αναπαραγωγικές παραλλαγές και τη μορφολογία του σπέρματος καταγράφηκαν σε εκθέσεις κατά 3,8 φορές ανώτερες της ανθρώπινης έκθεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη (E421)
Ισομαλτιτόλη (E953)
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη (E468)
Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

30 x 1 διασπειρόμενα δισκία σε Alu-Alu διάτρητες κυψέλες μεμονομένων δόσεων αποτελούμενες από ένα φύλλο αλουμινίου ψυχρής διαμόρφωσης με ενσωματωμένο αφυγραντικό και ένα κάλυμμα από φύλλο αλουμινίου διαμέσου του οποίου αποσπώνται τα δισκία με πίεση.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το πόσιμο εναιώρημα πρέπει να προετοιμαστεί με προσθήκη του/των διασπειρόμενου(ων) δισκίου(ων) σε λίγο υγρό σε θερμοκρασία δωματίου μέσα σε ένα κουτάλι ή μέσα σε ένα μικρό ποτήρι, ώστε να προκύψει ένα υγρό φάρμακο. Αφού διασπαρεί πλήρως το δισκίο, δώστε στον ασθενή το υγρό που προέκυψε (βλ. παράγραφο 4.2).

Τα χέρια πρέπει να πλένονται και να σκουπίζονται σχολαστικά πριν και μετά την προετοιμασία του φαρμάκου.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/893/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Δεκεμβρίου 2013

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Αυγούστου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή
(βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου το Orsumit διατίθεται στην αγορά, όλοι οι ασθενείς που αναμένεται να χρησιμοποιήσουν το Orsumit έχουν λάβει το ακόλουθο εκπαιδευτικό υλικό:

- Κάρτα Ασθενή.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ για BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Opsumit 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
μακιτεντάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg μακιτεντάνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης λακτόζη και λεκιθίνη από φασόλι σόγιας (E322). Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

15 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/893/001
EU/1/13/893/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Opsumit 10 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ για BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Opsumit 2,5 mg διασπειρόμενα δισκία
μακιτεντάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει 2,5 mg μακιτεντάνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης ισομαλιτιόλη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διασπειρόμενο δισκίο

30 x 1 διασπειρόμενα δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/893/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Opsumit 2.5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Opsumit 10 mg δισκία
μακιτεντάνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag Int

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Opsumit 2,5 mg διασπειρόμενα δισκία
μακιτεντάνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag Int

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Κάρτα Ασθενή

Σελίδα 1

Κάρτα Ασθενή

Αυτή η κάρτα περιέχει σημαντικές πληροφορίες για την ασφάλεια, τις οποίες πρέπει να γνωρίζετε όταν ακολουθείτε θεραπεία με Opsumit. Έχετε αυτήν την κάρτα πάντα μαζί σας και δείχνετε τη σε κάθε γιατρό που συμμετέχει στην ιατρική σας φροντίδα.

Opsumit®
μακιτεντάνη

EL

Σελίδα 2

Είναι σημαντικό να αναφέρετε αμέσως στον συνταγογράφο γιατρό σας εγκυμοσύνη ή τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να προκύψουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Opsumit.

Κέντρο θεραπείας: _____

Όνομα συνταγογράφου γιατρού: _____

Αριθμός τηλεφώνου συνταγογράφου γιατρού: _____

Σελίδα 3

Εγκυμοσύνη

Το Opsumit μπορεί να βλάψει την ανάπτυξη του εμβρύου. Επομένως, δεν πρέπει να λαμβάνετε Opsumit εάν είστε έγκυος ούτε πρέπει να μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε Opsumit. Επιπλέον, εάν πάσχετε από πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, μια πιθανή κύηση μπορεί να επιδεινώσει σοβαρά τα συμπτώματα της πάθησής σας.

Αντισύλληψη

Πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αξιόπιστη μέθοδο ελέγχου γεννήσεων (αντισύλληψη) ενώ παίρνετε Opsumit. Βεβαιωθείτε ότι έχετε συζητήσει με τον γιατρό σας όλες τις απορίες σας.

Σελίδα 4

Πρέπει να κάνετε τεστ εγκυμοσύνης πριν ξεκινήσετε το Opsumit και κάθε μήνα στη διάρκεια της θεραπείας ακόμη και εάν νομίζετε ότι δεν είστε έγκυος.

Όπως ισχύει με άλλα φάρμακα αυτής της κατηγορίας, το Opsumit μπορεί να έχει επιπτώσεις στο ήπαρ. Ο γιατρός σας θα λάβει αίμα για εξέταση πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Opsumit και θα λαμβάνει αίμα και στη διάρκεια της θεραπείας για να εξετάσει εάν το ήπαρ σας λειτουργεί κανονικά.

Σελίδα 5

Ενδείξεις ότι το ήπαρ σας μπορεί να μην λειτουργεί κανονικά είναι:

- ναυτία (τάση για έμετο)
- έμετος
- πυρετός (υψηλή θερμοκρασία)
- πόνος στο στομάχι σας (κοιλιά)
- ίκτερος (κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών σας)
- σκουρόχρωμα ούρα
- κνησμός του δέρματός σας
- λήθαργος ή κόπωση (ασυνήθιστη κούραση ή εξάντληση)
- γριπώδες σύνδρομο (πόνος αρθρώσεων και μυών με πυρετό)

Σελίδα 6

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Εάν έχετε οποιαδήποτε ερώτηση σχετικά με τη θεραπεία σας, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: πληροφορίες για τον χρήστη

Opsumit 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μακιτεντάνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσετε βλάβη, ακόμη και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Opsumit και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Opsumit
3. Πώς να πάρετε το Opsumit
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Opsumit
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Opsumit και ποια είναι η χρήση του

Το Opsumit περιέχει τη δραστική ουσία μακιτεντάνη, η οποία ανήκει στην κατηγορία φαρμάκων που λέγονται «ανταγωνιστές υποδοχέων της ενδοθηλίνης».

Το Opsumit χρησιμοποιείται για τη μακροχρόνια θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ):

- σε ενήλικους με λειτουργική κατηγορία II έως III κατά ΠΟΥ
- σε παιδιά κάτω των 18 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg με λειτουργική κατηγορία II έως III κατά ΠΟΥ

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του ή με άλλα φάρμακα για την ΠΑΥ. Η ΠΑΥ χαρακτηρίζεται από υψηλή αρτηριακή πίεση στα αιμοφόρα αγγεία που μεταφέρουν αίμα από την καρδιά στους πνεύμονες (πνευμονικές αρτηρίες). Στους ασθενείς με ΠΑΥ, αυτές οι αρτηρίες στενεύουν, συνεπώς η καρδιά πρέπει να λειτουργεί πιο εντατικά για να μεταφέρει αίμα μέσω των αρτηριών. Αυτό προκαλεί κόπωση, ζάλη και δυσκολία αναπνοής στα άτομα αυτά.

Το Opsumit διευρύνει τις πνευμονικές αρτηρίες, διευκολύνοντας την καρδιά στη μεταφορά αίματος μέσω των αρτηριών. Έτσι μειώνεται η αρτηριακή πίεση, καταπραΰνονται τα συμπτώματα και βελτιώνεται η πορεία της νόσου.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Opsumit

Μην πάρετε το Opsumit

- σε περίπτωση αλλεργίας στη μακιτεντάνη, στη σόγια ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν είστε έγκυος, εάν προγραμματίζετε να μείνετε έγκυος ή εάν μπορεί να μείνετε έγκυος επειδή δεν ακολουθείτε μια αξιόπιστη μέθοδο ελέγχου γεννήσεων (αντισύλληψη). Βλ. παράγραφο «Κύηση και θηλασμός».
- εάν θηλάζετε. Βλ. παράγραφο «Κύηση και θηλασμός».

- εάν πάσχετε από ηπατική νόσο ή εάν έχετε πολύ υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα σας. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας, ο οποίος θα αποφασίσει αν το φάρμακο αυτό είναι κατάλληλο για εσάς.

Εάν ισχύει στην περίπτωσή σας κάποιο από τα παραπάνω, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Opsumit.

Θα χρειαστεί να κάνετε εξετάσεις αίματος, σύμφωνα με τις υποδείξεις του γιατρού σας:

Ο γιατρός σας θα λάβει αίμα για εξέταση προτού ξεκινήσετε τη θεραπεία με Opsumit και θα λαμβάνει αίμα και στη διάρκεια της θεραπείας για να εξετάσει:

- εάν έχετε αναιμία (μειωμένο αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- εάν το ήπαρ σας λειτουργεί κανονικά

Εάν έχετε αναιμία (μειωμένο αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων), μπορεί να έχετε τα ακόλουθα σημεία:

- ζάλη
- κόπωση/αίσθημα κακουχίας/αδυναμία
- γρήγορο καρδιακό ρυθμό, αίσθηση παλμών
- ωχρότητα

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία, **ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Σημεία ότι το ήπαρ σας μπορεί να μη λειτουργεί κανονικά είναι:

- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- έμετος
- πυρετός
- πόνος στο στομάχι σας (κοιλιά)
- κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών σας (ίκτερος)
- σκουρόχρωμα ούρα
- κνησμός του δέρματος
- ασυνήθιστη κούραση ή εξάντληση (λήθαργος ή κόπωση)
- σύνδρομο παρόμοιο της γρίπης (πόνος στις αρθρώσεις και τους μυς με πυρετό)

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω σημεία, **ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας**

Εάν έχετε πρόβλημα με τα νεφρά, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Opsumit. Η μακιτεντάνη μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης και μείωση της αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με προβλήματα στα νεφρά.

Σε ασθενείς με πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσο (απόφραξη των πνευμονικών φλεβών), η χρήση φαρμάκων για τη θεραπεία της ΠΑΥ, συμπεριλαμβανομένου του Opsumit, μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονικό οίδημα. Εάν έχετε σημεία πνευμονικού οιδήματος κατά τη χρήση του Opsumit, όπως ξαφνική, σημαντική αύξηση της αναπνευστικής δυσχέρειας και χαμηλό οξυγόνο, **ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.** Ο γιατρός σας θα διενεργήσει επιπλέον εξετάσεις και θα καθορίσει ποιο θεραπευτικό σχήμα είναι κατάλληλο για εσάς.

Παιδιά και έφηβοι

Μη δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών διότι η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Άλλα φάρμακα και Opsumit

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Το Opsumit μπορεί να επηρεάσει άλλα φάρμακα.

Εάν λάβετε το Opsumit μαζί με άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων αυτών που αναφέρονται παρακάτω, η δράση του Opsumit ή των άλλων φαρμάκων μπορεί να επηρεαστεί. Μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- ριφαμπικίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, σιπροφλοξασίνη, ερυθρομυκίνη (αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων),
- φαινυτοΐνη (φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία επιληπτικών σπασμών),
- καρβαμαζεπίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης και της επιληψίας),
- βότανο St. John's Wort (φυτικό παρασκεύασμα που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης),
- ριτοναβίρη, σακουΐναβίρη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων από HIV),
- νεφαζοδόνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης),
- κετοконаζόλη (εκτός από σαμπουάν), φλουконаζόλη, ιτρακοναζόλη, μικοναζόλη, βορικοναζόλη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται ενάντια των μυκητιασικών λοιμώξεων),
- αμιωδαρόνη (για τον έλεγχο του καρδιακού παλμού),
- κυκλοσπρινή (που χρησιμοποιείται για την πρόληψη της απόρριψης του οργάνου μετά την μεταμόσχευση),
- διλτιαζέμη, βεραπαμίλη (για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή συγκεκριμένων καρδιακών προβλημάτων)

Το Opsumit με τροφή

Αν παίρνετε πιπερίνη ως συμπλήρωμα διατροφής, αυτό μπορεί να αλλάξει τον τρόπο που το σώμα σας αντιδρά σε κάποια φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένου του Opsumit. Παρακαλώ μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αν υπάρχει τέτοια περίπτωση.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το Opsumit μπορεί να βλάψει αγέννητα μωρά που έχουν συλληφθεί πριν, στη διάρκεια ή λίγο μετά τη θεραπεία.

- Εάν είναι πιθανό να μείνετε έγκυος, χρησιμοποιήστε μια αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης ενώ παίρνετε το Opsumit. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με αυτό.
- Μην παίρνετε το Opsumit εάν είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος.
- Εάν μείνετε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ενώ παίρνετε το Opsumit ή σύντομα αφού σταματήσετε το Opsumit (έως 1 μήνα), ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Εάν είστε γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος, ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να κάνετε ένα τεστ εγκυμοσύνης πριν αρχίσετε να παίρνετε Opsumit, και ανά τακτά διαστήματα (μία φορά το μήνα) ενόσω παίρνετε Opsumit.

Δεν είναι γνωστό εάν το Opsumit μεταφέρεται στο μητρικό γάλα. Μη θηλάζετε ενώ παίρνετε Opsumit. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με αυτό.

Γονιμότητα

Εάν είστε άνδρας που παίρνετε Opsumit, είναι πιθανό αυτό το φάρμακο να μειώσει τον αριθμό των σπερματοζωαρίων σας. Συζητήστε με τον γιατρό σας εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις ή ανησυχίες σχετικά με αυτό.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Opsumit μπορεί να προκαλέσει παρενέργειες όπως πονοκεφάλους και υπόταση (παρατίθενται στην παράγραφο 4) και τα συμπτώματα της πάθησής σας μπορεί επίσης να περιορίσουν την ικανότητά σας να οδηγήσετε ή να χειριστείτε μηχανήματα.

Το Opsumit περιέχει λακτόζη, λεκιθίνη από σόγια και νάτριο

Το Opsumit περιέχει ένα σάκχαρο που λέγεται λακτόζη. Εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το Opsumit περιέχει λεκιθίνη που προέρχεται από σόγια. Εάν έχετε αλλεργία στη σόγια, μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο (ανατρέξτε στην παράγραφο 2 «Μην πάρετε το Opsumit»).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Opsumit

Το Opsumit πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από γιατρό που έχει εμπειρία στη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης.

Πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Ενήλικες και παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών που ζυγίζουν τουλάχιστον 40 kg

Η συνιστώμενη δόση του Opsumit είναι ένα δισκίο 10 mg, μία φορά ημερησίως. Καταπιείτε ολόκληρο το δισκίο, με ένα ποτήρι νερό, μην το μασάτε και μη σπάτε το δισκίο. Το Opsumit μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Είναι καλύτερο να λαμβάνετε το δισκίο την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Για τα παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 40 kg, το Opsumit διατίθεται ως διασπειρόμενα δισκία των 2,5 mg. Ο γιατρός θα σας συμβουλεύσει για τη δοσολογία σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Opsumit από την κανονική

Εάν έχετε πάρει περισσότερα δισκία από όσα σας έχουν πει να πάρετε, μπορεί να εμφανίσετε κεφαλαλγία, ναυτία ή έμετο. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Opsumit

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Opsumit, πάρτε μια δόση μόλις το θυμηθείτε και μετά συνεχίστε να παίρνετε τα δισκία σας στις προκαθορισμένες ώρες. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Opsumit

Το Opsumit είναι μια θεραπεία που θα χρειαστεί να συνεχίσετε να παίρνετε για να ελέγξετε την ΠΑΥ σας. Μην σταματήσετε να παίρνετε Opsumit εκτός εάν το έχετε συμφωνήσει με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Όχι συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Αλλεργικές αντιδράσεις (οίδημα γύρω από τα μάτια, στο πρόσωπο, στα χείλη, στη γλώσσα ή στον φάρυγγα, φαγούρα ή/και εξάνθημα)

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτά τα σημεία, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Αναιμία (χαμηλές τιμές ερυθρών αιμοσφαιρίων) ή μειωμένη αιμοσφαιρίνη
- Πονοκέφαλος
- Βρογχίτιδα (φλεγμονή των αεραγωγών)

- Ρινοφαρυγγίτιδα (φλεγμονή του φάρυγγα και των ρινικών οδών)
- Οίδημα (πρήξιμο), ιδιαίτερα στους αστραγάλους και τα πόδια

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι και 1 στα 10 άτομα)

- Φαρυγγίτιδα (φλεγμονή του φάρυγγα)
- Γρίπη
- Ουρολοίμωξη (λοίμωξη της ουροδόχου κύστης)
- Υπόταση (χαμηλή αρτηριακή πίεση)
- Ρινική συμφόρηση (βουλωμένη μύτη)
- Αυξημένες ηπατικές εξετάσεις
- Λευκοπενία (μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων)
- Θρομβοπενία (μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων)
- Ερυθρίαση (ερυθρότητα του δέρματος)
- Αυξημένη αιμορραγία της μήτρας

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατέθηκαν παραπάνω μπορεί επίσης να παρατηρηθούν σε παιδιά. Πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται πολύ συχνά σε παιδιά περιλαμβάνουν λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού (λοίμωξη στη μύτη, τα ιγμόρεια ή τον λαιμό) και γαστρεντερίτιδα (φλεγμονή στο στομάχι και στο έντερο). Ρινίτιδα (φαγούρα στη μύτη, καταρροή ή βουλωμένη μύτη) παρατηρήθηκε συχνά σε παιδιά.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών, μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Opsumit

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Opsumit μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη συσκευασία κυψέλης μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Opsumit

- Η δραστική ουσία είναι η μακιτεντάνη. Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg μακιτεντάνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μονοϋδρική λακτόζη (βλ. παράγραφο 2 «Το Opsumit περιέχει λακτόζη, λεκιθίνη από σόγια και νάτριο»), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460i), ποβιδόνη, άμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατρίουχο τύπου Α (βλ. παράγραφο 2 «Το Opsumit περιέχει λακτόζη, λεκιθίνη από σόγια και νάτριο»), στεατικό μαγνήσιο (E470b), πολυσορβικό 80 (E433), πολυβινυλαλκοόλη (E1203), διοξείδιο του τιτανίου (E171), τάλκης (E553b), λεκιθίνη από φασόλι σόγιας (E322) (βλ. παράγραφο 2 «Το Opsumit περιέχει λακτόζη, λεκιθίνη από

σόγια και νάτριο») και κόμμι ξανθάνης (E415).

Εμφάνιση του Opsumit και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Opsumit 10 mg είναι λευκά έως υπόλευκα, αμφίκυρτα, στρογγυλά, με την ένδειξη «10» και στις δύο πλευρές.

Το Opsumit παρέχεται ως επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 10 mg σε συσκευασίες κυψέλης των 15 ή 30 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +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: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
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 Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

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

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: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
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 Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

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
JNJ-SI-safety@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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: πληροφορίες για τον χρήστη

Opsumit 2,5 mg διασπειρόμενα δισκία μακιτεντάνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας. Αυτό το φύλλο οδηγιών έχει γραφτεί για τον ασθενή («εσείς», «σας») και τον γονέα ή τον φροντιστή που θα δώσει αυτό το φάρμακο στο παιδί.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσετε βλάβη, ακόμη και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Opsumit και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε ή δώσετε το Opsumit
3. Πώς να πάρετε ή να δώσετε το Opsumit
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Opsumit
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Opsumit και ποια είναι η χρήση του

Το Opsumit περιέχει τη δραστική ουσία μακιτεντάνη, η οποία ανήκει στην κατηγορία φαρμάκων που λέγονται «ανταγωνιστές υποδοχέων της ενδοθηλίνης».

Το Opsumit χρησιμοποιείται για τη μακροχρόνια θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) σε παιδιά ηλικίας 2 ετών έως κάτω από 18 ετών με λειτουργική κατηγορία II έως III κατά ΠΟΥ.

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του ή με άλλα φάρμακα για την ΠΑΥ. Η ΠΑΥ χαρακτηρίζεται από υψηλή αρτηριακή πίεση στα αιμοφόρα αγγεία που μεταφέρουν αίμα από την καρδιά στους πνεύμονες (πνευμονικές αρτηρίες). Στους ασθενείς με ΠΑΥ, αυτές οι αρτηρίες στενεύουν, συνεπώς η καρδιά πρέπει να λειτουργεί πιο εντατικά για να μεταφέρει αίμα μέσω των αρτηριών. Αυτό προκαλεί κόπωση, ζάλη και δυσκολία αναπνοής στα άτομα αυτά.

Το Opsumit διευρύνει τις πνευμονικές αρτηρίες, διευκολύνοντας την καρδιά στη μεταφορά αίματος μέσω των αρτηριών. Έτσι μειώνεται η αρτηριακή πίεση, καταπραΰνονται τα συμπτώματα και βελτιώνεται η πορεία της νόσου.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε ή δώσετε το Opsumit

Μην πάρετε ή δώσετε το Opsumit

- σε περίπτωση αλλεργίας στη μακιτεντάνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν είστε έγκυος, εάν προγραμματίζετε να μείνετε έγκυος ή εάν μπορεί να μείνετε έγκυος επειδή δεν ακολουθείτε μια αξιόπιστη μέθοδο ελέγχου γεννήσεων (αντισύλληψη). Βλ. παράγραφο «Κύηση και θηλασμός».

- εάν θηλάζετε. Βλ. παράγραφο «Κύηση και θηλασμός».
- εάν πάσχετε από ηπατική νόσο ή εάν έχετε πολύ υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα σας. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας, ο οποίος θα αποφασίσει αν το φάρμακο αυτό είναι κατάλληλο για εσάς.

Εάν ισχύει στην περίπτωσή σας κάποιο από τα παραπάνω, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε ή δώσετε το Opsumit.

Θα χρειαστεί να κάνετε εξετάσεις αίματος, σύμφωνα με τις υποδείξεις του γιατρού σας:

Ο γιατρός σας θα λάβει αίμα πριν από και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Opsumit για να εξετάσει:

- εάν έχετε αναιμία (μειωμένο αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- εάν το ήπαρ σας λειτουργεί κανονικά

Εάν έχετε αναιμία (μειωμένο αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων), μπορεί να έχετε τα ακόλουθα σημεία:

- ζάλη
- κόπωση/αίσθημα κακουχίας/αδυναμία
- γρήγορο καρδιακό ρυθμό, αίσθηση παλμών
- ωχρότητα

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία, **ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Σημεία ότι το ήπαρ σας μπορεί να μη λειτουργεί κανονικά είναι:

- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- έμετος
- πυρετός
- πόνος στο στομάχι σας (κοιλιά)
- κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών σας (ίκτερος)
- σκουρόχρωμα ούρα
- κνησμός του δέρματος
- ασυνήθιστη κούραση ή εξάντληση (λήθαργος ή κόπωση)
- σύνδρομο παρόμοιο της γρίπης (πόνος στις αρθρώσεις και τους μυς με πυρετό)

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω σημεία, **ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας**

Εάν έχετε πρόβλημα με τα νεφρά, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Opsumit.

Η μακιτεντάνη μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης και μείωση της αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με προβλήματα στα νεφρά.

Σε ασθενείς με πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσο (απόφραξη των πνευμονικών φλεβών), η χρήση φαρμάκων για τη θεραπεία της ΠΑΥ, συμπεριλαμβανομένου του Opsumit, μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονικό οίδημα. Εάν έχετε σημεία πνευμονικού οιδήματος κατά τη χρήση του Opsumit, όπως ξαφνική, σημαντική αύξηση της αναπνευστικής δυσχέρειας και χαμηλό οξυγόνο, **ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.** Ο γιατρός σας θα διενεργήσει επιπλέον εξετάσεις και θα καθορίσει ποιο θεραπευτικό σχήμα είναι κατάλληλο για εσάς.

Παιδιά και έφηβοι

Μη δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών διότι η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Άλλα φάρμακα και Opsumit

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν εσείς ή το παιδί παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Το Opsumit μπορεί να επηρεάσει άλλα φάρμακα.

Εάν λάβετε ή δώσετε το Opsumit μαζί με άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων αυτών που αναφέρονται παρακάτω, η δράση του Opsumit ή των άλλων φαρμάκων μπορεί να επηρεαστεί. Μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- ριφαμπικίνη, κλαριθρομυκίνη, τελθρομυκίνη, σιπροφλοξασίνη, ερυθρομυκίνη (αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων),
- φαινυτοΐνη (φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία επιληπτικών σπασμών),
- καρβαμαζεπίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης και της επιληψίας),
- βότανο St. John's Wort (φυτικό παρασκεύασμα που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης),
- ριτοναβίρη, σακουϊναβίρη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων από HIV),
- νεφαζοδόνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης),
- κετοκοναζόλη (εκτός από σαμπουάν), φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, μικοναζόλη, βορικοναζόλη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται ενάντια των μυκητιασικών λοιμώξεων),
- αμιωδαρόνη (για τον έλεγχο του καρδιακού παλμού),
- κυκλοσπρινίνη (που χρησιμοποιείται για την πρόληψη της απόρριψης του οργάνου μετά την μεταμόσχευση),
- διλτιαζέμη, βεραπαμίλη (για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή συγκεκριμένων καρδιακών προβλημάτων)

Το Opsumit με τροφή

Αν παίρνετε πιπερίνη ως συμπλήρωμα διατροφής, αυτό μπορεί να αλλάξει τον τρόπο που το σώμα σας αντιδρά σε κάποια φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένου του Opsumit. Παρακαλώ μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αν υπάρχει τέτοια περίπτωση.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το Opsumit μπορεί να βλάψει αγέννητα μωρά που έχουν συλληφθεί πριν, στη διάρκεια ή λίγο μετά τη θεραπεία.

- Εάν είναι πιθανό να μείνετε έγκυος, χρησιμοποιήστε μια αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης ενώ παίρνετε το Opsumit. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με αυτό.
- Μην παίρνετε το Opsumit εάν είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος.
- Εάν μείνετε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ενώ παίρνετε το Opsumit ή σύντομα αφότου σταματήστε το Opsumit (έως 1 μήνα), ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Εάν είστε γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος, ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να κάνετε ένα τεστ εγκυμοσύνης πριν αρχίσετε να παίρνετε Opsumit, και ανά τακτά διαστήματα (μία φορά το μήνα) ενόσω παίρνετε Opsumit.

Δεν είναι γνωστό εάν το Opsumit μεταφέρεται στο μητρικό γάλα. Μη θηλάζετε ενώ παίρνετε Opsumit. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με αυτό.

Γονιμότητα

Εάν είστε άνδρας που παίρνετε Opsumit, είναι πιθανό αυτό το φάρμακο να μειώσει τον αριθμό των σπερματοζωαρίων σας. Συζητήστε με τον γιατρό σας εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις ή ανησυχίες σχετικά με αυτό.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Opsumit μπορεί να προκαλέσει παρενέργειες όπως πονοκεφάλους και υπόταση (παρατίθενται στην παράγραφο 4) και τα συμπτώματα της πάθησής σας μπορεί επίσης να περιορίσουν την ικανότητά σας να κάνετε ποδηλασία, να οδηγήσετε ή να χειριστείτε μηχανήματα.

Το Opsumit περιέχει ισομαλιτιόλη και νάτριο

Το Opsumit περιέχει ένα υποκατάστατο της ζάχαρης λέγεται ισομαλιτιόλη. Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν να πάρετε αυτό το φάρμακο.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε ή να δώσετε το Opsumit

Το Opsumit πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από γιατρό που έχει εμπειρία στη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης.

Πάντοτε να παίρνετε ή να δίνετε αυτό το φάρμακο αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Συνιστώμενη δόση

Ο γιατρός σας θα προσδιορίσει τον αριθμό δισκίων του Opsumit ανάλογα με το σωματικό βάρος του παιδιού σας.

Πώς να πάρετε ή να δώσετε αυτό το φάρμακο

- Πάρτε ή δώστε τα διασπειρόμενα δισκία Opsumit μία φορά την ημέρα.
- Πάρτε τα ή δώστε τα περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα.
- Μπορείτε να τα πάρετε ή να τα δώσετε με ή χωρίς τροφή.

Πάρτε ή δώστε τα διασπειρόμενα δισκία Opsumit μόνο ως πόσιμο εναιώρημα

Τα διασπειρόμενα δισκία Opsumit πρέπει να διασπείρονται σε υγρά και να σχηματίζουν ένα πόσιμο εναιώρημα πριν μπορέσουν να δοθούν στους ασθενείς. Το πόσιμο εναιώρημα μπορεί να προετοιμαστεί μέσα σε ένα κουτάλι ή μέσα σε ένα μικρό ποτήρι. Φροντίστε να καταποθεί ολόκληρη η δόση. Τα χέρια πρέπει να πλένονται και να σκουπίζονται σχολαστικά πριν και μετά την προετοιμασία του φαρμάκου.

Πώς να προετοιμάσετε και να πάρετε ή να δώσετε το πόσιμο εναιώρημα με τη χρήση κουταλιού

1. Προετοιμάστε το πόσιμο εναιώρημα προσθέτοντας τον συνταγογραφημένο αριθμό διασπειρόμενων δισκίων σε πόσιμο νερό σε θερμοκρασία δωματίου, μέσα σε ένα κουτάλι.
2. Αναδεύστε απαλά το υγρό για 1 έως 3 λεπτά χρησιμοποιώντας τη μύτη ενός μαχαριού. Δώστε το λευκό θολό υγρό που προέκυψε στο παιδί αμέσως ή αναμείξτε το περαιτέρω με μια μικρή ποσότητα πουρέ μήλου ή γιαουρτιού για διευκόλυνση της χορήγησης.
3. Προσθέστε λίγο ακόμη νερό ή πουρέ μήλου ή γιαούρτι στο κουτάλι και βάλτε το παιδί να το καταπιεί, για να διασφαλιστεί η λήψη ολόκληρης της δόσης του φαρμάκου.
4. Εάν δεν ληφθεί αμέσως, απορρίψτε το φάρμακο και προετοιμάστε μια νέα δόση.

Εναλλακτικά, αντί για πόσιμο νερό, το πόσιμο εναιώρημα μπορεί να προετοιμαστεί με χυμό πορτοκαλιού, χυμό μήλου ή άπαχο γάλα.

Πώς να προετοιμάσετε και να πάρετε ή να δώσετε το πόσιμο εναιώρημα με τη χρήση μικρού ποτηριού

1. Προετοιμάστε το πόσιμο εναιώρημα προσθέτοντας τον συνταγογραφημένο αριθμό διασπειρόμενων δισκίων σε μια μικρή ποσότητα (το πολύ 100 ml) πόσιμου νερού σε θερμοκρασία δωματίου, μέσα σε ένα μικρό ποτήρι.
2. Αναδεύστε απαλά με ένα κουτάλι για 1 έως 2 λεπτά. Βάλτε το παιδί να πιει αμέσως το λευκό θολό υγρό που προέκυψε.
3. Προσθέστε λίγο ακόμη νερό στο μικρό ποτήρι, αναδεύστε με το ίδιο κουτάλι και βάλτε το παιδί να πιει ολόκληρο το περιεχόμενο του ποτηριού, για να διασφαλιστεί η λήψη ολόκληρης της δόσης του φαρμάκου.

4. Εάν δεν ληφθεί αμέσως, απορρίψτε το φάρμακο και προετοιμάστε μια νέα δόση.

Ειδικές πληροφορίες για φροντιστές

Οι φροντιστές συμβουλευονται να αποφεύγουν την επαφή με τα εναιωρήματα των διασπειρόμενων δισκίων Opsumit. Πλύνετε σχολαστικά τα χέρια πριν και μετά την προετοιμασία του εναιωρήματος.

Εάν πάρετε ή δώσετε μεγαλύτερη δόση Opsumit από την κανονική

Εάν έχετε πάρει ή έχετε δώσει περισσότερα δισκία από όσα σας έχουν πει να πάρετε, μπορεί να εμφανίσετε κεφαλαλγία, ναυτία ή έμετο. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε ή να δώσετε το Opsumit

Εάν ξεχάσετε να πάρετε ή να δώσετε το Opsumit, πάρτε ή δώστε μια δόση μόλις το θυμηθείτε και μετά συνεχίστε να παίρνετε ή να δίνετε τα δισκία στις προκαθορισμένες ώρες. Μην πάρετε ή δώσετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τα δισκία που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε ή να δίνετε το Opsumit

Το Opsumit είναι μια θεραπεία που θα χρειαστεί να συνεχίσετε να παίρνετε για να ελέγξετε την ΠΑΥ σας. Μην σταματήσετε να παίρνετε ή να δίνετε Opsumit εκτός εάν το έχετε συμφωνήσει με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Όχι συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Αλλεργικές αντιδράσεις (οίδημα γύρω από τα μάτια, στο πρόσωπο, στα χείλη, στη γλώσσα ή στον φάρυγγα, φαγούρα ή/και εξάνθημα)

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτά τα σημεία, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Αναιμία (χαμηλές τιμές ερυθρών αιμοσφαιρίων) ή μειωμένη αιμοσφαιρίνη
- Πονοκέφαλος
- Βρογχίτιδα (φλεγμονή των αεραγωγών)
- Ρινοφαρυγγίτιδα (φλεγμονή του φάρυγγα και των ρινικών οδών)
- Οίδημα (πρήξιμο), ιδιαίτερα στους αστραγάλους και τα πόδια

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι και 1 στα 10 άτομα)

- Φαρυγγίτιδα (φλεγμονή του φάρυγγα)
- Γρίπη
- Ουρολοίμωξη (λοίμωξη της ουροδόχου κύστης)
- Υπόταση (χαμηλή αρτηριακή πίεση)
- Ρινική συμφόρηση (βουλωμένη μύτη)
- Αυξημένες ηπατικές εξετάσεις
- Λευκοπενία (μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων)
- Θρομβοπενία (μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων)
- Ερυθρίαση (ερυθρότητα του δέρματος)
- Αυξημένη αιμορραγία της μήτρας

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατέθηκαν παραπάνω μπορεί επίσης να παρατηρηθούν σε παιδιά. Πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται πολύ συχνά σε παιδιά περιλαμβάνουν λοίμωξη

της ανώτερης αναπνευστικής οδού (λοίμωξη στη μύτη, τα ιγμόρεια ή τον λαιμό) και γαστρεντερίτιδα (φλεγμονή στο στομάχι και στο έντερο). Ρινίτιδα (φαγούρα στη μύτη, καταρροή ή βουλωμένη μύτη) παρατηρήθηκε συχνά σε παιδιά.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών, μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Opsumit

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Opsumit μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη συσκευασία κυψέλης μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Opsumit

- Η δραστική ουσία είναι η μακιτεντάνη. Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει 2,5 mg μακιτεντάνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μαννιτόλη (E421), ισομαλιτιτόλη (E953), διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη (E468), στεατικό μαγνήσιο (E470b) (βλ. παράγραφο 2 «Το Opsumit περιέχει ισομαλιτιτόλη και νάτριο»).

Εμφάνιση του Opsumit και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα διασπειρόμενα δισκία Opsumit 2,5 mg είναι λευκά έως σχεδόν λευκά, στρογγυλά, με την ένδειξη «2.5» στη μία πλευρά και την ένδειξη «Mn» στην άλλη πλευρά.

Το Opsumit παρέχεται ως διασπειρόμενα δισκία 2,5 mg σε διάτρητες κυψέλες μεμονωμένων δόσεων (Aluminium/Aluminium) που περιέχουν 30 x 1 διασπειρόμενα δισκία.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +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: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
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 Μονοπρόσωπη
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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
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 Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.