

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Opsumit 10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg macitentan.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži približno 37 mg laktoze (u obliku laktoza hidrata) i približno 0,06 mg sojinog lecitina (E322).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

5,5 mm, okrugle, bikonveksne, bijele do gotovo bijele filmom obložene tablete, s utisnutim „10” na obje strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasli

Opsumit je, kao monoterapija ili u kombinaciji, indiciran za dugotrajno liječenje odraslih bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH) klasificiranom prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) kao funkcionalna klasa II do III (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Opsumit je, kao monoterapija ili u kombinaciji, indiciran za dugotrajno liječenje pedijatrijskih bolesnika mlađih od 18 godina i tjelesne težine ≥ 40 kg s plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH) klasificiranom prema kriterijima SZO-a kao funkcionalna klasa II do III (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati samo liječnik s iskustvom u liječenju PAH-a.

Doziranje

Odrasli i pedijatrijski bolesnici mlađi od 18 godina koji teže najmanje 40 kg
Preporučena doza je 10 mg jednom dnevno. Opsumit je potrebno uzimati svaki dan približno u isto vrijeme.

Ako bolesnik propusti dozu lijeka Opsumit, potrebno mu je reći da je uzme što je prije moguće, a zatim da sljedeću dozu uzme prema redovitom rasporedu. Bolesniku je potrebno reći da u slučaju propuštene doze ne smije uzeti dvije doze istovremeno.

Filmom obložene tablete od 10 mg preporučuju se samo za pedijatrijske bolesnike koji teže najmanje 40 kg. Za pedijatrijske bolesnike koji teže manje od 40 kg dostupna je manja jačina u obliku tableta za

oralnu suspenziju od 2,5 mg. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Opsumit tablete za oralnu suspenziju.

Posebne populacije

Stariji

U bolesnika starijih od 65 godina nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Na temelju farmakokinetičkih (PK) podataka, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Međutim, nema kliničkog iskustva s upotrebom macitentana u bolesnika s PAH-om s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre. Terapija Opsumitom se ne smije započinjati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ili klinički značajno povišenim jetrenim aminotransferazama (više od 3 puta od gornje granice normale ($> 3 \times \text{GGN}$); vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Na temelju PK podataka, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Nema kliničkog iskustva s primjenom macitentana u bolesnika s PAH-om s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Primjena lijeka Opsumit se ne preporučuje u bolesnika koji su na dijalizi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Doziranje i djelotvornost macitentana u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Filmom obložene tablete nisu lomljive i treba ih progutati cijele, s vodom. Mogu se uzimati s hranom ili bez hrane.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, soju ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnoća (vidjeti dio 4.6).
- Žene reproduktivne dobi koje ne primjenjuju pouzdane kontracepcijske metode (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Dojenje (vidjeti dio 4.6).
- Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre (s cirozom ili bez nje) (vidjeti dio 4.2).
- Početne vrijednosti jetrenih aminotransferaza (aspartat-aminotransferaza (AST) i/ili alanin-aminotransferaza (ALT) $> 3 \times \text{GGN}$) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Omjer koristi i rizika macitentana nije ustanovljen u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom funkcionalne klase I prema SZO.

Funkcija jetre

Povišenje jetrenih aminotransferaza (AST, ALT) povezano je s PAH-om i antagonistima receptora endotelina (engl. *endothelin receptor antagonists*, ERA). Terapiju lijekom Opsumit ne smije se započinjati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ili povišenim aminotransferazama ($> 3 \times \text{GGN}$) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3) te se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Testove jetrenih enzima treba provesti prije početka liječenja Opsumitom.

Bolesnike treba pratiti na pojave znakova oštećenja jetre, a preporučuje se i mjesečno praćenje ALT-a i AST-a. U slučaju postojanog, neobjašnjivog, klinički značajnog povišenja razina aminotransferaza ili

ako je povišenje popraćeno porastom u razinama bilirubina $> 2 \times$ GGN ili kliničkim simptomima oštećenja jetre (primjerice žuticom), potrebno je prekinuti liječenje lijekom Opsumit.

Nastavak liječenja lijekom Opsumit može se uzeti u obzir nakon povratka razina jetrenih enzima unutar normalnog raspona u bolesnika koji nisu iskusili kliničke simptome oštećenja jetre. Preporučuje se zatražiti savjet hepatologa.

Koncentracija hemoglobina

Pad koncentracija hemoglobina povezan je s antagonistima endotelinskih receptora (ERA) uključujući macitentan (vidjeti dio 4.8). U placebo kontroliranim ispitivanjima, s macitentanom povezani padovi koncentracije hemoglobina nisu bili progresivni te su se stabilizirali nakon prvih 4 do 12 tjedana liječenja i ostali su stabilni tijekom kroničnog liječenja. Slučajevi anemije koji su zahtijevali transfuziju krvnih stanica zabilježeni su s macitentanom i drugim ERA-ma. U bolesnika s teškom anemijom ne preporučuje se započinjanje liječenja lijekom Opsumit. Preporučuje se mjerenje koncentracija hemoglobina prije početka liječenja uz ponavljanje testiranja tijekom liječenja kako je klinički indicirano.

Plućna venookluzivna bolest

Slučajevi plućnog edema prijavljeni su kod primjene vazodilatatora (uglavnom prostaciklina) kad se koriste u bolesnika s plućnom venookluzivnom bolesti. Shodno tome, ako se pojave znakovi plućnog edema kad se macitentan primjenjuje u bolesnika s PAH-om, potrebno je uzeti u obzir mogućnost plućne venookluzivne bolesti.

Primjena u žena reproduktivne dobi

Liječenje lijekom Opsumit smije se započeti u žena reproduktivne dobi samo kada je potvrđeno da nisu trudne, kada su primile odgovarajući savjet o kontracepciji te primjenjuju pouzdanu metodu kontracepcije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6). Žene ne smiju zatrudnjeti tijekom mjesec dana nakon prekida liječenja lijekom Opsumit. Preporučuju se mjesečni testovi na trudnoću tijekom liječenja lijekom Opsumit kako bi se omogućilo rano otkrivanje trudnoće.

Istovremena primjena s jakim induktorima CYP3A4

U prisutnosti jakih induktora CYP3A4 može doći do smanjenja djelotvornosti macitentana. Kombinaciju macitentana s jakim induktorima CYP3A4 (primjerice, s rifampicinom, gospinom travom, karbamazepinom i fenitoinom) treba izbjegavati (vidjeti dio 4.5).

Istovremena primjena s jakim inhibitorima CYP3A4

Potreban je oprez kad se macitentan primjenjuje istovremeno s jakim inhibitorima CYP3A4 (primjerice, s itraconazolom, ketokonazolom, vorikonazolom, klaritromicinom, telitromicinom, nefazodonom, ritonaviro i sakvina virom) (vidjeti dio 4.5).

Istovremena primjena s umjerenim dvojnim ili kombiniranim inhibitorima CYP3A4 i CYP2C9

Potreban je oprez kad se macitentan primjenjuje istovremeno s umjerenim dvojnim inhibitorima CYP3A4 i CYP2C9 (primjerice, s flukonazolom i amiodaronom) (vidjeti dio 4.5).

Potreban je oprez i kad se macitentan primjenjuje istovremeno i s umjerenim inhibitorom CYP3A4 (primjerice, s ciprofloksacinom, ciklosporinom, diltiazemom, eritromicinom, verapamilom) i umjerenim inhibitorom CYP2C9 (primjerice, s mikonazolom, piperinom) (vidjeti dio 4.5).

Oštećenje funkcije bubrega

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega mogu biti pod povećanim rizikom od hipotenzije i anemije tijekom liječenja macitentanom. Stoga treba uzeti u obzir praćenje krvnog tlaka i hemoglobina. Nema kliničkog iskustva s primjenom macitentana u bolesnika s PAH-om s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Preporučuje se oprez u ovoj populaciji. Nema iskustva s primjenom macitentana u bolesnika koji su na dijalizi pa se stoga Opsumit ne preporučuje u ovoj populaciji (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Opsumit sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Opsumit sadrži sojin lecitin. Ako je bolesnik preosjetljiv na soju, Opsumit se ne smije koristiti (vidjeti dio 4.3).

Druge pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

In vitro ispitivanja

Enzim CYP3A4 citokroma P450 glavni je enzim koji sudjeluje u metabolizmu macitentana i nastanku njegova aktivnog metabolita apocitentana, uz manji doprinos enzima CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19 (vidjeti dio 5.2). Macitentan i njegov aktivni metabolit nemaju klinički značajne inhibitorne ili induktivne učinke na enzime citokroma P450.

Macitentan i njegov aktivni metabolit nisu inhibitori jetrenih ili bubrežnih unosnih transportera pri kliničkim značajnim koncentracijama uključujući polipeptide za prijenos organskih aniona (OATP1B1 i OATP1B3). Macitentan i njegov aktivni metabolit nisu relevantni supstrati OATP1B1 i OATP1B3, ali ulaze u jetru pasivnom difuzijom.

Macitentan i njegov aktivni metabolit nisu inhibitori jetrenih ili bubrežnih efluksnih pumpi pri klinički relevantnim koncentracijama, uključujući protein rezistencije na više lijekova (engl. *multidrug resistance protein*; P-gp, MDR-1) i ekstruzijske transportere više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion transporters*, MATE1 i MATE2-K). Macitentan nije supstrat za P-gp/MDR-1.

Pri klinički relevantnim koncentracijama, macitentan i njegov aktivni metabolit ne stupaju u interakciju s proteinima u jetri koji su uključeni u transport žučnih soli, tj. s pumpom za izlučivanje žučnih soli (engl. *bile salt export pump*, BSEP) te o natriju ovisnim kotransportnim polipeptidima za taurokolat (engl. *sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide*, NTCP).

In vivo ispitivanja

Snažni induktori CYP3A4

Istodobna primjena rifampicina u dozi od 600 mg dnevno, snažnog induktora CYP3A4, smanjila je izloženost macitentanu u stanju dinamičke ravnoteže za 79%, ali nije utjecala na izloženost aktivnom metabolitu. Potrebno je razmotriti smanjenu djelotvornost macitentana u prisutnosti snažnog induktora CYP3A4 poput rifampicina. Kombinaciju macitentana sa snažnim induktorima CYP3A4 treba izbjegavati (vidjeti dio 4.4).

Ketokonazol

U prisutnosti ketokonazola u dozi od 400 mg jednom dnevno, snažnog inhibitora CYP3A4, izloženost macitentanu povećala se otprilike dvostruko. Predviđeno povećanje bilo je približno trostruko u prisutnosti ketokonazola u dozi od 200 mg dvaput dnevno, uz korištenje fiziološki osnovanog

farmakokinetičkog (PBPK) modeliranja. Treba uzeti u obzir nepouzdanost takvog modeliranja. Izloženost aktivnom metabolitu macitentana smanjeno je za 26%. Treba postupati oprezno kod istodobne primjene macitentana sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.4).

Flukonazol

U prisutnosti flukonazola u dozi od 400 mg jednom dnevno, umjerenog dvojnog inhibitora CYP3A4 i CYP2C9, izloženost macitentanu može se na temelju PBPK modeliranja povećati približno 3,8 puta. Međutim, nije bilo klinički značajne promjene u izloženosti aktivnom metabolitu macitentana. Treba uzeti u obzir nepouzdanost takvog modeliranja. Treba postupati oprezno kod istodobne primjene macitentana s umjerenim dvojnim inhibitorima CYP3A4 i CYP2C9 (primjerice, s flukonazolom i amiodaronom) (vidjeti dio 4.4).

Potreban je oprez i kad se macitentan primjenjuje istovremeno i s umjerenim inhibitorom CYP3A4 (primjerice, s ciprofloksacinom, ciklosporinom, diltiazemom, eritromicinom, verapamilom) i umjerenim inhibitorom CYP2C9 (primjerice, s mikonazolom, piperinom) (vidjeti dio 4.4).

Varfarin

Macitentan koji se davao u višestrukim dozama od 10 mg jednom dnevno nije imao utjecaja na izloženost S-varfarinu (supstratu CYP2C9) ili R-varfarinu (supstratu CYP3A4) nakon pojedinačne doze od 25 mg varfarina. Farmakodinamički učinak varfarina na međunarodni normalizirani omjer (engl. *International Normalised Ratio*, INR) nije bio pod utjecajem macitentana. Varfarin nije utjecao na farmakokinetiku macitentana i njegovog aktivnog metabolita.

Sildenafil

U stanju dinamičke ravnoteže, izloženost sildenafilu od 20 mg tri puta dnevno povećana je za 15% tijekom istovremene primjene macitentana 10 mg jednom dnevno. Sildenafil, supstrat CYP3A4, nije utjecao na farmakokinetiku macitentana dok je redukcija u izloženosti aktivnom metabolitu od 15% bila prisutna. Te se promjene ne smatraju klinički značajnim. U placebom kontroliranom ispitivanju u bolesnika s PAH-om, dokazana je djelotvornost i sigurnost macitentana u kombinaciji sa sildefanilom.

Ciklosporin A

Istovremena primjena ciklosporina A 100 mg dva puta dnevno, kombiniranog inhibitora CYP3A4 i OATP, nije promijenila izloženost macitentanu i njegovom aktivnom metabolitu u stanju dinamičke ravnoteže do klinički relevantne mjere.

Hormonski kontraceptivi

Macitentan u dozi od 10 mg jednom dnevno nije utjecao na farmakokinetiku oralnog kontraceptiva (noretisteron 1 mg i etinilestradiol 35 µg).

Lijekovi koji su supstrati proteina rezistencije karcinoma dojke (engl. breast cancer resistance protein, BCRP)

Macitentan u dozi od 10 mg jednom dnevno nije utjecao na farmakokinetiku lijeka koji je supstrat BCRP-a (riocigvat 1 mg; rosuvastatin 10 mg).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Primjena u žena reproduktivne dobi / kontracepcija kod muškaraca i žena

Liječenje lijekom Opsumit smije se započeti u žena reproduktivne dobi samo kada je potvrđeno da nisu trudne, kada su primile odgovarajući savjet o kontracepciji te primjenjuju pouzdanu metodu kontracepcije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Žene ne smiju zatrudnjeti tijekom mjesec dana nakon prekida

liječenja lijekom Opsumit. Preporučuju se mjesečni testovi na trudnoću tijekom liječenja lijekom Opsumit kako bi se omogućilo rano otkrivanje trudnoće.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni macitentan u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude još uvijek je nepoznat. Opsumit je kontraindiciran tijekom trudnoće i kod žena reproduktivne dobi koje ne koriste pouzdanu kontracepciju (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se macitentan u majčino mlijeko u ljudi. U štakora, macitentan i njegovi metaboliti izlučuju se u mlijeko tijekom laktacije (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za dojenče. Opsumit je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost muškaraca

Nakon liječenja macitentanom uočen je razvoj atrofije tubula testisa u mužjaka životinja (vidjeti dio 5.3). Smanjenja broja spermija bila su zapažena u bolesnika koji uzimaju ERA-e. Macitentan, poput drugih ERA, može imati štetan učinak na spermatogenezu u muškaraca.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Macitentan malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nisu obavljena ispitivanja učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, mogu se javiti nuspojave (npr. glavobolja, hipotenzija) koje bi mogle utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u ispitivanju SERAPHIN bile su nazofaringitis (14%), glavobolja (13,6%) i anemija (13,2%, vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Sigurnost macitentan procijenjena je u dugoročnom placebom kontroliranom ispitivanju sa 742 odrasla i adolescentna bolesnika sa simptomatskim PAH-om (ispitivanje SERAPHIN). Srednja vrijednost trajanja liječenja iznosila je 103,9 tjedana u skupini koja je primala macitentan 10 mg i 85,3 tjedana u skupini koja je primala placebo. Nuspojave povezane s macitentanom dobivene iz ovih kliničkih ispitivanja navedene su u tablici u nastavku. Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet su također uključene.

Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	vrlo često	nazofaringitis
	vrlo često	bronhitis
	često	faringitis
	često	influenca
	često	infekcija mokraćnog sustava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	anemija, snižene vrijednosti hemoglobina ⁵
	često	leukopenija ⁶
	često	trombocitopenija ⁷
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	reakcije preosjetljivosti (npr. angioedem, svrbež, osip) ¹
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
Krvožilni poremećaji	često	hipotenzija ² , navale crvenila
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	često	kongestija nosa ¹
Poremećaji jetre i žuči	često	povišene vrijednosti aminotransferaza ⁴
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	često	pojačano krvarenje iz maternice ⁸
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	edem, retencija tekućine ³

¹ Podaci izvedeni iz objedinjenih placebom kontroliranih ispitivanja.

⁸ Uključuje preferirane pojmove: obilno menstrualno krvarenje, abnormalno krvarenje iz maternice, intermenstrualno krvarenje, krvarenje iz maternice/rodnice, polimenoreja i neredovita menstruacija. Učestalost se temelji na izloženosti kod žena.

Opis odabranih nuspojava

² Hipotenzija je povezana s primjenom ERA, uključujući macitentan. U ispitivanju SERAPHIN, dugoročnom dvostruko slijepom ispitivanju u bolesnika s PAH-om, hipotenzija je prijavljena za 7,0% bolesnika koji su primali 10 mg macitentana i 4,4% bolesnika koji su primali placebo. To odgovara 3,5 događaja / 100 bolesnik-godina koji su primali 10 mg macitentana u usporedbi s 2,7 događaja / 100 bolesnik-godina koji su primali placebo.

³ Edem/retencija tekućine povezana je s primjenom ERA, uključujući macitentan. U ispitivanju SERAPHIN, dugotrajnom dvostruko slijepom ispitivanju u bolesnika s PAH-om, incidencija nuspojava edema u skupini koja je liječena macitentanom od 10 mg i skupini koja je primala placebo iznosila je 21,9% odnosno 20,5%. U dvostruko slijepom ispitivanju u odraslih bolesnika s idiopatskom plućnom fibrozom (IPF), incidencija nuspojava perifernog edema u skupini koja je liječena macitentanom i skupini koja je primala placebo iznosila je 11,8% odnosno 6,8%. U dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju u odraslih bolesnika s digitalnim ulceracijama povezanim sa sistemskom sklerozom, incidencije nuspojava perifernog edema u skupinama koje su liječene macitentanom 10 mg iznosile su 13,4% do 16,1%, odnosno 6,2% do 4,5% u placebo skupinama.

Odstupanja laboratorijskih nalaza

⁴ Jetrene aminotransferaze

Incidencija povišenja aminotransferaza (ALT/AST) $> 3 \times$ GGN iznosila je 3,4% za skupinu koja je primala macitentan 10 mg i 4,5% za skupinu koja je primala placebo u ispitivanju SERAPHIN, dvostruko slijepom ispitivanju u bolesnika s PAH-om. Povišenja $> 5 \times$ GGN dogodila su se u 2,5% bolesnika koji su primali macitentan 10 mg naspram 2% bolesnika koji su primali placebo.

⁵ Hemoglobin

U ispitivanju SERAPHIN, dvostruko slijepom ispitivanju u bolesnika s PAH-om, macitentan 10 mg povezan je sa srednjom vrijednosti pada hemoglobina naspram placeba od 1 g/dl. Pad u odnosu na početne vrijednosti u koncentraciji hemoglobina na ispod 10 g/dl prijavljen je u 8,7% bolesnika liječenih macitentanom 10 mg i 3,4% bolesnika liječenih placebom.

⁶ Leukociti

U ispitivanju SERAPHIN, dvostruko slijepom ispitivanju u bolesnika s PAH-om, macitentan od 10 mg povezan je s padom srednje vrijednosti broja leukocita u odnosu na početne vrijednosti od $0,7 \times 10^9/L$ naspram izostanka promjene u bolesnika liječenih placebom.

⁷ Trombociti

U ispitivanju SERAPHIN, dvostruko slijepom ispitivanju u bolesnika s PAH-om, macitentan od 10 mg povezan je s padom srednje vrijednosti broja trombocita od $17 \times 10^9/L$ naspram srednje vrijednosti pada od $11 \times 10^9/L$ u bolesnika liječenih placebom.

Dugoročna sigurnost

Od 742 bolesnika koji su sudjelovali u pivotalnom dvostruko slijepom ispitivanju SERAPHIN, 550 bolesnika uključeno je u dugotrajni otvoreni produžetak ispitivanja. (Otvorena kohorta je uključila 182 bolesnika koji su nastavili uzimati 10 mg macitentana te 368 bolesnika koji su primali placebo ili 3 mg macitentana te su prešli na 10 mg macitentana.)

Dugotrajno praćenje ovih 550 bolesnika tijekom medijana izloženosti od 3,3 godine i maksimuma izloženosti od 10,9 godina pokazalo je konzistentnost sigurnosnog profila s onim kako je iznad opisano za dvostruko slijepu fazu tijekom ispitivanja SERAPHIN.

Pedijatrijska populacija (u dobi od ≥ 2 do manje od 18 godina)

Sigurnost macitentana ocjenjivala se u ispitivanju TOMORROW, ispitivanju faze 3 u pedijatrijskih bolesnika s PAH-om. Ukupno su 72 bolesnika u dobi od ≥ 2 do manje od 18 godina randomizirana i primala Opsumit. Srednja vrijednost dobi pri uključivanju u ispitivanje iznosila je 10,5 godina (raspon: 2,1 – 17,9 godina). Medijan trajanja liječenja u randomiziranom ispitivanju iznosio je 168,4 tjedna (raspon: 12,9 – 312,4 tjedna) u skupini koja je primala Opsumit.

Sveukupno je sigurnosni profil u toj pedijatrijskoj populaciji odgovarao onomu opaženom u odrasloj populaciji. Uz nuspojave navedene u gornjoj tablici, u pedijatrijskoj su populaciji prijavljene sljedeće dodatne nuspojave: infekcija gornjih dišnih putova (31,9%), rinitis (8,3%) i gastroenteritis (11,1%).

Pedijatrijska populacija (u dobi od ≥ 1 mjeseca do manje od 2 godine)

Uključeno je dodatnih 11 bolesnika u dobi od ≥ 1 mjeseca do manje od 2 godine, koji su primali Opsumit bez randomizacije: 9 bolesnika iz skupine koja je primala otvoreno liječenje u ispitivanju TOMORROW i 2 japanska bolesnika iz ispitivanja PAH3001. Pri uključivanju u ispitivanje raspon dobi bolesnika iz ispitivanja TOMORROW iznosio je 1,2 – 1,9 godina, a medijan trajanja liječenja

37,1 tjedan (raspon: 7,0 – 72,9 tjedana). Dva bolesnika iz ispitivanja PAH3001 pri uključivanju su bila stara 21 mjesec odnosno 22 mjeseca.

Sveukupno je sigurnosni profil u toj pedijatrijskoj populaciji odgovarao onomu opaženom u odrasloj populaciji i pedijatrijskoj populaciji u dobi od ≥ 2 godine do manje od 18 godina. Međutim, dostupni su vrlo ograničeni klinički podaci o sigurnosti da bi se mogli donijeti robusni zaključci o sigurnosti primjene u pedijatrijskoj populaciji mlađoj od 2 godine.

Sigurnost macitentana u djece mlađe od 2 godine nije ustanovljena (vidjeti dio 4.2).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Macitentan je primijenjen u zdravih odraslih ispitanika kao pojedinačna doza do 600 mg. Uočene su nuspojave poput glavobolje, mučnine i povraćanja. U slučaju predoziranja, prema potrebi moraju se primijeniti standardne suportivne mjere. Nije vjerojatno da će dijaliza biti djelotvorna zbog visokog stupnja vezivanja macitentana za proteine plazme.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihipertenzivi, antihipertenzivi za plućnu arterijsku hipertenziju.
ATK oznaka: C02KX04.

Mehanizam djelovanja

Endotelin (ET)-1 i njegovi receptori (ET_A i ET_B) posreduju različite učinke poput vazokonstrikcije, fibroze, proliferacije stanica, hipertrofije i upale. U uvjetima bolesti poput PAH-a, lokalni ET sustav je brojčano pojačan te je uključen u vaskularnu hipertrofiju i oštećenje organa.

Macitentan je peroralno aktivan, potentan antagonist endotelinskih receptora aktivan na ET_A i na ET_B receptorima i približno 100 puta selektivniji za ET_A u usporedbi s ET_B *in vitro*. Macitentan pokazuje visoki afinitet i održivu zauzetost ET receptora u humanim stanicama glatkih mišića plućnih arterija. To sprječava endotelinom posredovanu aktivaciju drugog sustava glasnika koja uzrokuje vazokonstrikciju i proliferaciju stanica glatkih mišića.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom

Multicentrično, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, ispitivanje ishoda faze III, u paralelnim skupinama s fokusom na događaj (AC-055-302/SERAPHIN) provedeno je u 742 bolesnika sa simptomatskim PAH-om koji su bili nasumično raspodijeljeni u tri različite skupine za liječenje (placebo [N = 250], 3 mg [N = 250] ili 10 mg [N = 242] macitentana jednom dnevno), kako bi se procijenio dugoročni učinak na morbiditet ili mortalitet.

Na početku, većina uključenih bolesnika (64%) liječeni su stabilnom dozom specifične terapije za PAH, bilo oralnim inhibitorima fosfodiesteraze (61%) i/ili inhaliranim/oralnim prostanoidima (6%).

Primarni ishod bilo je vrijeme do prve pojave događaja morbiditeta ili mortaliteta pa sve do kraja dvostruko slijepog liječenja, definiranog kao smrt ili atrijska septostomija ili transplantacija pluća ili početak primjene intravenskih (i.v.) ili supkutanih (s.c.) prostanoida ili druge vrste pogoršanja PAH-a. Druga pogoršanja PAH-a definirana su kao prisutnost sve tri sljedeće komponente: održani pad u 6-minutnoj udaljenosti hodanja (engl. *6-minute walk distance*, 6MWD) od najmanje 15% od početne vrijednosti; pogoršanje simptoma PAH-a (pogoršanje funkcionalne klase SZO ili zatajenje desnog srca); te im je potrebno novo liječenje PAH-a. Svi su događaji potvrđeni od strane neovisnog povjerenstva za procjenu koje nije raspolagalo podacima o alokaciji terapije.

Svim bolesnicima kontroliran je vitalni status do dovršetka ispitivanja. Dovršetak ispitivanja je proglašen kad je dosegnut prethodno definirani broj događaja primarnih ishoda. U razdoblju između kraja liječenja i dovršetka ispitivanja, bolesnici su mogli primiti otvoreno liječenje macitentanom 10 mg ili zamjensku terapiju za PAH. Ukupni medijan trajanja dvostruko slijepog liječenja iznosio je 115 tjedana (do maksimalno 188 tjedana na macitentanu).

Srednja vrijednost dobi svih bolesnika iznosila je 46 godina (raspon 12 – 85 godina uključujući 20 bolesnika mlađih od 18 godina, 706 bolesnika u dobi između 18 i 74 godine i 16 bolesnika u dobi od 75 godina i starijih) dok je većina ispitanika bila bijele rase (55%) i ženskog spola (77%). Približno 52% bolesnika bili su u SZO funkcionalnoj klasi II, 46% ih je bilo u SZO funkcionalnoj klasi III, a 2% u SZO funkcionalnoj klasi IV.

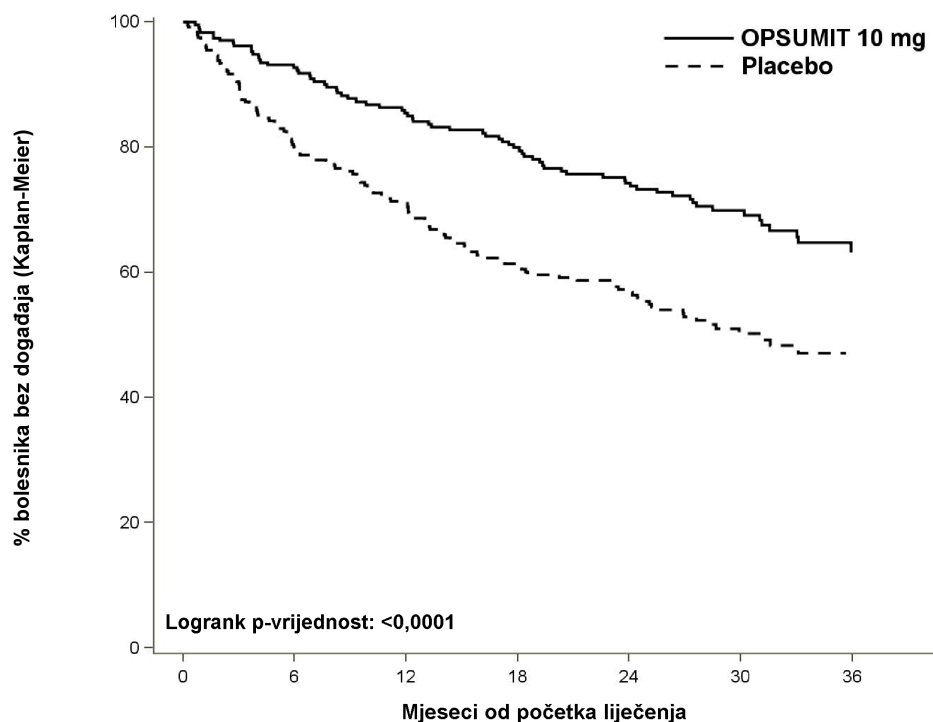
Idiopatski ili nasljedni PAH bio je najčešća etiologija u populaciji ispitivanja (57%), nakon čega je slijedio PAH zbog poremećaja vezivnog tkiva (31%), PAH povezan s korigiranom jednostavnom srčanom bolesti (8%) i PAH povezan s drugim etiologijama (lijekovi i toksini [3%] i HIV [1%]).

Mjere ishoda

Liječenje macitentanom 10 mg uzrokovalo je 45% smanjenje rizika (omjer hazarda [HR] 0,55; 97,5% CI: 0,39 do 0,76; log-rang $p < 0,0001$) kompozitne mjere ishoda morbiditeta/mortaliteta do kraja liječenja kad je provedena usporedba s placebom [slika 1 i tablica 1]. Učinak liječenja utvrđen je ranije te je održan.

Djelotvornost macitentana 10 mg kao primarna mjera ishoda bila je konzistentna širom podskupina po dobi, spolu, etničkom podrijetlu, zemljopisnoj regiji, etiologiji, monoterapiji ili kombinaciji s drugim PAH terapijama i prema funkcionalnoj klasi SZO (I/II i III/IV).

Slika 1 Kaplan-Meierove procjene prvog događaja morbiditeta-mortaliteta u ispitivanju SERAPHIN



Broj pod rizikom							
OPSUMIT 10 mg	242	208	187	171	155	91	41
Placebo	250	188	160	135	122	64	23

Tablica 1: Sažetak ishoda događaja

Mjere ishoda i statistika	Bolesnici s događajima		Usporedba terapija: macitentan 10 mg naspram placeba			
	Placebo (N = 250)	Macitentan 10 mg (N = 242)	Smanjenje apsolutnog rizika	Smanjenje relativnog rizika (97,5% CI)	HR ^a (97,5% CI)	Log-rang p-vrijednost
Događaj morbiditeta-mortaliteta ^b	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Smrt ^c n (%)	19 (7,6%)	14 (5,8%)	2%	36% (-42%; 71%)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Pogoršanje PAH-a n (%)	93 (37,2%)	59 (24,4%)	13%	49% (27%, 65%)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
Početak liječenja i.v./s.c. prostanoidom n (%)	6 (2,4%)	1 (0,4%)	2%			

^a = na temelju Coxova modela proporcionalnog hazarda

^b = % bolesnika s događajem u 36. mjesecu = 100 × (1 - KM procjena)

^c = svi uzroci smrti do kraja liječenja neovisno o prijašnjem pogoršanju

Broj smrti od svih uzroka do kraja ispitivanja u skupini koja je primala macitentan 10 mg bio je 35 naspram 44 u skupini koja je primala placebo (HR 0,77; 97,5% CI: 0,46 do 1,28).

Rizik od smrti povezane s PAH-om ili hospitalizacije zbog PAH-a do kraja liječenja smanjen je za 50% (HR 0,50; 97,5% CI: 0,34 do 0,75; log-rang $p < 0,0001$) u bolesnika koji su primali macitentan 10 mg (50 događaja) u usporedbi s placebom (84 događaja). U 36. mjesecu, 44,6% bolesnika liječenih placebom i 29,4% bolesnika na macitentanu 10 mg (smanjenje apsolutnog rizika = 15,2%) hospitalizirano je zbog PAH-a ili je umrlo od uzroka povezanih s PAH-om.

Simptomatske mjere ishoda

Funkcionalni kapacitet procijenjen je kao sekundarna mjera ishoda. Liječenje macitentanom 10 mg u 6. mjesecu rezultiralo je u placebom korigiranom srednjom vrijednosti porasta vrijednosti 6MWD od 22 metra (97,5% CI: 3 do 41; $p = 0,0078$). Procjena 6MWD po funkcionalnoj klasi rezultirala je placebom korigiranom srednjom vrijednosti porasta u odnosu na početnu vrijednost u 6. mjesecu za funkcionalne skupine SZO III/IV od 37 metara (97,5% CI: 5 do 69) te u funkcionalnoj skupini I/II od 12 metara (97,5% CI: -8 do 33). Porast u 6MWD postignut s macitentanom održan je tijekom trajanja ispitivanja.

Liječenje macitentanom 10 mg u 6. mjesecu uzrokovalo je 74% veću šansu za poboljšanje u funkcionalnoj klasi SZO u odnosu na placebo (omjer rizika 1,74; 97,5% CI: 1,10 do 2,74; $p = 0,0063$).

Macitentan 10 mg poboljšao je kvalitetu života prema procjeni upitnikom SF-36.

Hemodinamske mjere ishoda

Hemodinamski parametri procijenjeni su na podskupini bolesnika (placebo [N = 67] te na onima koji su primali macitentan 10 mg [N = 57]) nakon 6 mjeseci liječenja. Bolesnici liječeni macitentanom 10 mg postigli su medijan smanjenja od 36,5% (97,5% CI: 21,7 do 49,2%) plućne vaskularne rezistencije te porast od 0,58% L/min/m² (97,5% CI: 0,28 do 0,93 L/min/m²) kardijalnog indeksa u usporedbi s placebom.

Dugotrajni podaci o plućnoj arterijskoj hipertenziji

Tijekom dugotrajnog praćenja 242 bolesnika koji su bili liječeni s 10 mg macitentana u dvostruko slijepoj fazi ispitivanja SERAPHIN, od kojih su 182 bolesnika nastavila s macitentanom u otvorenom produžetku ispitivanja (SERAPHIN, otvorena faza) (dvostruko slijepa/otvorena kohorta), Kaplan-Meierove procjene preživljenja u 1., 2., 5., 7. i 9. godini bile su 95%, 89%, 73%, 63% odnosno 53%. Medijan vremena praćenja bio je 5,9 godina.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost u pedijatrijskoj populaciji uglavnom se temelji na ekstrapolaciji podataka temeljem razina izloženosti usporedivih s onima koje se postižu uz raspon djelotvornih doza u odraslih, s obzirom na sličnost bolesti u djece i odraslih, kao i na potpornim podacima o djelotvornosti i sigurnosti iz ispitivanja faze 3 TOMORROW, opisanog u nastavku.

Multicentrično, otvoreno, randomizirano ispitivanje faze 3 s jednom otvorenom skupinom u produžetku ispitivanja (TOMORROW) provedeno je radi procjene farmakokinetike, djelotvornosti i sigurnosti macitentana u pedijatrijskih bolesnika sa simptomatskim PAH-om.

Primarna mjera ishoda bila je karakterizacija farmakokinetike (vidjeti dio 5.2).

Ključna sekundarna objedinjena mjera ishoda bila je vrijeme do prve progresije bolesti koju je potvrdilo Povjerenstvo za kliničke događaje (engl. *Clinical Events Committee*, CEC) u razdoblju od randomizacije do posjeta na kraju osnovnog razdoblja ispitivanja, a koja se definirala kao smrt (svi uzroci) ili atrijska septostomija ili Pottsova anastomoza ili stavljanje na popis za transplantaciju pluća ili hospitalizacija zbog pogoršanja PAH-a ili kliničko pogoršanje PAH-a. Kliničko pogoršanje PAH-a definiralo se kao potreba za uvođenjem ili uvođenje nove terapije specifične za PAH ili intravenskih

diuretika ili kontinuirana primjena kisika I najmanje jedno od sljedećega: pogoršanje funkcionalne klase prema SZO-u ili pojava ili pogoršanje sinkope ili pojava ili pogoršanje najmanje 2 simptoma PAH-a ili pojava ili pogoršanje znakova zatajivanja desne strane srca koje ne odgovara na peroralne diuretike.

Druge sekundarne mjere ishoda uključivale su vrijeme do prve hospitalizacije zbog PAH-a koju je potvrdio CEC, vrijeme do smrti zbog PAH-a koju je potvrdio CEC, oboje u razdoblju od randomizacije do posjeta na kraju osnovnog razdoblja ispitivanja, vrijeme do smrti zbog bilo kojeg razloga od randomizacije do posjeta na kraju osnovnog razdoblja ispitivanja, promjenu funkcionalne klase prema SZO-u te podatke o vrijednosti N-terminalnog fragmenta prohormona moždanog natriuretskog peptida (engl. *N-terminal probrain natriuretic peptide*, NT-proBNP).

Pedijatrijska populacija (u dobi od ≥ 2 do manje od 18 godina)

Ukupno je 148 bolesnika u dobi od ≥ 2 do < 18 godina randomizirano u omjeru 1:1 za primanje macitentan ili standardnog liječenja. Standardno liječenje uključivalo je terapije koje nisu specifične za PAH i/ili najviše 2 lijeka specifična za PAH (uključujući drugi ERA) izuzevši macitentan i intravenske/supkutane prostanoidne. Srednja vrijednost dobi bila je 9,8 godina (raspon: 2,1 – 17,9 godina), pri čemu je 35 (23,6%) bolesnika bilo u dobi od ≥ 2 do < 6 godina, 61 (41,2%) u dobi od ≥ 6 do < 12 godina, a njih 52 (35,1%) u dobi od ≥ 12 do < 18 godina. Većina bolesnika bila je bijele rase (51,4%) i ženskog spola (59,5%). Bolesnici su imali funkcionalnu klasu I (25,0%), II (56,1%) ili III (18,9%) prema kriterijima SZO-a.

Najčešća etiologija u ispitivanoj populaciji bio je idiopatski PAH (48,0%), a slijedili su PAH povezan s poslijeoperacijskom prirođenom srčanom bolešću (28,4%), PAH povezan s koincidentnom prirođenom srčanom bolešću (17,6%), nasljedni PAH (4,1%) i PAH povezan s bolešću vezivnog tkiva (2,0%). Koincidentna prirođena srčana bolest uključivala je samo tipično male koincidentne greške, kao što su pretrikuspidni ili posttrikuspidni šant, atrijski septalni defekt, ventrikularni septalni defekt ili otvoreni arterijski duktus, od kojih se nijedna ne smatra uzrokom prisutnog stupnja PAH-a.

Srednja vrijednost trajanja liječenja u randomiziranom ispitivanju iznosila je 183,4 tjedna u skupini liječenoj macitentanom te 130,6 tjedana u skupini koja je primala standardno liječenje.

U skupini liječenoj macitentanom opaženo je manje događaja ključne sekundarne mjere ishoda – progresije bolesti koju je potvrdio CEC – (21 događaj/73 bolesnika, 29%) nego u skupini koja je primala standardno liječenje (24 događaja/75 bolesnika, 32%), uz smanjenje apsolutnog rizika za 3%. Omjer hazarda iznosio je 0,828 (95% CI: 0,460; 1,492; 2-strana stratificirana p-vrijednost = 0,567). Na taj brojčani trend prema korisnom učinku uglavnom je utjecalo kliničko pogoršanje PAH-a.

Druge sekundarne analize djelotvornosti

Isti broj događaja prve potvrđene hospitalizacije zbog PAH-a opažen je u objema skupinama (11 uz macitentan naspram 11 uz standardno liječenje; prilagođeni HR = 0,912; 95% CI: 0,393; 2,118). Što se tiče vremena do smrti zbog PAH-a koju je potvrdio CEC i smrti zbog bilo kojeg uzroka, zabilježeno je ukupno 7 smrtnih slučajeva (od kojih je 6 bilo uzrokovano PAH-om prema potvrdi CEC-a) u skupini liječenoj macitentanom u odnosu na 6 smrtnih slučajeva (od kojih su 4 bila uzrokovana PAH-om prema potvrdi CEC-a) u skupini koja je primala standardno liječenje.

Prijavljen je brojčano veći udio bolesnika s PAH-om funkcionalne klase I ili II prema SZO-u u skupini liječenoj macitentanom u odnosu na skupinu koja je primala standardno liječenje u 12. tjednu (88,7% u skupini liječenoj macitentanom naspram 81,7% u skupini koja je primala standardno liječenje) i u 24. tjednu (90,0% u skupini liječenoj macitentanom naspram 82,5% u skupini koja je primala standardno liječenje).

Liječenje macitentanom pokazalo je tendenciju postotnog smanjenja početne vrijednosti NT-proBNP (pmol/L) u 12. tjednu u odnosu na skupinu koja je primala standardno liječenje (omjer geometrijskih srednjih vrijednosti: 0,72; 95% CI: 0,49 do 1,05), no rezultati nisu bili statistički

značajni (2-strana p-vrijednost = 0,086). Taj neznačajan trend bio je manje izražen u 24. tjednu (omjer geometrijskih srednjih vrijednosti: 0,97; 95% CI: 0,66 do 1,43; 2-strana p-vrijednost = 0,884).

Rezultati za djelotvornost u bolesnika u dobi od ≥ 2 do manje od 18 godina bili su slični onima u odraslih bolesnika.

Pedijatrijska populacija (u dobi od ≥ 1 mjeseca do manje od 2 godine)

Uključeno je dodatnih 11 bolesnika u dobi od ≥ 1 mjeseca do manje od 2 godine, koji su primali macitentan bez randomizacije: 9 bolesnika iz skupine koja je primala otvoreno liječenje u ispitivanju TOMORROW i 2 japanska bolesnika iz ispitivanja PAH3001. PAH3001 bilo je multicentrično, otvoreno, neusporedno ispitivanje faze 3 u japanskih pedijatrijskih bolesnika (u dobi od ≥ 3 mjeseca do manje od 15 godina) s PAH-om, provedeno radi procjene farmakokinetike i djelotvornosti macitentana.

Na početku ispitivanja, 6 bolesnika iz ispitivanja TOMORROW primalo je terapiju inhibitorom PDE5. Pri uključivanju u ispitivanje raspon dobi bolesnika iznosio je 1,2 – 1,9 godina. Bolesnici su imali PAH funkcionalne klase II (4 bolesnika) ili I (5 bolesnika) prema kriterijima SZO-a. Najčešća etiologija bio je PAH povezan s prirođenom srčanom bolešću (5 bolesnika), a zatim idiopatski PAH (4 bolesnika). Na početku se primjenjivala dnevna doza od 2,5 mg macitentana dok bolesnici nisu navršili 2 godine. Nakon medijana praćenja od 37,3 tjedna ni u jednog bolesnika nisu zabilježeni događaji progresije bolesti koju je potvrdio CEC, hospitalizacija zbog PAH-a koju je potvrdio CEC, smrt zbog PAH-a koju je potvrdio CEC ni događaji smrti zbog bilo kojeg uzroka. Vrijednost NT-proBNP snižena je za 42,9% (n = 6) u 12. tjednu, za 53,2% (n = 5) u 24. tjednu te za 26,1% (n = 6) u 36. tjednu.

Na početku ispitivanja, 1 japanski bolesnik iz ispitivanja PAH3001 primao je terapiju inhibitorom PDE5. Oba su japanska bolesnika bila muškog spola, a pri uključivanju su bila stara 21 mjesec odnosno 22 mjeseca. Oba su ispitanika imala PAH funkcionalne klase I i II prema Panama kriterijima, a vodeća etiologija bio je poslijeoperacijski PAH. U 24. tjednu opaženo je smanjenje početne vrijednosti NT-proBNP od -3,894 pmol/L odnosno -16,402 pmol/L.

U ovoj dobnoj skupini nije ustanovljena izloženost usporediva s onom u odraslih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika macitentana i njegovog aktivnog metabolita uglavnom je dokumentirana na zdravim odraslim ispitanicima. Izloženost macitentanu u bolesnika s PAH-om bila je približno 1,2 puta veća nego kod zdravih ispitanika. Izloženost aktivnom metabolitu, koji je približno 5 puta manje potentan od macitentana, u bolesnika bila je približno 1,3 puta veća nego kod zdravih ispitanika. Farmakokinetika macitentana u bolesnika s PAH-om nije bila pod utjecajem težine bolesti.

Nakon ponovljene primjene, farmakokinetika macitentana je proporcionalna dozi do i uključujući 30 mg.

Apsorpcija

Maksimalne plazmatske koncentracije macitentana postižu se otprilike 8 – 9 sati nakon primjene filmom obloženih tableta i tableta za oralnu suspenziju. Stoga se plazmatske koncentracije macitentana i njegovog aktivnog metabolita smanjuju polako s prividnim poluvijekom eliminacije od približno 16 odnosno 48 sati.

U zdravih ispitanika, izloženost macitentanu i njegovom aktivnom metabolitu nije izmijenjena u prisutnosti hrane i stoga se macitentan može uzimati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Macitentan i njegov aktivni metabolit aprocitentan u velikoj se mjeri vežu za proteine plazme (> 99%), prvenstveno na albumin i u manjoj mjeri na alfa-1 kiseli glikoprotein. Macitentan i njegov aktivni metabolit aprocitentan dobro se distribuiraju u tkiva kako je to naznačeno prividnim volumenom distribucije (V_{ss}/F) od približno 50 L za macitentan odnosno 40 L za aprocitentan.

Biotransformacija

Macitentan ima četiri primarna puta metaboličke razgradnje. Oksidativna depropilacija sulfamida daje farmakološki aktivni metabolit aprocitentan. Ova reakcija ovisi o sustavu citokroma P450, uglavnom CYP3A4 (približno 99%) s manjim doprinosima CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19. Aktivni metabolit cirkulira u humanoj plazmi i može doprinijeti farmakološkom učinku. Drugi metabolički putevi daju produkte bez farmakološke aktivnosti. Kod tih puteva najvažniju ulogu igra CYP2C9, uz manji doprinos CYP2C8, CYP2C19 i CYP3A4.

Eliminacija

Macitentan se izlučuje samo nakon opsežnog metabolizma. Glavni put izlučivanja je putem mokraće na što otpada otprilike 50% doze.

Usporedba filmom obloženih tableta i tableta za oralnu suspenziju

Bioekvivalentnost doze macitentana primijenjene u obliku filmom obložene tablete od 10 mg i 4 tablete za oralnu suspenziju od 2,5 mg utvrđena je u ispitivanju s 28 zdravih ispitanika.

Posebne populacije

Utjecaj dobi, spola ili etničkog podrijetla na farmakokinetiku macitentana i njegovog aktivnog metabolita nije klinički značajan.

Oštećenje funkcije bubrega

Izloženost macitentanu i njegovom aktivnom metabolitu povećana je za 1,3 odnosno 1,6 puta u odraslih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Ovaj porast nije se smatrao klinički značajnim (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Izloženost macitentanu bila je smanjena za 21%, 34% i 6% te za aktivni metabolit za 20%, 25% odnosno 25% u odraslih ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre. Ovo smanjenje nije se smatralo klinički značajnim (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Pedijatrijska populacija (u dobi od ≥ 1 mjeseca do manje od 18 godina)

Farmakokinetika macitentana i njegova aktivnog metabolita aprocitentana okarakterizirana je u 47 pedijatrijskih bolesnika u dobi od ≥ 2 godine i 11 bolesnika u dobi od ≥ 1 mjeseca do manje od 2 godine.

Režimi doziranja macitentana na temelju tjelesne težine doveli su do opaženih/simuliranih razina izloženosti u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do manje od 18 godina koje su bile usporedive s izloženošću u odraslih bolesnika s PAH-om i zdravih ispitanika koji su primali dozu od 10 mg jednom dnevno.

U dobnoj skupini od ≥ 1 mjeseca do manje od 2 godine nisu postignute razine izloženosti macitentanu usporedive s onima u odraslih bolesnika s PAH-om koji su primali dozu od 10 mg jednom dnevno (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U pasa je macitentan smanjio krvni tlak pri izloženosti sličnoj terapijskoj izloženosti u ljudi. Zadebljanje intime koronarnih arterija uočeno je pri 17 puta većoj izloženosti nego kod ljudi nakon 4 do 39 tjedana liječenja. Zbog osjetljivosti specifične za pojedine vrste i sigurnosne granice, smatra se da ovaj nalaz nije relevantan za ljude.

Povećana težina jetre i hepatocelularna hipertrofija uočene su u miševa, štakora i pasa nakon liječenja macitentanom. Ove su promjene bile uvelike reverzibilne i smatrane su bezopasnim prilagodbama jetre na povećane zahtjeve metabolizma.

Macitentan je inducirao minimalnu do blagu hiperplaziju sluznice i upalnu infiltraciju podsluznice nosne šupljine u ispitivanjima kancerogenosti na miševima u svim dozama. Nisu zabilježene nikakve promjene na nosnoj šupljini u tromjesečnom ispitivanju toksičnosti u miševa ili štakora i pasa.

Macitentan se nije pokazao genotoksičan u standardnoj bateriji *in vitro* i *in vivo* testova. Macitentan nije bio fototoksičan *in vivo* nakon pojedinačne doze pri izloženosti do 24 puta većoj od izloženosti u ljudi.

Dvogodišnja ispitivanja kancerogenosti u miševa i štakora, nisu otkrila kancerogeni potencijal pri izloženosti 18 puta većoj odnosno 116 puta većoj od izloženosti kod ljudi.

Dilatacija tubula testisa uočena je u ispitivanjima kronične toksičnosti kod mužjaka štakora i pasa sa sigurnosnom granicom od 11,6 odnosno 5,8. Dilatacija tubula bila je u potpunosti reverzibilna. Nakon 2 godine liječenja, atrofija tubula testisa uočena je u štakora pri 4 puta većoj izloženosti od one kod ljudi. Hipospermatogeneza je uočena u doživotnom ispitivanju kancerogenosti u štakora i ispitivanjima toksičnosti s ponovljenom dozom u pasa pri izloženostima koje pružaju sigurnosne granice od 9,7 u štakora i 23 u pasa. Sigurnosne granice za plodnost bile su 18 za mužjake i 44 za ženke štakora. Nisu uočene nikakve promjene na testisima u miševa nakon liječenja u trajanju do dvije godine.

Macitentan se pokazao teratogen u kunića i štakora pri svim ispitanim dozama. U obje vrste uočeni su kardiovaskularni poremećaji te nenormalna fuzija mandibularnog luka.

Primjena macitentana na ženkama štakora od kasnog graviditeta do laktacije pri izloženosti majke 5 puta većoj od izloženosti kod ljudi uzrokovala je smanjeno preživljavanje mladunčadi i oštećenje sposobnosti razmnožavanja podmlatka izloženog macitentanu tijekom kasne faze boravka u maternici i putem mlijeka tijekom perioda sisanja.

Liječenje mladih štakora od postnatalnog dana 4 do dana 114 uzrokovalo je smanjeno dobivanje na tjelesnoj težini, koje je imalo sekundarne učinke na razvoj (blaga odgoda spuštanja testisa, reverzibilna redukcija duljine dugih kostiju i produljeni ciklus estrusa). Kod izloženosti sedam puta većoj od izloženosti kod ljudi uočeni su blago povišen preimplantacijski i postimplantacijski gubitak, smanjen prosječan broj mladunčadi i smanjena težina testisa i epididimisa. Atrofija tubula testisa i minimalni učinci na reproduktivne varijable kao i na morfologiju sperme uočeni su pri izloženosti 3,8 puta većoj od one kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat

celuloza, mikrokristalična (E460i)

natrijev škroboglikolat (vrsta A)

povidon

magnezijev stearat (E470b)
polisorb 80 (E433)

Film ovojnica

poli(vinilni alkohol) (E1203)
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)
sojin lecitin (E322)
ksantan guma (E415)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijeli, neprozirni blisteri od PVC/PE/PVdC/aluminija u kutijama koje sadrže 15 ili 30 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. prosinca 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. kolovoza 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Opsumit 2,5 mg tablete za oralnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži 2,5 mg macitentana.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži približno 25 mg izomalta.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za oralnu suspenziju.

Okrugla (9 mm), bijela do gotovo bijela tableta za oralnu suspenziju, s utisnutim „2.5” na jednoj strani i „Mn” na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Opsumit je, kao monoterapija ili u kombinaciji, indiciran za dugotrajno liječenje pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do manje od 18 godina s plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH) klasificiranom prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) kao funkcionalna klasa II do III (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati samo liječnik s iskustvom u liječenju PAH-a.

Doziranje

Pedijatrijska populacija (u dobi od ≥ 2 godine do manje od 18 godina)

Preporučena dnevna doza lijeka Opsumit temelji se na tjelesnoj težini (tablica 1). Opsumit je potrebno uzimati svaki dan približno u isto vrijeme.

Tablica 1: Režim doziranja na temelju tjelesne težine

Tjelesna težina (kg)	Dnevna doza	Preporučeni broj tableta koje treba dispergirati
≥ 10 i < 20	5 mg	$2 \times 2,5$ mg
≥ 20 i < 40	7,5 mg	$3 \times 2,5$ mg
≥ 40	10 mg	$4 \times 2,5$ mg*

*Opsumit je dostupan i u obliku filmom obložene tablete od 10 mg. Opsumit primijenjen u obliku jedne filmom obložene tablete od 10 mg bioekvivalentan je četirima tabletama za oralnu suspenziju od 2,5 mg. Stoga se jedna filmom obložena tableta može upotrijebiti kao izravna zamjena u pedijatrijskih bolesnika koji teže najmanje 40 kg i imaju 2 ili više godina (vidjeti dio 5.2). Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Opsumit filmom obložene tablete.

Ako bolesnik propusti dozu lijeka Opsumit, potrebno ju je primijeniti što je prije moguće, a zatim primijeniti sljedeću dozu prema redovitom rasporedu. U slučaju propuštene doze bolesnik ne smije uzeti dvije doze istovremeno.

Posebne populacije

Stariji

U bolesnika starijih od 65 godina nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Na temelju farmakokinetičkih (PK) podataka, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Međutim, nema kliničkog iskustva s upotrebom macitentana u bolesnika s PAH-om s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre. Terapija Opsumitom se ne smije započinjati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ili klinički značajno povišenim jetrenim aminotransferazama (više od 3 puta od gornje granice normale ($> 3 \times \text{GGN}$); vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Na temelju PK podataka, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Nema kliničkog iskustva s primjenom macitentana u bolesnika s PAH-om s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Primjena lijeka Opsumit se ne preporučuje u bolesnika koji su na dijalizi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Doziranje i djelotvornost macitentana u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Opsumit je potrebno uzimati peroralno jednom dnevno s hranom ili bez hrane.

Opsumit tablete za oralnu suspenziju moraju se dispergirati u tekućini sobne temperature i uzeti samo u obliku oralne suspenzije. Oralna suspenzija mora se pripremiti i primijeniti koristeći žlicu ili malu čašu. Treba pripaziti i osigurati da bolesnik uzme cijelu dozu lijeka. Ako se ne primijeni odmah, lijek treba baciti i pripremiti novu dozu lijeka. Ruke se moraju temeljito oprati i osušiti prije i nakon pripreme lijeka (vidjeti dio 6.6).

Primjena žlicom

Propisanu dnevnu dozu tablete(a) za oralnu suspenziju potrebno je dodati u žlicu pitke vode sobne temperature kako bi nastala bijela, mutna tekućina. Da bi se ubrzalo otapanje, tekućina se može lagano miješati vrhom noža 1 do 3 minute. Lijek se može odmah dati bolesniku ili dodatno pomiješati s malom količinom pirea od jabuke ili jogurta radi lakše primjene. U žlicu treba dodati još malo vode, pirea od jabuke ili jogurta i dati bolesniku kako bi se osiguralo da je uzeo cijelu dozu lijeka.

Umjesto u pitkoj vodi, oralna suspenzija može se pripremiti i u soku od naranče, soku od jabuke ili obranom mlijeku.

Primjena čašom

Propisanu dnevnu dozu tablete(a) za oralnu suspenziju potrebno je dodati u malu čašu koja sadrži mali volumen (najviše 100 ml) pitke vode sobne temperature kako bi nastala bijela, mutna tekućina. Tekućina se može lagano miješati žlicom 1 do 2 minute. Lijek treba odmah dati bolesniku. U čašu treba dodati još malo vode i promiješati istom žlicom da bi se suspendirao eventualno preostali lijek. Bolesniku treba dati cjelokupan sadržaj čaše kako bi se osiguralo da je uzeo cijelu dozu lijeka.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

- Trudnoća (vidjeti dio 4.6).
- Žene reproduktivne dobi koje ne primjenjuju pouzdane kontracepcijske metode (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Dojenje (vidjeti dio 4.6).
- Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre (s cirozom ili bez nje) (vidjeti dio 4.2).
- Početne vrijednosti jetrenih aminotransferaza (aspartat-aminotransferaza (AST) i/ili alanin-aminotransferaza (ALT) $> 3 \times \text{GGN}$) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Omjer koristi i rizika macitentan nije ustanovljen u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom funkcionalne klase I prema SZO.

Funkcija jetre

Povišenje jetrenih aminotransferaza (AST, ALT) povezano je s PAH-om i antagonistima receptora endotelina (engl. *endothelin receptor antagonists*, ERA). Terapiju lijekom Opsumit ne smije se započinjati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ili povišenim aminotransferazama ($> 3 \times \text{GGN}$) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3) te se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Testove jetrenih enzima treba provesti prije početka liječenja Opsumitom.

Bolesnike treba pratiti na pojave znakova oštećenja jetre, a preporučuje se i mjesečno praćenje ALT-a i AST-a. U slučaju postojanog, neobjašnjivog, klinički značajnog povišenja razina aminotransferaza ili ako je povišenje popraćeno porastom u razinama bilirubina $> 2 \times \text{GGN}$ ili kliničkim simptomima oštećenja jetre (primjerice žuticom), potrebno je prekinuti liječenje lijekom Opsumit.

Nastavak liječenja lijekom Opsumit može se uzeti u obzir nakon povratka razina jetrenih enzima unutar normalnog raspona u bolesnika koji nisu iskusili kliničke simptome oštećenja jetre. Preporučuje se zatražiti savjet hepatologa.

Koncentracija hemoglobina

Pad koncentracija hemoglobina povezan je s antagonistima endotelinskih receptora (ERA) uključujući macitentan (vidjeti dio 4.8). U placebo kontroliranim ispitivanjima, s macitentanom povezani padovi koncentracije hemoglobina nisu bili progresivni te su se stabilizirali nakon prvih 4 do 12 tjedana liječenja i ostali su stabilni tijekom kroničnog liječenja. Slučajevi anemije koji su zahtijevali transfuziju krvnih stanica zabilježeni su s macitentanom i drugim ERA-ma. U bolesnika s teškom anemijom ne preporučuje se započinjanje liječenja lijekom Opsumit. Preporučuje se mjerenje koncentracija hemoglobina prije početka liječenja uz ponavljanje testiranja tijekom liječenja kako je klinički indicirano.

Plućna venookluzivna bolest

Slučajevi plućnog edema prijavljeni su kod primjene vazodilatatora (uglavnom prostaciklina) kad se koriste u bolesnika s plućnom venookluzivnom bolesti. Shodno tome, ako se pojave znakovi plućnog edema kad se macitentan primjenjuje u bolesnika s PAH-om, potrebno je uzeti u obzir mogućnost plućne venookluzivne bolesti.

Primjena u žena reproduktivne dobi

Liječenje lijekom Opsumit smije se započeti u žena reproduktivne dobi samo kada je potvrđeno da nisu trudne, kada su primile odgovarajući savjet o kontracepciji te primjenjuju pouzdanu metodu kontracepcije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6). Žene ne smiju zatrudnjeti tijekom mjesec dana nakon prekida liječenja lijekom Opsumit. Preporučuju se mjesečni testovi na trudnoću tijekom liječenja lijekom Opsumit kako bi se omogućilo rano otkrivanje trudnoće.

Istovremena primjena s jakim induktorima CYP3A4

U prisutnosti jakih induktora CYP3A4 može doći do smanjenja djelotvornosti macitentana. Kombinaciju macitentana s jakim induktorima CYP3A4 (primjerice, s rifampicinom, gospinom travom, karbamazepinom i fenitoinom) treba izbjegavati (vidjeti dio 4.5).

Istovremena primjena s jakim inhibitorima CYP3A4

Potreban je oprez kad se macitentan primjenjuje istovremeno s jakim inhibitorima CYP3A4 (primjerice, s itraconazolom, ketokonazolom, vorikonazolom, klaritromicinom, telitromicinom, nefazodonom, ritonaviro i sakvinavirom) (vidjeti dio 4.5).

Istovremena primjena s umjerenim dvojnim ili kombiniranim inhibitorima CYP3A4 i CYP2C9

Potreban je oprez kad se macitentan primjenjuje istovremeno s umjerenim dvojnim inhibitorima CYP3A4 i CYP2C9 (primjerice, s flukonazolom i amiodaronom) (vidjeti dio 4.5).

Potreban je oprez i kad se macitentan primjenjuje istovremeno i s umjerenim inhibitorom CYP3A4 (primjerice, s ciprofloksacinom, ciklosporinom, diltiazemom, eritromicinom, verapamilom) i umjerenim inhibitorom CYP2C9 (primjerice, s mikonazolom, piperinom) (vidjeti dio 4.5).

Oštećenje funkcije bubrega

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega mogu biti pod povećanim rizikom od hipotenzije i anemije tijekom liječenja macitentanom. Stoga treba uzeti u obzir praćenje krvnog tlaka i hemoglobina. Nema kliničkog iskustva s primjenom macitentana u bolesnika s PAH-om s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Preporučuje se oprez u ovoj populaciji. Nema iskustva s primjenom macitentana u bolesnika koji su na dijalizi pa se stoga Opsumit ne preporučuje u ovoj populaciji (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Opsumit tablete za oralnu suspenziju sadrže izomalt. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Druge pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

In vitro ispitivanja

Enzim CYP3A4 citokroma P450 glavni je enzim koji sudjeluje u metabolizmu macitentana i nastanku njegova aktivnog metabolita apocitentana, uz manji doprinos enzima CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19 (vidjeti dio 5.2). Macitentan i njegov aktivni metabolit nemaju klinički značajne inhibitorne ili induktivne učinke na enzime citokroma P450.

Macitentan i njegov aktivni metabolit nisu inhibitori jetrenih ili bubrežnih unosnih transportera pri kliničkim značajnim koncentracijama uključujući polipeptide za prijenos organskih aniona (OATP1B1 i OATP1B3). Macitentan i njegov aktivni metabolit nisu relevantni supstrati OATP1B1 i OATP1B3, ali ulaze u jetru pasivnom difuzijom.

Macitentan i njegov aktivni metabolit nisu inhibitori jetrenih ili bubrežnih efluksnih pumpi pri klinički relevantnim koncentracijama, uključujući protein rezistencije na više lijekova (engl. *multidrug resistance protein*; P-gp, MDR-1) i ekstruzijske transportere više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion transporters*, MATE1 i MATE2-K). Macitentan nije supstrat za P-gp/MDR-1.

Pri klinički relevantnim koncentracijama, macitentan i njegov aktivni metabolit ne stupaju u interakciju s proteinima u jetri koji su uključeni u transport žučnih soli, tj. s pumpom za izlučivanje žučnih soli (engl. *bile salt export pump*, BSEP) te o natriju ovisnim kotransportnim polipeptidima za taurokolat (engl. *sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide*, NTCP).

In vivo ispitivanja

Snažni induktori CYP3A4

Istodobna primjena rifampicina u dozi od 600 mg dnevno, snažnog induktora CYP3A4, smanjila je izloženost macitentanu u stanju dinamičke ravnoteže za 79%, ali nije utjecala na izloženost aktivnom metabolitu. Potrebno je razmotriti smanjenu djelotvornost macitentana u prisutnosti snažnog induktora CYP3A4 poput rifampicina. Kombinaciju macitentana sa snažnim induktorima CYP3A4 treba izbjegavati (vidjeti dio 4.4).

Ketokonazol

U prisutnosti ketokonazola u dozi od 400 mg jednom dnevno, snažnog inhibitora CYP3A4, izloženost macitentanu povećala se otprilike dvostruko. Predviđeno povećanje bilo je približno trostruko u prisutnosti ketokonazola u dozi od 200 mg dvaput dnevno, uz korištenje fiziološki osnovanog farmakokinetičkog (PBPK) modeliranja. Treba uzeti u obzir nepouzdanost takvog modeliranja. Izloženost aktivnom metabolitu macitentana smanjeno je za 26%. Treba postupati oprezno kod istodobne primjene macitentana sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti dio 4.4).

Flukonazol

U prisutnosti flukonazola u dozi od 400 mg jednom dnevno, umjerenog dvojnog inhibitora CYP3A4 i CYP2C9, izloženost macitentanu može se na temelju PBPK modeliranja povećati približno 3,8 puta. Međutim, nije bilo klinički značajne promjene u izloženosti aktivnom metabolitu macitentana. Treba uzeti u obzir nepouzdanost takvog modeliranja. Treba postupati oprezno kod istodobne primjene macitentana s umjerenim dvojnim inhibitorima CYP3A4 i CYP2C9 (primjerice, s flukonazolom i amiodaronom) (vidjeti dio 4.4).

Potreban je oprez i kad se macitentan primjenjuje istovremeno i s umjerenim inhibitorom CYP3A4 (primjerice, s ciprofloksacinom, ciklosporinom, diltiazemom, eritromicinom, verapamilom) i umjerenim inhibitorom CYP2C9 (primjerice, s mikonazolom, piperinom) (vidjeti dio 4.4).

Varfarin

Macitentan koji se davao u višestrukim dozama od 10 mg jednom dnevno nije imao utjecaja na izloženost S-varfarinu (supstratu CYP2C9) ili R-varfarinu (supstratu CYP3A4) nakon pojedinačne doze od 25 mg varfarina. Farmakodinamički učinak varfarina na međunarodni normalizirani omjer (engl. *International Normalised Ratio*, INR) nije bio pod utjecajem macitentana. Varfarin nije utjecao na farmakokinetiku macitentana i njegovog aktivnog metabolita.

Sildenafil

U stanju dinamičke ravnoteže, izloženost sildenafilu od 20 mg tri puta dnevno povećana je za 15% tijekom istovremene primjene macitentana 10 mg jednom dnevno. Sildenafil, supstrat CYP3A4, nije utjecao na farmakokinetiku macitentana dok je redukcija u izloženosti aktivnom metabolitu od 15% bila prisutna. Te se promjene ne smatraju klinički značajnim. U placebom kontroliranom ispitivanju u odraslih bolesnika s PAH-om, dokazana je djelotvornost i sigurnost macitentana u kombinaciji sa sildefanilom.

Ciklosporin A

Istovremena primjena ciklosporina A 100 mg dva puta dnevno, kombiniranog inhibitora CYP3A4 i OATP, nije promijenila izloženost macitentanu i njegovom aktivnom metabolitu u stanju dinamičke ravnoteže do klinički relevantne mjere.

Hormonski kontraceptivi

Macitentan u dozi od 10 mg jednom dnevno nije utjecao na farmakokinetiku oralnog kontraceptiva (noretisteron 1 mg i etinilestradiol 35 µg).

Lijekovi koji su supstrati proteina rezistencije karcinoma dojke (engl. breast cancer resistance protein, BCRP)

Macitentan u dozi od 10 mg jednom dnevno nije utjecao na farmakokinetiku lijeka koji je supstrat BCRP-a (riocigvat 1 mg; rosuvastatin 10 mg).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Primjena u žena reproduktivne dobi / kontracepcija kod muškaraca i žena

Liječenje lijekom Opsumit smije se započeti u žena reproduktivne dobi samo kada je potvrđeno da nisu trudne, kada su primile odgovarajući savjet o kontracepciji te primjenjuju pouzdanu metodu kontracepcije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Žene ne smiju zatrudnjeti tijekom mjesec dana nakon prekida liječenja lijekom Opsumit. Preporučuju se mjesečni testovi na trudnoću tijekom liječenja lijekom Opsumit kako bi se omogućilo rano otkrivanje trudnoće.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni macitentan u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude još uvijek je nepoznat. Opsumit je kontraindiciran tijekom trudnoće i kod žena reproduktivne dobi koje ne koriste pouzdanu kontracepciju (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se macitentan u majčino mlijeko u ljudi. U štakora, macitentan i njegovi metaboliti izlučuju se u mlijeko tijekom laktacije (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za dojenče. Opsumit je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost muškaraca

Nakon liječenja macitentanom uočen je razvoj atrofije tubula testisa u mužjaka životinja (vidjeti dio 5.3). Smanjenja broja spermija bila su zapažena u bolesnika koji uzimaju ERA-e. Macitentan, poput drugih ERA, može imati štetan učinak na spermatogenezu u muškaraca.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Macitentan malo utječe na sposobnost vožnje bicikla, upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nisu obavljena ispitivanja učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, mogu se javiti nuspojave (npr. glavobolja, hipotenzija) koje bi mogle utjecati na sposobnost vožnje bicikla, upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u ispitivanju SERAPHIN bile su nazofaringitis (14%), glavobolja (13,6%) i anemija (13,2%, vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Sigurnost macitentanata procijenjena je u dugoročnom placebo kontroliranom ispitivanju sa 742 odrasla i adolescentna bolesnika sa simptomatskim PAH-om (ispitivanje SERAPHIN). Srednja vrijednost trajanja liječenja iznosila je 103,9 tjedana u skupini koja je primala macitentan 10 mg i 85,3 tjedana u skupini koja je primala placebo. Nuspojave povezane s macitentanom dobivene iz ovih kliničkih ispitivanja navedene su u tablici u nastavku. Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet su također uključene.

Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	vrlo često	nazofaringitis
	vrlo često	bronhitis
	često	faringitis
	često	influenca
	često	infekcija mokraćnog sustava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	anemija, snižene vrijednosti hemoglobina ⁵
	često	leukopenija ⁶
	često	trombocitopenija ⁷
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	reakcije preosjetljivosti (npr. angioedem, svrbež, osip) ¹
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
Krvožilni poremećaji	često	hipotenzija ² , navale crvenila
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	često	kongestija nosa ¹
Poremećaji jetre i žuči	često	povišene vrijednosti aminotransferaza ⁴
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	često	pojačano krvarenje iz maternice ⁸
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	edem, retencija tekućine ³

¹ Podaci izvedeni iz objedinjenih placebo kontroliranih ispitivanja.

⁸ Uključuje preferirane pojmove: obilno menstrualno krvarenje, abnormalno krvarenje iz maternice, intermenstrualno krvarenje, krvarenje iz maternice/rodnice, polimenoreja i neredovita menstruacija. Učestalost se temelji na izloženosti kod žena.

Opis odabranih nuspojava

² Hipotenzija je povezana s primjenom ERA, uključujući macitentan. U ispitivanju SERAPHIN, dugoročnom dvostruko slijepom ispitivanju u bolesnika s PAH-om, hipotenzija je prijavljena za 7,0% bolesnika koji su primali 10 mg macitentanata i 4,4% bolesnika koji su primali placebo. To odgovara 3,5 događaja / 100 bolesnik-godina koji su primali 10 mg macitentanata u usporedbi s 2,7 događaja / 100 bolesnik-godina koji su primali placebo.

³ Edem/retencija tekućine povezana je s primjenom ERA, uključujući macitentan. U ispitivanju SERAPHIN, dugotrajnom dvostruko slijepom ispitivanju u bolesnika s PAH-om, incidencija nuspojava edema u skupini koja je liječena macitentanom od 10 mg i skupini koja je primala placebo iznosila je 21,9% odnosno 20,5%. U dvostruko slijepom ispitivanju u odraslih bolesnika s idiopatskom plućnom fibrozom (IPF), incidencija nuspojava perifernog edema u skupini koja je liječena macitentanom i skupini koja je primala placebo iznosila je 11,8% odnosno 6,8%. U dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju u odraslih bolesnika s digitalnim ulceracijama povezanim sa sistemskom sklerozom, incidencije nuspojava perifernog edema u skupinama koje su liječene macitentanom 10 mg iznosile su 13,4% do 16,1%, odnosno 6,2% do 4,5% u placebo skupinama.

Odstupanja laboratorijskih nalaza

⁴ Jetrene aminotransferaze

Incidencija povišenja aminotransferaza (ALT/AST) $> 3 \times$ GGN iznosila je 3,4% za skupinu koja je primala macitentan 10 mg i 4,5% za skupinu koja je primala placebo u ispitivanju SERAPHIN, dvostruko slijepom ispitivanju u odraslih bolesnika s PAH-om. Povišenja $> 5 \times$ GGN dogodila su se u 2,5% bolesnika koji su primali macitentan 10 mg naspram 2% bolesnika koji su primali placebo.

⁵ Hemoglobin

U ispitivanju SERAPHIN, dvostruko slijepom ispitivanju u odraslih bolesnika s PAH-om, macitentan 10 mg povezan je sa srednjom vrijednosti pada hemoglobina naspram placeba od 1 g/dl. Pad u odnosu na početne vrijednosti u koncentraciji hemoglobina na ispod 10 g/dl prijavljen je u 8,7% bolesnika liječenih macitentanom 10 mg i 3,4% bolesnika liječenih placebo.

⁶ Leukociti

U ispitivanju SERAPHIN, dvostruko slijepom ispitivanju u odraslih bolesnika s PAH-om, macitentan od 10 mg povezan je s padom srednje vrijednosti broja leukocita u odnosu na početne vrijednosti od $0,7 \times 10^9/L$ naspram izostanka promjene u bolesnika liječenih placebo.

⁷ Trombociti

U ispitivanju SERAPHIN, dvostruko slijepom ispitivanju u odraslih bolesnika s PAH-om, macitentan od 10 mg povezan je s padom srednje vrijednosti broja trombocita od $17 \times 10^9/L$ naspram srednje vrijednosti pada od $11 \times 10^9/L$ u bolesnika liječenih placebo.

Dugoročna sigurnost

Od 742 bolesnika koji su sudjelovali u pivotalnom dvostruko slijepom ispitivanju SERAPHIN, 550 bolesnika uključeno je u dugotrajni otvoreni produžetak ispitivanja. (Otvorena kohorta je uključila 182 bolesnika koji su nastavili uzimati 10 mg macitentana te 368 bolesnika koji su primali placebo ili 3 mg macitentana te su prešli na 10 mg macitentana.)

Dugotrajno praćenje ovih 550 bolesnika tijekom medijana izloženosti od 3,3 godine i maksimuma izloženosti od 10,9 godina pokazalo je konzistentnost sigurnosnog profila s onim kako je iznad opisano za dvostruko slijepu fazu tijekom ispitivanja SERAPHIN.

Pedijatrijska populacija (u dobi od ≥ 2 do manje od 18 godina)

Sigurnost macitentana ocjenjivala se u ispitivanju TOMORROW, ispitivanju faze 3 u pedijatrijskih bolesnika s PAH-om. Ukupno su 72 bolesnika u dobi od ≥ 2 do manje od 18 godina randomizirana i primala Opsumit. Srednja vrijednost dobi pri uključivanju u ispitivanje iznosila je 10,5 godina (raspon: 2,1 – 17,9 godina). Medijan trajanja liječenja u randomiziranom ispitivanju iznosio je 168,4 tjedna (raspon: 12,9 – 312,4 tjedna) u skupini koja je primala Opsumit.

Sveukupno je sigurnosni profil u toj pedijatrijskoj populaciji odgovarao onomu opaženom u odrasloj populaciji. Uz nuspojave navedene u gornjoj tablici, u pedijatrijskoj su populaciji prijavljene sljedeće dodatne nuspojave: infekcija gornjih dišnih putova (31,9%), rinitis (8,3%) i gastroenteritis (11,1%).

Pedijatrijska populacija (u dobi od ≥ 1 mjeseca do manje od 2 godine)

Uključeno je dodatnih 11 bolesnika u dobi od ≥ 1 mjeseca do manje od 2 godine, koji su primali Opsumit bez randomizacije: 9 bolesnika iz skupine koja je primala otvoreno liječenje u ispitivanju TOMORROW i 2 japanska bolesnika iz ispitivanja PAH3001. Pri uključivanju u ispitivanje raspon dobi bolesnika iz ispitivanja TOMORROW iznosio je 1,2 – 1,9 godina, a medijan trajanja liječenja 37,1 tjedan (raspon: 7,0 – 72,9 tjedana). Dva bolesnika iz ispitivanja PAH3001 pri uključivanju su bila stara 21 mjesec odnosno 22 mjeseca.

Sveukupno je sigurnosni profil u toj pedijatrijskoj populaciji odgovarao onomu opaženom u odrasloj populaciji i pedijatrijskoj populaciji u dobi od ≥ 2 godine do manje od 18 godina. Međutim, dostupni su vrlo ograničeni klinički podaci o sigurnosti da bi se mogli donijeti robusni zaključci o sigurnosti primjene u pedijatrijskoj populaciji mlađoj od 2 godine.

Sigurnost macitentana u djece mlađe od 2 godine nije ustanovljena (vidjeti dio 4.2).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Macitentan je primijenjen u zdravih odraslih ispitanika kao pojedinačna doza do 600 mg. Uočene su nuspojave poput glavobolje, mučnine i povraćanja. U slučaju predoziranja, prema potrebi moraju se primijeniti standardne suportivne mjere. Nije vjerojatno da će dijaliza biti djelotvorna zbog visokog stupnja vezivanja macitentana za proteine plazme.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihipertenzivi, antihipertenzivi za plućnu arterijsku hipertenziju.
ATK oznaka: C02KX04.

Mehanizam djelovanja

Endotelin (ET)-1 i njegovi receptori (ET_A i ET_B) posreduju različite učinke poput vazokonstrikcije, fibroze, proliferacije stanica, hipertrofije i upale. U uvjetima bolesti poput PAH-a, lokalni ET sustav je brojčano pojačan te je uključen u vaskularnu hipertrofiju i oštećenje organa.

Macitentan je peroralno aktivan, potentan antagonist endotelinskih receptora aktivan na ET_A i na ET_B receptorima i približno 100 puta selektivniji za ET_A u usporedbi s ET_B *in vitro*. Macitentan pokazuje visoki afinitet i održivu zauzetost ET receptora u humanim stanicama glatkih mišića plućnih arterija. To sprječava endotelinom posredovanu aktivaciju drugog sustava glasnika koja uzrokuje vazokonstrikciju i proliferaciju stanica glatkih mišića.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost u bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom

Multicentrično, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano, ispitivanje ishoda faze III, u paralelnim skupinama s fokusom na događaj (AC-055-302/SERAPHIN) provedeno je u 742 bolesnika sa simptomatskim PAH-om koji su bili nasumično raspodijeljeni u tri različite skupine za liječenje (placebo [N = 250], 3 mg [N = 250] ili 10 mg [N = 242] macitentanom jednom dnevno), kako bi se procijenio dugoročni učinak na morbiditet ili mortalitet.

Na početku, većina uključenih bolesnika (64%) liječeni su stabilnom dozom specifične terapije za PAH, bilo oralnim inhibitorima fosfodiesteraze (61%) i/ili inhaliranim/oralnim prostanoidima (6%).

Primarni ishod bilo je vrijeme do prve pojave događaja morbiditeta ili mortaliteta pa sve do kraja dvostruko slijepog liječenja, definiranog kao smrt ili atrijska septostomija ili transplantacija pluća ili početak primjene intravenskih (i.v.) ili supkutanih (s.c.) prostanoida ili druge vrste pogoršanja PAH-a. Druga pogoršanja PAH-a definirana su kao prisutnost sve tri sljedeće komponente: održani pad u 6-minutnoj udaljenosti hodanja (engl. *6-minute walk distance*, 6MWD) od najmanje 15% od početne vrijednosti; pogoršanje simptoma PAH-a (pogoršanje funkcionalne klase SZO ili zatajenje desnog srca); te im je potrebno novo liječenje PAH-a. Svi su događaji potvrđeni od strane neovisnog povjerenstva za procjenu koje nije raspolagalo podacima o alokaciji terapije.

Svim bolesnicima kontroliran je vitalni status do dovršetka ispitivanja. Dovršetak ispitivanja je proglašen kad je dosegnut prethodno definirani broj događaja primarnih ishoda. U razdoblju između kraja liječenja i dovršetka ispitivanja, bolesnici su mogli primiti otvoreno liječenje macitentanom 10 mg ili zamjensku terapiju za PAH. Ukupni medijan trajanja dvostruko slijepog liječenja iznosio je 115 tjedana (do maksimalno 188 tjedana na macitentanu).

Srednja vrijednost dobi svih bolesnika iznosila je 46 godina (raspon 12 – 85 godina uključujući 20 bolesnika mlađih od 18 godina, 706 bolesnika u dobi između 18 i 74 godine i 16 bolesnika u dobi od 75 godina i starijih) dok je većina ispitanika bila bijele rase (55%) i ženskog spola (77%). Približno 52% bolesnika bili su u SZO funkcionalnoj klasi II, 46% ih je bilo u SZO funkcionalnoj klasi III, a 2% u SZO funkcionalnoj klasi IV.

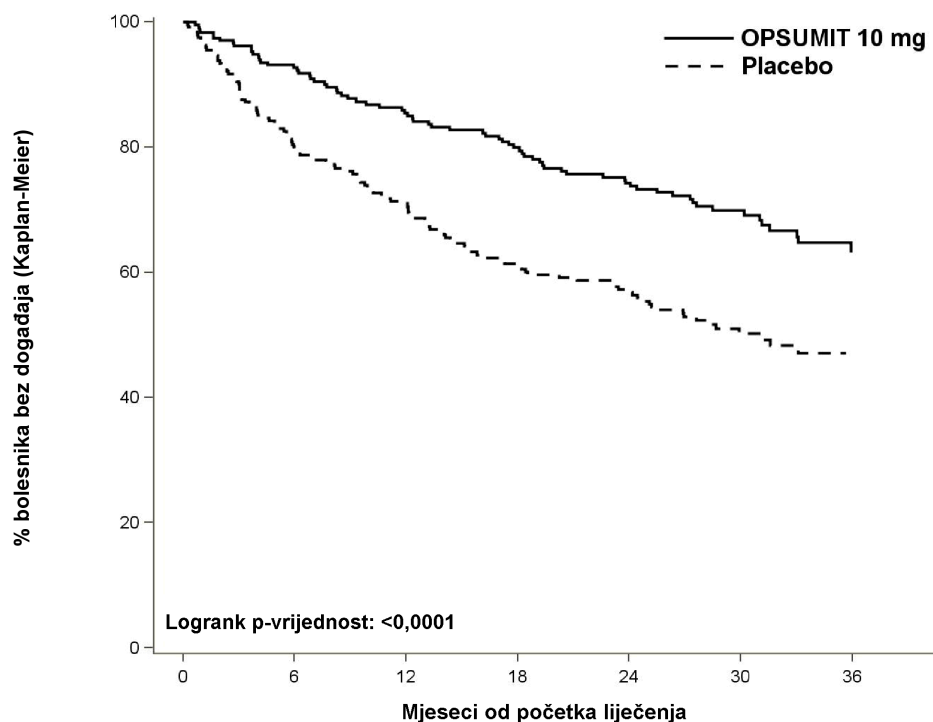
Idiopatski ili nasljedni PAH bio je najčešća etiologija u populaciji ispitivanja (57%), nakon čega je slijedio PAH zbog poremećaja vezivnog tkiva (31%), PAH povezan s korigiranom jednostavnom srčanom bolesti (8%) i PAH povezan s drugim etiologijama (lijekovi i toksini [3%] i HIV [1%]).

Mjere ishoda

Liječenje macitentanom 10 mg uzrokovalo je 45% smanjenje rizika (omjer hazarda [HR] 0,55; 97,5% CI: 0,39 do 0,76; log-rang $p < 0,0001$) kompozitne mjere ishoda morbiditeta/mortaliteta do kraja liječenja kad je provedena usporedba s placeboom [slika 1 i tablica 2]. Učinak liječenja utvrđen je ranije te je održan.

Djelotvornost macitentanom 10 mg kao primarna mjera ishoda bila je konzistentna širom podskupina po dobi, spolu, etničkom podrijetlu, zemljopisnoj regiji, etiologiji, monoterapiji ili kombinaciji s drugim PAH terapijama i prema funkcionalnoj klasi SZO (I/II i III/IV).

Slika 1 Kaplan-Meierove procjene prvog događaja morbiditeta-mortaliteta u ispitivanju SERAPHIN



Broj pod rizikom							
OPSUMIT 10 mg	242	208	187	171	155	91	41
Placebo	250	188	160	135	122	64	23

Tablica 2: Sažetak ishoda događaja

Mjere ishoda i statistika	Bolesnici s događajima		Usporedba terapija: macitentan 10 mg naspram placeba			
	Placebo (N = 250)	Macitentan 10 mg (N = 242)	Smanjenje apsolutnog rizika	Smanjenje relativnog rizika (97,5% CI)	HR ^a (97,5% CI)	Log-rang p-vrijednost
Događaj morbiditeta-mortaliteta ^b	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Smrt ^c n (%)	19 (7,6%)	14 (5,8%)	2%	36% (-42%; 71%)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Pogoršanje PAH-a n (%)	93 (37,2%)	59 (24,4%)	13%	49% (27%, 65%)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
Početak liječenja i.v./s.c. prostanoidom n (%)	6 (2,4%)	1 (0,4%)	2%			

^a = na temelju Coxova modela proporcionalnog hazarda

^b = % bolesnika s događajem u 36. mjesecu = 100 × (1 - KM procjena)

^c = svi uzroci smrti do kraja liječenja neovisno o prijašnjem pogoršanju

Broj smrti od svih uzroka do kraja ispitivanja u skupini koja je primala macitentan 10 mg bio je 35 naspram 44 u skupini koja je primala placebo (HR 0,77; 97,5% CI: 0,46 do 1,28).

Rizik od smrti povezane s PAH-om ili hospitalizacije zbog PAH-a do kraja liječenja smanjen je za 50% (HR 0,50; 97,5% CI: 0,34 do 0,75; log-rang $p < 0,0001$) u bolesnika koji su primali macitentan 10 mg (50 događaja) u usporedbi s placebom (84 događaja). U 36. mjesecu, 44,6% bolesnika liječenih placebom i 29,4% bolesnika na macitentanu 10 mg (smanjenje apsolutnog rizika = 15,2%) hospitalizirano je zbog PAH-a ili je umrlo od uzroka povezanih s PAH-om.

Simptomatske mjere ishoda

Funkcionalni kapacitet procijenjen je kao sekundarna mjera ishoda. Liječenje macitentanom 10 mg u 6. mjesecu rezultiralo je u placebom korigiranom srednjom vrijednosti porasta vrijednosti 6MWD od 22 metra (97,5% CI: 3 do 41; $p = 0,0078$). Procjena 6MWD po funkcionalnoj klasi rezultirala je placebom korigiranom srednjom vrijednosti porasta u odnosu na početnu vrijednost u 6. mjesecu za funkcionalne skupine SZO III/IV od 37 metara (97,5% CI: 5 do 69) te u funkcionalnoj skupini I/II od 12 metara (97,5% CI: -8 do 33). Porast u 6MWD postignut s macitentanom održan je tijekom trajanja ispitivanja.

Liječenje macitentanom 10 mg u 6. mjesecu uzrokovalo je 74% veću šansu za poboljšanje u funkcionalnoj klasi SZO u odnosu na placebo (omjer rizika 1,74; 97,5% CI: 1,10 do 2,74; $p = 0,0063$).

Macitentan 10 mg poboljšao je kvalitetu života prema procjeni upitnikom SF-36.

Hemodinamske mjere ishoda

Hemodinamski parametri procijenjeni su na podskupini bolesnika (placebo [N = 67] te na onima koji su primali macitentan 10 mg [N = 57]) nakon 6 mjeseci liječenja. Bolesnici liječeni macitentanom 10 mg postigli su medijan smanjenja od 36,5% (97,5% CI: 21,7 do 49,2%) plućne vaskularne rezistencije te porast od 0,58% L/min/m² (97,5% CI: 0,28 do 0,93 L/min/m²) kardijalnog indeksa u usporedbi s placebom.

Dugotrajni podaci o plućnoj arterijskoj hipertenziji

Tijekom dugotrajnog praćenja 242 bolesnika koji su bili liječeni s 10 mg macitentana u dvostruko slijepoj fazi ispitivanja SERAPHIN, od kojih su 182 bolesnika nastavila s macitentanom u otvorenom produžetku ispitivanja (SERAPHIN, otvorena faza) (dvostruko slijepa/otvorena kohorta), Kaplan-Meierove procjene preživljenja u 1., 2., 5., 7. i 9. godini bile su 95%, 89%, 73%, 63% odnosno 53%. Medijan vremena praćenja bio je 5,9 godina.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost u pedijatrijskoj populaciji uglavnom se temelji na ekstrapolaciji podataka temeljem razina izloženosti usporedivih s onima koje se postižu uz raspon djelotvornih doza u odraslih, s obzirom na sličnost bolesti u djece i odraslih, kao i na potpornim podacima o djelotvornosti i sigurnosti iz ispitivanja faze 3 TOMORROW, opisanog u nastavku.

Multicentrično, otvoreno, randomizirano ispitivanje faze 3 s jednom otvorenom skupinom u produžetku ispitivanja (TOMORROW) provedeno je radi procjene farmakokinetike, djelotvornosti i sigurnosti macitentana u pedijatrijskih bolesnika sa simptomatskim PAH-om.

Primarna mjera ishoda bila je karakterizacija farmakokinetike (vidjeti dio 5.2).

Ključna sekundarna objedinjena mjera ishoda bila je vrijeme do prve progresije bolesti koju je potvrdilo Povjerenstvo za kliničke događaje (engl. *Clinical Events Committee*, CEC) u razdoblju od randomizacije do posjeta na kraju osnovnog razdoblja ispitivanja, a koja se definirala kao smrt (svi uzroci) ili atrijska septostomija ili Pottsova anastomoza ili stavljanje na popis za transplantaciju pluća ili hospitalizacija zbog pogoršanja PAH-a ili kliničko pogoršanje PAH-a. Kliničko pogoršanje PAH-a definiralo se kao potreba za uvođenjem ili uvođenje nove terapije specifične za PAH ili intravenskih

diuretika ili kontinuirana primjena kisika I najmanje jedno od sljedećega: pogoršanje funkcionalne klase prema SZO-u ili pojava ili pogoršanje sinkope ili pojava ili pogoršanje najmanje 2 simptoma PAH-a ili pojava ili pogoršanje znakova zatajivanja desne strane srca koje ne odgovara na peroralne diuretike.

Druge sekundarne mjere ishoda uključivale su vrijeme do prve hospitalizacije zbog PAH-a koju je potvrdio CEC, vrijeme do smrti zbog PAH-a koju je potvrdio CEC, oboje u razdoblju od randomizacije do posjeta na kraju osnovnog razdoblja ispitivanja, vrijeme do smrti zbog bilo kojeg razloga od randomizacije do posjeta na kraju osnovnog razdoblja ispitivanja, promjenu funkcionalne klase prema SZO-u te podatke o vrijednosti N-terminalnog fragmenta prohormona moždanog natriuretskog peptida (engl. *N-terminal probrain natriuretic peptide*, NT-proBNP).

Pedijatrijska populacija (u dobi od ≥ 2 do manje od 18 godina)

Ukupno je 148 bolesnika u dobi od ≥ 2 do < 18 godina randomizirano u omjeru 1:1 za primanje macitentan ili standardnog liječenja. Standardno liječenje uključivalo je terapije koje nisu specifične za PAH i/ili najviše 2 lijeka specifična za PAH (uključujući drugi ERA) izuzevši macitentan i intravenske/supkutane prostanoida. Srednja vrijednost dobi bila je 9,8 godina (raspon: 2,1 – 17,9 godina), pri čemu je 35 (23,6%) bolesnika bilo u dobi od ≥ 2 do < 6 godina, 61 (41,2%) u dobi od ≥ 6 do < 12 godina, a njih 52 (35,1%) u dobi od ≥ 12 do < 18 godina. Većina bolesnika bila je bijele rase (51,4%) i ženskog spola (59,5%). Bolesnici su imali funkcionalnu klasu I (25,0%), II (56,1%) ili III (18,9%) prema kriterijima SZO-a.

Najčešća etiologija u ispitivanoj populaciji bio je idiopatski PAH (48,0%), a slijedili su PAH povezan s poslijeoperacijskom prirođenom srčanom bolešću (28,4%), PAH povezan s koincidentnom prirođenom srčanom bolešću (17,6%), nasljedni PAH (4,1%) i PAH povezan s bolešću vezivnog tkiva (2,0%). Koincidentna prirođena srčana bolest uključivala je samo tipično male koincidentne greške, kao što su pretrikuspidni ili posttrikuspidni šant, atrijski septalni defekt, ventrikularni septalni defekt ili otvoreni arterijski duktus, od kojih se nijedna ne smatra uzrokom prisutnog stupnja PAH-a.

Srednja vrijednost trajanja liječenja u randomiziranom ispitivanju iznosila je 183,4 tjedna u skupini liječenoj macitentanom te 130,6 tjedana u skupini koja je primala standardno liječenje.

U skupini liječenoj macitentanom opaženo je manje događaja ključne sekundarne mjere ishoda – progresije bolesti koju je potvrdio CEC – (21 događaj/73 bolesnika, 29%) nego u skupini koja je primala standardno liječenje (24 događaja/75 bolesnika, 32%), uz smanjenje apsolutnog rizika za 3%. Omjer hazarda iznosio je 0,828 (95% CI: 0,460; 1,492; 2-strana stratificirana p-vrijednost = 0,567). Na taj brojčani trend prema korisnom učinku uglavnom je utjecalo kliničko pogoršanje PAH-a.

Druge sekundarne analize djelotvornosti

Isti broj događaja prve potvrđene hospitalizacije zbog PAH-a opažen je u objema skupinama (11 uz macitentan naspram 11 uz standardno liječenje; prilagođeni HR = 0,912; 95% CI: 0,393; 2,118). Što se tiče vremena do smrti zbog PAH-a koju je potvrdio CEC i smrti zbog bilo kojeg uzroka, zabilježeno je ukupno 7 smrtnih slučajeva (od kojih je 6 bilo uzrokovano PAH-om prema potvrdi CEC-a) u skupini liječenoj macitentanom u odnosu na 6 smrtnih slučajeva (od kojih su 4 bila uzrokovana PAH-om prema potvrdi CEC-a) u skupini koja je primala standardno liječenje.

Prijavljen je brojčano veći udio bolesnika s PAH-om funkcionalne klase I ili II prema SZO-u u skupini liječenoj macitentanom u odnosu na skupinu koja je primala standardno liječenje u 12. tjednu (88,7% u skupini liječenoj macitentanom naspram 81,7% u skupini koja je primala standardno liječenje) i u 24. tjednu (90,0% u skupini liječenoj macitentanom naspram 82,5% u skupini koja je primala standardno liječenje).

Liječenje macitentanom pokazalo je tendenciju postotnog smanjenja početne vrijednosti NT-proBNP (pmol/L) u 12. tjednu u odnosu na skupinu koja je primala standardno liječenje (omjer geometrijskih srednjih vrijednosti: 0,72; 95% CI: 0,49 do 1,05), no rezultati nisu bili statistički

značajni (2-strana p-vrijednost = 0,086). Taj neznačajan trend bio je manje izražen u 24. tjednu (omjer geometrijskih srednjih vrijednosti: 0,97; 95% CI: 0,66 do 1,43; 2-strana p-vrijednost = 0,884).

Rezultati za djelotvornost u bolesnika u dobi od ≥ 2 do manje od 18 godina bili su slični onima u odraslih bolesnika.

Pedijatrijska populacija (u dobi od ≥ 1 mjeseca do manje od 2 godine)

Uključeno je dodatnih 11 bolesnika u dobi od ≥ 1 mjeseca do manje od 2 godine, koji su primali macitentan bez randomizacije: 9 bolesnika iz skupine koja je primala otvoreno liječenje u ispitivanju TOMORROW i 2 japanska bolesnika iz ispitivanja PAH3001. PAH3001 bilo je multicentrično, otvoreno, neusporedno ispitivanje faze 3 u japanskih pedijatrijskih bolesnika (u dobi od ≥ 3 mjeseca do manje od 15 godina) s PAH-om, provedeno radi procjene farmakokinetike i djelotvornosti macitentana.

Na početku ispitivanja, 6 bolesnika iz ispitivanja TOMORROW primalo je terapiju inhibitorom PDE5. Pri uključivanju u ispitivanje raspon dobi bolesnika iznosio je 1,2 – 1,9 godina. Bolesnici su imali PAH funkcionalne klase II (4 bolesnika) ili I (5 bolesnika) prema kriterijima SZO-a. Najčešća etiologija bio je PAH povezan s prirođenom srčanom bolešću (5 bolesnika), a zatim idiopatski PAH (4 bolesnika). Na početku se primjenjivala dnevna doza od 2,5 mg macitentana dok bolesnici nisu navršili 2 godine. Nakon medijana praćenja od 37,3 tjedna ni u jednog bolesnika nisu zabilježeni događaji progresije bolesti koju je potvrdio CEC, hospitalizacija zbog PAH-a koju je potvrdio CEC, smrt zbog PAH-a koju je potvrdio CEC ni događaji smrti zbog bilo kojeg uzroka. Vrijednost NT-proBNP snižena je za 42,9% (n = 6) u 12. tjednu, za 53,2% (n = 5) u 24. tjednu te za 26,1% (n = 6) u 36. tjednu.

Na početku ispitivanja, 1 japanski bolesnik iz ispitivanja PAH3001 primao je terapiju inhibitorom PDE5. Oba su japanska bolesnika bila muškog spola, a pri uključivanju su bila stara 21 mjesec odnosno 22 mjeseca. Oba su ispitanika imala PAH funkcionalne klase I i II prema Panama kriterijima, a vodeća etiologija bio je poslijeoperacijski PAH. U 24. tjednu opaženo je smanjenje početne vrijednosti NT-proBNP od -3,894 pmol/L odnosno -16,402 pmol/L.

U ovoj dobnoj skupini nije ustanovljena izloženost usporediva s onom u odraslih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika macitentana i njegovog aktivnog metabolita uglavnom je dokumentirana na zdravim odraslim ispitanicima. Izloženost macitentanu u odraslih bolesnika s PAH-om bila je približno 1,2 puta veća nego kod zdravih ispitanika. Izloženost aktivnom metabolitu, koji je približno 5 puta manje potentan od macitentana, u bolesnika bila je približno 1,3 puta veća nego kod zdravih ispitanika. Farmakokinetika macitentana u bolesnika s PAH-om nije bila pod utjecajem težine bolesti.

Nakon ponovljene primjene, farmakokinetika macitentana je proporcionalna dozi do i uključujući 30 mg.

Apsorpcija

Maksimalne plazmatske koncentracije macitentana postižu se otprilike 8 – 9 sati nakon primjene filmom obloženih tableta i tableta za oralnu suspenziju. Stoga se plazmatske koncentracije macitentana i njegovog aktivnog metabolita smanjuju polako s prividnim poluvijekom eliminacije od približno 16 odnosno 48 sati.

U zdravih odraslih ispitanika, izloženost macitentanu i njegovom aktivnom metabolitu nije izmijenjena u prisutnosti hrane i stoga se macitentan može uzimati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Macitentan i njegov aktivni metabolit aprocitentan u velikoj se mjeri vežu za proteine plazme (> 99%), prvenstveno na albumin i u manjoj mjeri na alfa-1 kiseli glikoprotein. Macitentan i njegov aktivni metabolit aprocitentan dobro se distribuiraju u tkiva kako je to naznačeno prividnim volumenom distribucije (V_{ss}/F) od približno 50 L za macitentan odnosno 40 L za aprocitentan.

Biotransformacija

Macitentan ima četiri primarna puta metaboličke razgradnje. Oksidativna depropilacija sulfamida daje farmakološki aktivni metabolit aprocitentan. Ova reakcija ovisi o sustavu citokroma P450, uglavnom CYP3A4 (približno 99%) s manjim doprinosima CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19. Aktivni metabolit cirkulira u humanoj plazmi i može doprinijeti farmakološkom učinku. Drugi metabolički putevi daju produkte bez farmakološke aktivnosti. Kod tih puteva najvažniju ulogu igra CYP2C9, uz manji doprinos CYP2C8, CYP2C19 i CYP3A4.

Eliminacija

Macitentan se izlučuje samo nakon opsežnog metabolizma. Glavni put izlučivanja je putem mokraće na što otpada otprilike 50% doze.

Usporedba filmom obloženih tableta i tableta za oralnu suspenziju

Bioekvivalentnost doze macitentana primijenjene u obliku filmom obložene tablete od 10 mg i 4 tablete za oralnu suspenziju od 2,5 mg utvrđena je u ispitivanju s 28 zdravih ispitanika.

Posebne populacije

Utjecaj spola ili etničkog podrijetla na farmakokinetiku macitentana i njegovog aktivnog metabolita nije klinički značajan.

Oštećenje funkcije bubrega

Izloženost macitentanu i njegovom aktivnom metabolitu povećana je za 1,3 odnosno 1,6 puta u odraslih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega. Ovaj porast nije se smatrao klinički značajnim (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Izloženost macitentanu bila je smanjena za 21%, 34% i 6% te za aktivni metabolit za 20%, 25% odnosno 25% u odraslih ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre. Ovo smanjenje nije se smatralo klinički značajnim (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Pedijatrijska populacija (u dobi od ≥ 1 mjeseca do manje od 18 godina)

Farmakokinetika macitentana i njegova aktivnog metabolita aprocitentana okarakterizirana je u 47 pedijatrijskih bolesnika u dobi od ≥ 2 godine i 11 bolesnika u dobi od ≥ 1 mjeseca do manje od 2 godine.

Režimi doziranja macitentana na temelju tjelesne težine doveli su do opaženih/simuliranih razina izloženosti u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do manje od 18 godina koje su bile usporedive s izloženosti u odraslih bolesnika s PAH-om i zdravih ispitanika koji su primali dozu od 10 mg jednom dnevno.

U dobnoj skupini od ≥ 1 mjeseca do manje od 2 godine nisu postignute razine izloženosti macitentanu usporedive s onima u odraslih bolesnika s PAH-om koji su primali dozu od 10 mg jednom dnevno (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U pasa je macitentan smanjio krvni tlak pri izloženosti sličnoj terapijskoj izloženosti u ljudi. Zadebljanje intime koronarnih arterija uočeno je pri 17 puta većoj izloženosti nego kod ljudi nakon 4 do 39 tjedana liječenja. Zbog osjetljivosti specifične za pojedine vrste i sigurnosne granice, smatra se da ovaj nalaz nije relevantan za ljude.

Povećana težina jetre i hepatocelularna hipertrofija uočene su u miševa, štakora i pasa nakon liječenja macitentanom. Ove su promjene bile uvelike reverzibilne i smatrane su bezopasnim prilagodbama jetre na povećane zahtjeve metabolizma.

Macitentan je inducirao minimalnu do blagu hiperplaziju sluznice i upalnu infiltraciju podsluznice nosne šupljine u ispitivanjima kancerogenosti na miševima u svim dozama. Nisu zabilježene nikakve promjene na nosnoj šupljini u tromjesečnom ispitivanju toksičnosti u miševa ili štakora i pasa.

Macitentan se nije pokazao genotoksičan u standardnoj bateriji *in vitro* i *in vivo* testova. Macitentan nije bio fototoksičan *in vivo* nakon pojedinačne doze pri izloženosti do 24 puta većoj od izloženosti u ljudi.

Dvogodišnja ispitivanja kancerogenosti u miševa i štakora, nisu otkrila kancerogeni potencijal pri izloženosti 18 puta većoj odnosno 116 puta većoj od izloženosti kod ljudi.

Dilatacija tubula testisa uočena je u ispitivanjima kronične toksičnosti kod mužjaka štakora i pasa sa sigurnosnom granicom od 11,6 odnosno 5,8. Dilatacija tubula bila je u potpunosti reverzibilna. Nakon 2 godine liječenja, atrofija tubula testisa uočena je u štakora pri 4 puta većoj izloženosti od one kod ljudi. Hipospermatogeneza je uočena u doživotnom ispitivanju kancerogenosti u štakora i ispitivanjima toksičnosti s ponovljenom dozom u pasa pri izloženostima koje pružaju sigurnosne granice od 9,7 u štakora i 23 u pasa. Sigurnosne granice za plodnost bile su 18 za mužjake i 44 za ženke štakora. Nisu uočene nikakve promjene na testisima u miševa nakon liječenja u trajanju do dvije godine.

Macitentan se pokazao teratogen u kunića i štakora pri svim ispitanim dozama. U obje vrste uočeni su kardiovaskularni poremećaji te nenormalna fuzija mandibularnog luka.

Primjena macitentana na ženkama štakora od kasnog graviditeta do laktacije pri izloženosti majke 5 puta većoj od izloženosti kod ljudi uzrokovala je smanjeno preživljavanje mladunčadi i oštećenje sposobnosti razmnožavanja podmlatka izloženog macitentanu tijekom kasne faze boravka u maternici i putem mlijeka tijekom perioda sisanja.

Liječenje mladih štakora od postnatalnog dana 4 do dana 114 uzrokovalo je smanjeno dobivanje na tjelesnoj težini, koje je imalo sekundarne učinke na razvoj (blaga odgoda spuštanja testisa, reverzibilna redukcija duljine dugih kostiju i produljeni ciklus estrusa). Kod izloženosti sedam puta većoj od izloženosti kod ljudi uočeni su blago povišen preimplantacijski i postimplantacijski gubitak, smanjen prosječan broj mladunčadi i smanjena težina testisa i epididimisa. Atofija tubula testisa i minimalni učinci na reproduktivne varijable kao i na morfologiju sperme uočeni su pri izloženosti 3,8 puta većoj od one kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E421)
izomalt (E953)
karmelozanatrij, umrežena (E468)
magnezijev stearat (E470b)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

30 x 1 tableta za oralnu suspenziju u Alu/Alu perforiranim blisterima s jediničnim dozama koji se sastoje od aluminijskog hladno oblikovanog filma s integriranim sredstvom za sušenje i pokrovom od protisne aluminijske folije.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Oralna suspenzija mora se pripremiti dodavanjem tablete(a) za oralnu suspenziju u malu količinu tekućine sobne temperature u žlici ili maloj čaši kako bi se dobio lijek u tekućem obliku. Nakon što se tableta potpuno rasprši, nastalu tekućinu treba dati bolesniku (vidjeti dio 4.2).

Ruke se moraju temeljito oprati i osušiti prije i nakon pripreme lijeka.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/893/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. prosinca 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23. kolovoza 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja mora osigurati u svakoj državi članici u kojoj je Opsumit stavljen u promet, da svi bolesnici za koje se predviđa da će uzimati Opsumit dobiju sljedeći edukacijski materijal:

- Karticu za bolesnika.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA za BLISTERE****1. NAZIV LIJEKA**

Opsumit 10 mg filmom obložene tablete
macitentan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg macitentana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži također laktozu i sojin lecitin (E322). Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

15 filmom obloženih tableta

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Opsumit 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA za BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Opsumit 2,5 mg tablete za oralnu suspenziju
macitentan

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži 2,5 mg macitentana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži također izomalt. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta za oralnu suspenziju

30 x 1 tableta za oralnu suspenziju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/893/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Opsumit 2,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Opsumit 10 mg tablete
macitentan

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Janssen-Cilag Int

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Opsumit 2,5 mg tablete za oralnu suspenziju
macitentan

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Janssen-Cilag Int

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Lot

5. DRUGO

Kartica za bolesnika

Stranica 1

Kartica za bolesnika

Ova kartica sadrži važne sigurnosne informacije koje trebate znati kada se liječite lijekom Opsumit. Uvijek nosite ovu karticu sa sobom i pokažite je svakom liječniku koji Vas liječi.

Opsumit
macitentan

HR

Stranica 2

Važno je da svom liječniku koji Vam je propisao lijek odmah prijavite trudnoću ili bilo koju nuspojavu koja se može javiti tijekom liječenja lijekom Opsumit.

Centar za liječenje: _____

Ime i prezime liječnika propisivača: _____

Telefonski broj liječnika propisivača: _____

Stranica 3

Trudnoća

Opsumit može štetno djelovati na razvoj fetusa. Stoga ne smijete uzimati Opsumit ako ste trudni i također ne smijete zatrudnjeti dok uzimate Opsumit. Štoviše, ako patite od plućne arterijske hipertenzije, pojava trudnoće može jako pogoršati simptome Vaše bolesti.

Kontracepcija

Za vrijeme liječenja lijekom Opsumit morate koristiti pouzdanu metodu kontracepcije. Pobrinite se da od svog liječnika dobijete odgovor na sva pitanja.

Stranica 4

Testiranju na trudnoću se morate podvrgnuti prije početka liječenja lijekom Opsumit te svakog mjeseca tijekom liječenja, čak i ako mislite da niste trudni.

Poput svih drugih lijekova ove skupine, Opsumit može imati utjecaj na jetru. Vaš liječnik će provesti krvne pretrage prije početka liječenja lijekom Opsumit i tijekom liječenja kako bi ispitao radi li Vam jetra ispravno.

Stranica 5

Znakovi da Vaša jetra ne radi normalno mogu uključivati:

- mučninu (nagon za povraćanjem)
- povraćanje
- vrućicu (visoku temperaturu)
- bol u trbuhu (abdomenu)
- žuticu (žutilo kože i bjeloočnica)
- tamno obojanu mokraću
- svrbež kože
- letargiju ili umor (neuobičajeni umor ili iscrpljenost)
- sindrom nalik gripi (bol u zglobovima i mišićima s vrućicom)

Stranica 6

Ukoliko primijetite bilo koji od ovih znakova, odmah obavijestite svog liječnika. Ako imate dodatnih pitanja o Vašem liječenju, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Opsumit 10 mg filmom obložene tablete macitentan

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Opsumit i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Opsumit
3. Kako uzimati Opsumit
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Opsumit
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Opsumit i za što se koristi

Opsumit sadrži djelatnu tvar macitentan koja pripada skupini lijekova zvanih „antagonisti receptora endotelina“.

Opsumit se koristi za dugoročno liječenje plućne arterijske hipertenzije (PAH):

- u odraslih osoba s bolešću funkcionalne klase II do III prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO)
- u djece mlađe od 18 godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg s bolešću funkcionalne klase II do III prema kriterijima SZO-a.

Može se koristiti samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje PAH-a. PAH je visoki krvni tlak u krvnim žilama koje prenose krv iz srca u pluća (plućne arterije). U osoba s PAH-om ove se arterije sužavaju tako da srce teže pumpa krv kroz njih. To uzrokuje umor, omaglicu i nedostatak zraka kod ljudi.

Opsumit širi plućne arterije što olakšava srcu pumpanje krvi kroz njih. To snižava krvni tlak, olakšava simptome te poboljšava tijek bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Opsumit

Nemojte uzimati Opsumit

- ako ste alergični na macitentan, soju ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste trudni, ako planirate zatrudnjeti ili ako biste mogli zatrudnjeti jer ne koristite pouzdanu metodu kontrole začeca (kontracepcija). Pogledajte dio „Trudnoća i dojenje“.
- ako dojite. Pogledajte dio „Trudnoća i dojenje“.
- ako bolujete od bolesti jetre ili ako su Vam razine jetrenih enzima u krvi vrlo visoke. Razgovarajte sa svojim liječnikom, koji će odlučiti je li taj lijek prikladan za Vas.

Ako se išta od navedenog odnosi na Vas, molimo obavijestite svog liječnika.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Opsumit.

Trebat ćete krvne pretrage, kako to navodi Vaš liječnik:

Vaš liječnik će provesti krvne pretrage prije početka liječenja lijekom Opsumit i tijekom liječenja kako bi ispitao:

- imate li anemiju (smanjeni broj crvenih krvnih stanica)
- radi li Vam jetra ispravno

Ako imate anemiju (smanjeni broj crvenih krvnih stanica), možete imati sljedeće znakove:

- omaglica
- umor/malaksalost/slabost
- ubrzan puls, osjećaj lupanja srca
- bljedilo kože

Ako primijetite bilo koji od navedenih znakova, **obavijestite svog liječnika.**

Znakovi da Vaša jetra ne radi normalno mogu uključivati:

- mučninu
- povraćanje
- vrućicu
- bol u trbuhu (abdomenu)
- žutilo kože i bjeloočnica (žuticu)
- tamno obojanu mokraću
- svrbež kože
- neuobičajeni umor ili iscrpljenost (letargiju ili umor)
- sindrom nalik gripi (bol u zglobovima i mišićima s vrućicom)

Ukoliko primijetite ijedan od ovih znakova, **odmah obavijestite svog liječnika.**

Ako imate problema s bubrezima, obavijestite svog liječnika prije primjene lijeka Opsumit. Macitentan može dovesti do sniženja krvnog tlaka i smanjenja hemoglobina u bolesnika s bubrežnim problemima.

U bolesnika sa venookluzivnom bolešću pluća (začepljenje plućnih vena), primjena lijekova za liječenje PAH-a, uključujući Opsumit, može izazvati plućni edem. Ako kod uzimanja lijeka Opsumit imate znakove plućnog edema, poput iznenadnog, značajno pojačanog nedostatka zraka i smanjenog unosa kisika, **odmah obavijestite svog liječnika.** Vaš liječnik može obaviti dodatne pretrage i odrediti koji je režim liječenja najprikladniji za Vas.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 2 godine jer djelotvornost i sigurnost nisu utvrđene.

Drugi lijekovi i Opsumit

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Opsumit može utjecati na druge lijekove.

Učinci lijeka Opsumit ili drugih lijekova mogu se promijeniti ako uzimate lijek Opsumit zajedno s drugim lijekovima uključujući one navedene u nastavku. Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- rifampicin, klaritromicin, telitromicin, ciprofloksacin, eritromicin (antibiotici za liječenje infekcija),
- fenitoin (liječnik za liječenje epileptičkih napadaja),

- karbamazepin (za liječenje depresije i epilepsije),
- gospina trava (biljni pripravak koji se koristi za liječenje depresije),
- ritonavir, sakvinavir (koriste se za liječenje HIV infekcije),
- nefazodon (koristi se za liječenje depresije),
- ketokonazol (osim šampona), flukonazol, itakonazol, mikonazol, vorikonazol (lijekovi protiv gljivičnih infekcija)
- amiodaron (za kontrolu srčanog ritma)
- ciklosporin (koristi se za sprječavanje odbacivanja organa nakon presađivanja)
- diltiazem, verapamil (za liječene visokog krvnog tlaka ili određenih srčanih problema)

Opsumit s hranom

Ako uzimate piperin kao dodatak prehrani, to može promijeniti način na koji tijelo odgovara na neke lijekove, uključujući Opsumit. U tom slučaju obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Opsumit može naškoditi nerođenoj djeci začetoj prije, tijekom ili neposredno nakon liječenja.

- Ako postoji mogućnost da zatrudnite, koristite pouzdanu metodu kontrole začeca (kontracepcije) dok uzimate lijek Opsumit. Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome.
- Nemojte uzimati Opsumit ako ste trudni ili planirate zatrudnjeti.
- Ako zatrudnite ili mislite da biste mogli zatrudnjeti dok uzimate Opsumit, ili kratko nakon prekida uzimanja lijeka Opsumit (do 1 mjeseca), odmah potražite svog liječnika.

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, Vaš liječnik će od Vas tražiti da obavite testiranje na trudnoću prije početka uzimanja lijeka Opsumit te redovito (jednom mjesečno) sve dok uzimate Opsumit.

Nije poznato prelazi li Opsumit u majčino mlijeko. Nemojte dojit dok uzimate Opsumit. Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome.

Plodnost

Ako ste muškarac i uzimate Opsumit, postoji mogućnost da će Vam ovaj lijek smanjiti broj spermija. Razgovarajte sa svojim liječnikom ako imate bilo kakvih pitanja ili ste zabrinuti u vezi navedenoga.

Upravljanje vozilima i strojevima

Opsumit može uzrokovati nuspojave poput glavobolje i sniženog krvnog tlaka (navedene u dijelu 4.), a simptomi Vašeg stanja Vas također mogu učiniti manje sposobnima za upravljanje vozilima ili rad sa strojevima.

Opsumit sadrži laktozu, sojin lecitin i natrij

Opsumit sadrži šećer zvan laktoza. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Opsumit sadrži lecitin dobiven od soje. Ako ste alergični na soju, nemojte uzimati ovaj lijek (pogledajte dio 2. „Nemojte uzimati Opsumit“).

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Opsumit

Opsumit smije propisati samo liječnik s iskustvom u liječenju plućne arterijske hipertenzije.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Odrasli i djeca mlađa od 18 godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg

Preporučena doza lijeka Opsumit je jedna tableta od 10 mg, jednom dnevno. Progutajte tabletu cijelu, s čašom vode, nemojte žvakati ili lomiti tabletu. Opsumit možete uzeti s hranom ili bez nje. Najbolje je uzeti tabletu u isto vrijeme svaki dan.

Za djecu tjelesne težine manje od 40 kg Opsumit je dostupan u obliku tableta za oralnu suspenziju od 2,5 mg. Liječnik će Vam dati upute o Vašoj dozi.

Ako uzmete više lijeka Opsumit nego što ste trebali

Ako ste uzeli više tableta nego što ste trebali, možete osjetiti glavobolju, mučninu ili povraćanje. Obratite se liječniku za savjet.

Ako ste zaboravili uzeti Opsumit

Ako ste zaboravili uzeti Opsumit, uzmite dozu čim se sjetite, a potom nastavite uzimati svoje tablete u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako prestanete uzimati Opsumit

Opsumit je terapija koju trebate nastaviti uzimati kako biste kontrolirali svoj PAH. Nemojte prestati uzimati Opsumit osim ako se niste o tome dogovorili sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Manje česte ozbiljne nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba)

- alergijske reakcije (oticanje oko očiju, lica, usana, jezika ili grla, svrbež i/ili osip)

Ako primijetite bilo koji od navedenih znakova, odmah obavijestite svog liječnika.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba)

- anemija (nizak broj crvenih krvnih stanica) ili sniženi hemoglobin
- glavobolja
- bronhitis (upala dišnih putova)
- nazofaringitis (upala grla i nosa)
- edem (oticanje), naročito gležnjeva i stopala

Česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba)

- faringitis (upala grla)
- influenza (gripa)
- infekcija mokraćnog sustava (infekcija mokraćnog mjehura)
- hipotenzija (niski krvni tlak)
- kongestija nosa (začepljen nos)
- povišene vrijednosti jetrenih pretraga
- leukopenija (snižene vrijednosti leukocita)
- trombocitopenija (snižene vrijednosti trombocita)
- navale crvenila (crvenilo kože)
- pojačano krvarenje iz maternice

Nuspojave u djece i adolescenata

Navedene nuspojave mogu se javiti i u djece. Dodatne nuspojave vrlo često opažene kod djece uključuju infekciju gornjih dišnih putova (infekciju nosa, sinusa ili grla) i gastroenteritis (upalu želuca i crijeva). Rinitis (svrbež nosa, curenje iz nosa ili začepljen nos) je često opažen kod djece.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Opsumit

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Opsumit se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, boci i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Opsumit sadrži

- Djelatna tvar je macitentan. Jedna tableta sadrži 10 mg macitentana.
- Drugi sastojci su laktoza hidrat (pogledajte dio 2. „Opsumit sadrži laktozu, sojin lecitin i natrij“), mikrokristalična celuloza (E460i), povidon, natrijev škroboglikolat, vrsta A (pogledajte dio 2. „Opsumit sadrži laktozu, sojin lecitin i natrij“), magnezijev stearat (E470b), polisorbit 80 (E433), poli(vinilni alkohol) (E1203), titanijev dioksid (E171), talk (E553b), sojin lecitin (E322) (pogledajte dio 2. „Opsumit sadrži laktozu, sojin lecitin i natrij“) i ksantanska guma (E415).

Kako Opsumit izgleda i sadržaj pakiranja

Opsumit 10 mg filmom obložene tablete su bijele do gotovo bijele, bikonveksne, okrugle tablete s utisnutim „10“ na obje strane.

Opsumit se isporučuje kao filmom obložena tableta od 10 mg u blister pakiranjima od 15 ili 30 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Opsumit 2,5 mg tablete za oralnu suspenziju macitentan

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke. Ova je uputa pisana za bolesnika (zamjenica „Vi“ i njezine izvedenice) i za roditelja ili njegovatelja koji će ovaj lijek davati djetetu.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Opsumit i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati ili davati Opsumit
3. Kako uzimati ili davati Opsumit
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Opsumit
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Opsumit i za što se koristi

Opsumit sadrži djelatnu tvar macitentan koja pripada skupini lijekova zvanih „antagonisti receptora endotelina“.

Opsumit se koristi za dugoročno liječenje plućne arterijske hipertenzije (PAH) u djece u dobi od 2 do manje od 18 godina s bolešću funkcionalne klase II do III prema kriterijima SZO-a.

Može se koristiti samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje PAH-a. PAH je visoki krvni tlak u krvnim žilama koje prenose krv iz srca u pluća (plućne arterije). U osoba s PAH-om ove se arterije sužavaju tako da srce teže pumpa krv kroz njih. To uzrokuje umor, omaglicu i nedostatak zraka kod ljudi.

Opsumit širi plućne arterije što olakšava srcu pumpanje krvi kroz njih. To snižava krvni tlak, olakšava simptome te poboljšava tijek bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati ili davati Opsumit

Nemojte uzimati ili davati Opsumit

- ako ste alergični na macitentan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste trudni, ako planirate zatrudnjeti ili ako biste mogli zatrudnjeti jer ne koristite pouzdanu metodu kontrole začeca (kontracepcija). Pogledajte dio „Trudnoća i dojenje“.
- ako dojite. Pogledajte dio „Trudnoća i dojenje“.
- ako bolujete od bolesti jetre ili ako su Vam razine jetrenih enzima u krvi vrlo visoke. Razgovarajte sa svojim liječnikom, koji će odlučiti je li taj lijek prikladan za Vas.

Ako se išta od navedenog odnosi na Vas, molimo obavijestite svog liječnika.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ili date Opsumit.

Trebat ćete krvne pretrage, kako to navodi Vaš liječnik:

Vaš će Vam liječnik izvaditi krv prije i tijekom liječenja lijekom Opsumit kako bi ispitao:

- imate li anemiju (smanjeni broj crvenih krvnih stanica)
- radi li Vam jetra ispravno

Ako imate anemiju (smanjeni broj crvenih krvnih stanica), možete imati sljedeće znakove:

- omaglica
- umor/malaksalost/slabost
- ubrzan puls, osjećaj lupanja srca
- bljedilo kože

Ako primijetite bilo koji od navedenih znakova, **obavijestite svog liječnika.**

Znakovi da Vaša jetra ne radi normalno mogu uključivati:

- mučninu
- povraćanje
- vrućicu
- bol u trbuhu (abdomenu)
- žutilo kože i bjeloočnica (žuticu)
- tamno obojanu mokraću
- svrbež kože
- neuobičajeni umor ili iscrpljenost (letargiju ili umor)
- sindrom nalik gripi (bol u zglobovima i mišićima s vrućicom)

Ukoliko primijetite ijedan od ovih znakova, **odmah obavijestite svog liječnika.**

Ako imate problema s bubrezima, obavijestite svog liječnika prije primjene lijeka Opsumit. Macitentan može dovesti do sniženja krvnog tlaka i smanjenja hemoglobina u bolesnika s bubrežnim problemima.

U bolesnika sa venookluzivnom bolešću pluća (začepljenje plućnih vena), primjena lijekova za liječenje PAH-a, uključujući Opsumit, može izazvati plućni edem. Ako kod uzimanja lijeka Opsumit imate znakove plućnog edema, poput iznenadnog, značajno pojačanog nedostatka zraka i smanjenog unosa kisika, **odmah obavijestite svog liječnika.** Vaš liječnik može obaviti dodatne pretrage i odrediti koji je režim liječenja najprikladniji za Vas.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 2 godine jer djelotvornost i sigurnost nisu utvrđene.

Drugi lijekovi i Opsumit

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Opsumit može utjecati na druge lijekove.

Učinci lijeka Opsumit ili drugih lijekova mogu se promijeniti ako uzimate ili dajete lijek Opsumit zajedno s drugim lijekovima uključujući one navedene u nastavku. Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- rifampicin, klaritromicin, telitromicin, ciprofloksacin, eritromicin (antibiotici za liječenje infekcija),
- fenitoin (liječnik za liječenje epileptičkih napadaja),
- karbamazepin (za liječenje depresije i epilepsije),

- gospina trava (biljni pripravak koji se koristi za liječenje depresije),
- ritonavir, sakvinavir (koriste se za liječenje HIV infekcije),
- nefazodon (koristi se za liječenje depresije),
- ketokonazol (osim šampona), flukonazol, itrakonazol, mikonazol, vorikonazol (lijekovi protiv gljivičnih infekcija)
- amiodaron (za kontrolu srčanog ritma)
- ciklosporin (koristi se za sprječavanje odbacivanja organa nakon presađivanja)
- diltiazem, verapamil (za liječene visokog krvnog tlaka ili određenih srčanih problema)

Opsumit s hranom

Ako uzimate piperin kao dodatak prehrani, to može promijeniti način na koji tijelo odgovara na neke lijekove, uključujući Opsumit. U tom slučaju obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Opsumit može naškoditi nerođenoj djeci začetoj prije, tijekom ili neposredno nakon liječenja.

- Ako postoji mogućnost da zatrudnite, koristite pouzdanu metodu kontrole začeca (kontracepcije) dok uzimate lijek Opsumit. Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome.
- Nemojte uzimati Opsumit ako ste trudni ili planirate zatrudnjeti.
- Ako zatrudnite ili mislite da biste mogli zatrudnjeti dok uzimate Opsumit, ili kratko nakon prekida uzimanja lijeka Opsumit (do 1 mjeseca), odmah potražite svog liječnika.

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, Vaš liječnik će od Vas tražiti da obavite testiranje na trudnoću prije početka uzimanja lijeka Opsumit te redovito (jednom mjesečno) sve dok uzimate Opsumit.

Nije poznato prelazi li Opsumit u majčino mlijeko. Nemojte dojit dok uzimate Opsumit. Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome.

Plodnost

Ako ste muškarac i uzimate Opsumit, postoji mogućnost da će Vam ovaj lijek smanjiti broj spermija. Razgovarajte sa svojim liječnikom ako imate bilo kakvih pitanja ili ste zabrinuti u vezi navedenoga.

Upravljanje vozilima i strojevima

Opsumit može uzrokovati nuspojave poput glavobolje i sniženog krvnog tlaka (navedene u dijelu 4.), a simptomi Vašeg stanja Vas također mogu učiniti manje sposobnima za vožnju bicikla, upravljanje vozilima ili rad sa strojevima.

Opsumit sadrži izomalt i natrij

Opsumit sadrži zamjenu za šećer pod nazivom izomalt. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati ili davati Opsumit

Opsumit smije propisati samo liječnik s iskustvom u liječenju plućne arterijske hipertenzije.

Uvijek uzmite ili dajte ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza

Liječnik će odrediti broj Opsumit tableta na temelju tjelesne težine djeteta.

Kako uzimati ili davati ovaj lijek

- Opsumit tablete za oralnu suspenziju treba uzimati ili davati jednom dnevno.
- Treba ih uzimati ili davati svaki dan približno u isto vrijeme.
- Mogu se uzimati ili davati s hranom ili bez hrane.

Uzmite ili dajte Opsumit tablete za oralnu suspenziju isključivo u obliku oralne suspenzije

Prije nego što se daju bolesniku, Opsumit tablete za oralnu suspenziju moraju se dispergirati (raspršiti) u tekućini kako bi nastala oralna suspenzija. Oralna suspenzija može se pripremiti u žlici ili maloj čaši. Trebate se pobrinuti da bolesnik proguta cijelu dozu. Ruke se moraju temeljito oprati i osušiti prije i nakon pripreme lijeka.

Kako pripremiti i uzeti ili dati oralnu suspenziju koristeći žlicu

1. Pripremite oralnu suspenziju dodavanjem propisanog broja tableta za oralnu suspenziju u žlicu pitke vode sobne temperature.
2. Lagano miješajte tekućinu vrhom noža 1 do 3 minute. Nastalu bijelu, mutnu tekućinu možete odmah dati djetetu ili je možete dodatno pomiješati s malom količinom pirea od jabuke ili jogurta radi lakše primjene.
3. Dodajte u žlicu još malo vode, pirea od jabuke ili jogurta i dajte djetetu da proguta kako biste bili sigurni da je uzelo sav lijek.
4. Ako se lijek ne primijeni odmah, bacite ga i pripremite novu dozu.

Umjesto u pitkoj vodi, oralna suspenzija može se pripremiti i u soku od naranče, soku od jabuke ili obranom mlijeku.

Kako pripremiti i uzeti ili dati oralnu suspenziju koristeći malu čašu

1. Pripremite oralnu suspenziju dodavanjem propisanog broja tableta za oralnu suspenziju u malu čašu koja sadrži mali volumen (najviše 100 ml) pitke vode sobne temperature.
2. Lagano miješajte žlicom 1 do 2 minute. Neka dijete odmah popije nastalu bijelu, mutnu tekućinu.
3. Dodajte još malo vode u malu čašu i promiješajte istom žlicom. Neka dijete popije cjelokupan sadržaj čaše kako biste bili sigurni da je uzelo sav lijek.
4. Ako se lijek ne primijeni odmah, bacite ga i pripremite novu dozu.

Posebne informacije za njegovatelje

Njegovateljima se savjetuje da izbjegavaju kontakt sa suspenzijom Opsumit tableta za oralnu suspenziju. Temeljito operite ruke prije i nakon pripreme suspenzije.

Ako uzmete ili date više lijeka Opsumit nego što ste trebali

Ako ste uzeli ili dali više tableta nego što ste trebali, možete osjetiti glavobolju, mučninu ili povraćanje. Obratite se liječniku za savjet.

Ako ste zaboravili uzeti ili dati Opsumit

Ako ste zaboravili uzeti ili dati Opsumit, uzmite ili dajte dozu čim se sjetite, a potom nastavite uzimati ili davati tablete u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti ili dati dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljene tablete.

Ako prestanete uzimati ili davati Opsumit

Opsumit je terapija koju trebate nastaviti uzimati kako biste kontrolirali svoj PAH. Nemojte prestati uzimati ili davati Opsumit osim ako se niste o tome dogovorili sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Manje česte ozbiljne nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 100 osoba)

- alergijske reakcije (oticanje oko očiju, lica, usana, jezika ili grla, svrbež i/ili osip)

Ako primijetite bilo koji od navedenih znakova, odmah obavijestite svog liječnika.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba)

- anemija (nizak broj crvenih krvnih stanica) ili sniženi hemoglobin
- glavobolja
- bronhitis (upala dišnih putova)
- nazofaringitis (upala grla i nosa)
- edem (oticanje), naročito gležnjeva i stopala

Česte nuspojave (mogu se javiti kod do 1 na 10 osoba)

- faringitis (upala grla)
- influenza (gripa)
- infekcija mokraćnog sustava (infekcija mokraćnog mjehura)
- hipotenzija (niski krvni tlak)
- kongestija nosa (začepljen nos)
- povišene vrijednosti jetrenih pretraga
- leukopenija (snižene vrijednosti leukocita)
- trombocitopenija (snižene vrijednosti trombocita)
- navale crvenila (crvenilo kože)
- pojačano krvarenje iz maternice

Nuspojave u djece i adolescenata

Navedene nuspojave mogu se javiti i u djece. Dodatne nuspojave vrlo često opažene kod djece uključuju infekciju gornjih dišnih putova (infekciju nosa, sinusa ili grla) i gastroenteritis (upalu želuca i crijeva). Rinitis (svrbež nosa, curenje iz nosa ili začepljen nos) je često opažen kod djece.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati Opsumit**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Opsumit se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Opsumit sadrži

- Djelatna tvar je macitentan. Jedna tableta za oralnu suspenziju sadrži 2,5 mg macitentana.
- Drugi sastojci su manitol (E421), izomalt (E953), umrežena karmelozanatrij (E468) i magnezijev stearat (E470b) (pogledajte dio 2. „Opsumit sadrži izomalt i natrij“).

Kako Opsumit izgleda i sadržaj pakiranja

Opsumit 2,5 mg tablete za oralnu suspenziju su bijele do gotovo bijele, okrugle tablete s utisnutim „2.5” na jednoj strani i „Mn” na drugoj strani.

Opsumit se isporučuje kao tablete za oralnu suspenziju od 2,5 mg u perforiranim blisterima djeljivima na jedinične doze (aluminij/aluminij) koji sadrže 30 x 1 tabletu za oralnu suspenziju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.