I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Opsumit 10 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg macitentánt tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok:

Körülbelül 37 mg laktózt (monohidrát formájában) és körülbelül 0,06 mg szójalecitint (E322) tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

5,5 mm-es, kerek, mindkét oldalán domború, fehér-törtfehér színű filmtabletták, mindkét oldalukon „10” mélynyomattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Felnőttek

Az Opsumit – monoterápiában vagy kombinálva – a WHO funkcionális beosztása szerinti II. és III. stádiumba sorolt pulmonális artériás hipertóniában (PAH) szenvedő felnőtt betegek hosszú távú kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Opsumit – monoterápiában vagy kombinálva – a WHO funkcionális beosztása szerinti II. és III. stádiumba sorolt pulmonális artériás hipertóniában (PAH) szenvedő, 18 évesnél fiatalabb, legalább 40 kg testtömegű gyermekgyógyászati betegek hosszú távú kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést kizárólag a PAH kezelésében jártas orvos kezdheti el és monitorozhatja.

Adagolás

Felnőtt és 18 évesnél fiatalabb, legalább 40 kg testtömegű gyermekgyógyászati betegek
A készítmény ajánlott dózisa naponta egyszer 10 mg. Az Opsumit-ot minden nap körülbelül ugyanabban az időben kell bevenni.

Ha a beteg elmulaszt egy Opsumit dózist bevenni, akkor a betegnek azt kell mondani, hogy azt a lehető leghamarabb vegye be, majd a következő dózist az előírt adagolásnak megfelelő időpontban vegye be. A beteget tájékoztatni kell, hogy ne vegyen be egyszerre két dózist, ha egy kimaradt.

A 10 mg-os filmtabletta alkalmazása kizárólag a legalább 40 kg testtömegű gyermekgyógyászati betegeknél javasolt. A kevesebb mint 40 kg testtömegű gyermekgyógyászati betegek számára egy

kisebb hatáserősségű, 2,5 mg-os diszpergálódó tabletta áll rendelkezésre. Kérjük, olvassa el az Opsumit diszpergálódó tabletta alkalmazási előírását.

Különleges betegcsoportok

Idősek
65 évesnél idősebb betegeknél nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás
Farmakokinetikai adatok alapján enyhe, közepesen súlyos és súlyos fokú májkárosodás esetén a dózis megváltoztatása nem szükséges (lásd 4.4 és 5.2 pontok). Azonban közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő PAH betegek esetében nincs klinikai tapasztalat a macitentán alkalmazását illetően. Tilos elkezdeni az Opsumit szedését súlyos májkárosodásban szenvedő, valamint klinikailag szignifikáns mértékben megemelkedett májtranszamináz-szinttel (a normálérték felső határának több mint 3-szorosa (> 3 × ULN); lásd 4.3 és 4.4 pont) rendelkező betegeknek.

Vesekárosodás
Farmakokinetikai adatok alapján vesekárosodás esetén a dózis megváltoztatása nem szükséges. Súlyos vesekárosodásban szenvedő PAH betegek esetében nincs klinikai tapasztalat a macitentán alkalmazását illetően. Az Opsumit alkalmazása nem ajánlott dialíziskezelés alatt álló betegek esetében (lásd 4.4 és 5.2 pontok).

Gyermekek és serdülők
A macitentán adagolását és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

Az alkalmazás módja

A filmtabletta nem törhető, és egészben, vízzel kell lenyelni. Étellel vagy anélkül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával, a szójával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Terhesség (lásd 4.6 pont).
- Fogamzóképes nők, akik nem alkalmaznak megbízható fogamzásgátlást (lásd 4.4 és 4.6 pont).
- Szoptatás (lásd 4.6 pont).
- Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek (cirrhosisszal vagy cirrhosis nélkül) (lásd 4.2 pont).
- Ha a máj transzaminázok (glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) és/vagy a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GPT) kiindulási szintje > 3 × ULN (lásd 4.2 és 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A macitentán-kezelés előny-kockázat arányát a WHO funkcionális beosztása szerinti I. stádiumba sorolt pulmonális artériás hipertóniában szenvedő betegek esetében még nem állapították meg.

Májfunkció

A máj transzaminázok (GOT, GPT) emelkedett szintjét a PAH és endothelin receptor antagonisták (ERA) hatásának tulajdonították. Súlyos májkárosodás vagy emelkedett transzamináz-szintek esetén (> 3 × ULN) (lásd 4.2 és 4.3 pont) nem szabad elkezdeni az Opsumit-kezelést, valamint közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél sem javasolt. Az Opsumit-kezelés megkezdése előtt májenzimvizsgálatot kell végezni.

A betegeket monitorozni kell a májkárosodás jeleinek észlelése érdekében, illetve havonta ajánlott a GPT- és GOT-szint ellenőrzése. A transzamináz-szint hosszan tartó, megmagyarázhatatlan, klinikailag

jelentős emelkedése esetén, vagy ha az emelkedést a bilirubinszint emelkedése (> 2 × ULN) kíséri, illetve ha májkárosodás klinikai tünetei jelentkeznek (pl. sárgaság), az Opsumit-kezelést fel kell függeszteni.

A májenzimszintek normál tartományba való visszatérése esetén az Opsumit-kezelés újraindítása megfontolható azoknál a betegeknél, akiknél nem voltak tapasztalhatók májkárosodás klinikai tünetei. Hepatológiai szakvélemény kérése ajánlott.

Hemoglobinkoncentráció

A hemoglobinkoncentrációk csökkenését kapcsolatba hozták az endotelinreceptor-antagonistákkal (ERA-k), köztük a macitentánnal is (lásd 4.8 pont). Placebokontrollos vizsgálatokban a macitentánnal összefüggő hemoglobinkoncentráció-csökkenés nem volt progresszív, a kezelés első 4-12 hete után stabilizálódott és stabil maradt a tartós kezelés ideje alatt. A macitentán és más ERA-k esetében vértranszfúziót indokló anémiás esetekről számoltak be. Súlyos anémiában szenvedő betegek esetében nem ajánlott az Opsumit-kezelés megkezdése. Ajánlott hemoglobinkoncentráció-mérést végezni az Opsumit-kezelés megkezdése előtt, illetve a kezelés ideje alatt, amikor az klinikailag indokolt.

Pulmonális venookkluzív betegség

Értágító szerek (főként prosztaciklinek) pulmonális venookklúzív betegségben szenvedő betegeknél történő alkalmazása esetén tüdőödéma előfordulását jelentették. Ezért, amennyiben pulmonális artériás hipertóniában szenvedő betegeknél macitentán szedése közben tüdőödémára utaló jeleket észlelnek, számolni kell a pulmonális venookkluzív betegség lehetőségével.

Alkalmazás fogamzóképes nők számára

A fogamzóképes nők Opsumit-kezelésének elkezdése előtt ellenőrizni kell, hogy nem áll-e fenn terhesség, szakszerű útmutatást kell adni a fogamzásgátló módszerekről, és megbízható fogamzásgátlást kell alkalmazni (lásd 4.3 és 4.6 pont). Az Opsumit-kezelés befejeztét követően egy hónapig nem szabad teherbe esni. Az Opsumit-kezelés ideje alatt ajánlott havonta egyszer terhességi tesztet végezni, a terhesség korai felismerése érdekében.

Erős CYP3A4-induktorokkal történő egyidejű alkalmazás

Erős CYP3A4-induktorok jelenlétében csökkenhet a macitentán hatásossága. A macitentán erős CYP3A4-induktorokkal (pl. rifampicin, közönséges orbáncfű, karbamazepin és fenitoin) való kombinált alkalmazása kerülendő (lásd 4.5 pont).

Erős CYP3A4-inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazás

A macitentán erős CYP3A4-inhibitorokkal (pl. itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon, ritonavir és szakvinavir) történő együttes adásakor megfelelő körültekintéssel kell eljárni (lásd 4.5 pont).

Egyidejű alkalmazás közepesen erős, kettős vagy kombinált CYP3A4- és CYP2C9-inhibitorokkal

Elővigyázatosság szükséges, amikor a macitentánt közepesen erős, kettős CYP3A4- és CYP2C9-inhibitorokkal (például flukonazollal és amiodaronnal) alkalmazzák egyidejűleg (lásd 4.5 pont).

Akkor is elővigyázatosság szükséges, amikor a macitentánt egy közepesen erős CYP3A4-inhibitorral (például ciprofloxacinnal, ciklosporinnal, diltiazemmel, eritromicinnel, verapamillal), valamint egy közepesen erős CYP2C9-inhibitorral (például mikonazollal, piperinnel) adják együtt (lásd 4.5 pont).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nagyobb a hypotonia és az anémia előfordulásának kockázata macitentán-kezelés alatt. Következésképpen fontolóra kell venni a vérnyomás és a hemoglobinszint monitorozását. A súlyos vesekárosodásban szenvedő PAH-os betegek esetében nincs klinikai tapasztalat a macitentán alkalmazását illetően. Ezen populáció kezelésekor elővigyázatossággal kell eljárni. Nincs tapasztalat a macitentán alkalmazását illetően azoknál a betegeknél, akik dialíziskezelés alatt állnak, ezért ennél a populációnál nem ajánlott az Opsumit alkalmazása (lásd 4.2 és 5.2 pontok).

Ismert hatású segédanyagok

Az Opsumit laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban szenvedő betegek nem szedhetik ezt a gyógyszert.

Az Opsumit tabletták szójalecitint tartalmaznak. Amennyiben a beteg túlérzékeny a szójára, az Opsumit nem alkalmazható (lásd 4.3 pont).

Egyéb segédanyagok

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

In vitro vizsgálatok

A citokróm P450 CYP3A4 a fő enzim, mely részt vesz a macitentán metabolizmusában, valamint aktív metabolitjának képződésében, a CYP2C8-, CYP2C9- és CYP2C19-enzimek csekély mértékű közreműködése mellett (lásd 5.2 pont). A macitentánnak és aktív metabolitjainak nincs klinikailag releváns gátló vagy serkentő hatása a citokróm P450 enzimekre.

A macitentán és aktív metabolitjai klinikailag releváns koncentrációban nem gátolják a hepatikus és vese uptake-transzportereket, beleértve a szervesanion-transzporter polipeptideket is (OATP1B1 és OATP1B3). A macitentán és aktív metabolitjai nem releváns szubsztrátjai az OATP1B1-nek és az OATP1B3-nak, azonban passzív diffúzióval bejutnak a májba.

A macitentán és aktív metabolitjai klinikailag releváns koncentrációban nem gátolják a máj és a vese effluxpumpáit, beleértve a multidrog-rezisztencia fehérjét (P-gp, MDR-1) és a multidrog- és toxikuskomponens-kilökő transzportereket (MATE1 és MATE2-K). A macitentán nem szubsztrátja a P-gp/MDR-1-nek.

Klinikailag releváns koncentrációkban a macitentán és aktív metabolitjai nem lépnek kölcsönhatásba azokkal a fehérjékkel, amelyek érintettek a máj epesótranszportjában, úgymint az epesóexport-pumpa (BSEP) és a nátrium-függő taurokolát-kotranszporter polipeptid (NTCP).

In vivo vizsgálatok

Erős CYP3A4-induktorok
Napi 600 mg rifampicin (erős CYP3A4-induktor) egyidejűleg alkalmazva 79%-kal csökkentette a dinamikus egyensúlyi állapotú macitentán-expozíciót, azonban nem befolyásolta az aktív metabolitok expozícióját. Olyan erős CYP3A4-induktor jelenlétében, mint például a rifampicin, számolni kell a macitentán hatásosságának csökkenésével. Kerülni kell a macitentán és az erős CYP3A4-induktorok kombinációját (lásd 4.4 pont).

Ketokonazol
Egy erős CYP3A4-inhibitor, a napi 400 mg ketokonazol jelenlétében a macitentán-expozíció körülbelül kétszeresére növekedett. A fiziológiai alapú farmakokinetikai modellezéssel (PBPK) meghatározott várható növekedés, naponta kétszer 200 mg ketokonazolt alkalmazva körülbelül háromszoros volt. Figyelembe kell venni az ilyen modellek bizonytalanságait. A macitentán aktív metabolitjainak expozíciója 26%-kal csökkent. Óvatosan kell eljárni a macitentán és erős CYP3A4-inhibitorok egyidejű alkalmazásakor (lásd 4.4 pont).

Flukonazol
Napi 400 mg flukonazol jelenléte mellett, ami egy közepesen erős, kettős CYP3A4- és CYP2C9-inhibitor, a macitentán-expozíció az élettani alapú farmakokinetikai modellezés alapján megközelítőleg 3,8-szeresére emelkedhet. Ugyanakkor nem volt klinikailag jelentős változás a macitentán aktív metabolitjának expozíciójában. Az ilyen modellezés bizonytalansági tényezőit azonban figyelembe kell venni. Elővigyázatosság szükséges, amikor a macitentánt közepesen erős, kettős CYP3A4- és CYP2C9-inhibitorokkal (például flukonazollal és amiodaronnal) alkalmazzák egyidejűleg (lásd 4.4 pont).

Szintén elővigyázatosság szükséges, amikor a macitentánt egy közepesen erős CYP3A4-inhibitorral (például ciprofloxacinnal, ciklosporinnal, diltiazemmel, eritromicinnel, verapamillal), valamint egy közepesen erős CYP2C9-inhibitorral (például mikonazollal, piperinnel) adják együtt (lásd 4.4 pont).

Warfarin
A naponta egyszeri 10 mg-os macitentán dózis többszöri adagolása nem volt hatással az S-warfarin (CYP2C9-szubsztrát) vagy az R-warfarin (CYP3A4-szubsztrát) expozíciójára, egy egyszeri 25 mg-os warfarin-dózis alkalmazását követően. A macitentán nem befolyásolta a warfarin farmakodinámiás hatását az INR-értékre. A warfarin nem befolyásolta a macitentán és aktív metabolitjainak farmakokinetikáját.

Szildenafil
Dinamikus egyensúlyi állapotban, naponta egyszeri 10 mg macitentánnal együtt alkalmazva a napi háromszori 20 mg szildenafil expozíciója 15%-kal növekedett. A CYP3A4-szubsztrát szildenafil nem befolyásolja a macitentán farmakokinetikáját, azonban 15%-kal csökkent a macitentán aktív metabolitjainak expozíciója. Ezeket a változásokat nem tekintik klinikailag relevánsnak.
A szildenafillel kombinálva adott macitentán hatékonyságát és biztonságosságát PAH betegek körében végzett placebokontrollos vizsgálatban igazolták.

Ciklosporin A
Naponta kétszeri, 100 mg ciklosporin A-val egyidejűleg alkalmazott CYP3A4- és OATP inhibitorok nem befolyásolták klinikailag jelentős mértékben a macitentán és aktív metabolitjai steady state expozícióját.

Hormonális fogamzásgátlók
Napi egyszeri 10 mg macitentán nem befolyásolta az orálisan alkalmazott fogamzásgátló (1 mg noretiszteron és 35 µg etinilösztradiol) farmakokinetikáját.

Emlőkarcinóma-rezisztencia fehérje (BCRP) szubsztrát gyógyszerek
Napi egyszeri 10 mg macitentán nem befolyásolta BCRP szubsztrát gyógyszer (riociguát 1 mg; rozuvasztatin 10 mg) farmakokinetikáját.

<u>Gyermekek és serdülők</u>

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Alkalmazás fogamzóképes nők számára/Fogamzásgátlás nőknél és férfiaknál

A fogamzóképes nők Opsumit-kezelésének elkezdése előtt ellenőrizni kell, hogy nem áll-e fenn terhesség, szakszerű útmutatást kell adni a fogamzásgátló módszerekről, és megbízható fogamzásgátlást kell alkalmazni (lásd 4.3 és 4.4 pont). Az Opsumit-kezelés befejeztét követően egy hónapig nem szabad teherbe esni. Az Opsumit-kezelés ideje alatt ajánlott havonta egyszer terhességi tesztet végezni, a terhesség korai felismerése érdekében.

Terhesség

A macitentán terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során reproduktív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Az emberre kifejtett lehetséges kockázat nem ismert. Az Opsumit ellenjavallt terhesség alatt és azoknál a fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak megbízható fogamzásgátlást (lásd 4.3 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a macitentán kiválasztódik-e az anyatejbe. A macitentán és metabolitjai bekerülnek a szoptató patkányok tejébe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Az Opsumit alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 pont).

Férfi termékenység

A macitentán-kezelést követően hím állatoknál tubuláris atrófia volt megfigyelhető a herékben (lásd 5.3 pont). Az ERA-t szedő betegeknél a spermiumok számának csökkenését figyelték meg. A macitentánnak, más ERA-khoz hasonlóan, nemkívánatos hatása lehet a férfiak spermatogenezisére.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A macitentán kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt hatásokat nem vizsgálták. Azonban a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket esetleg befolyásoló mellékhatások (úgymint fejfájás, hypotonia) előfordulhatnak (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összegzése

A SERAPHIN vizsgálatban a leggyakrabban jelentett mellékhatás a nasopharyngitis (14%), a fejfájás (13,6%) és az anémia (13,2%, lásd 4.4 pont) volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A macitentán biztonságosságát egy hosszú távú, placebokontrollos klinikai vizsgálat során 742, PAH-ban szenvedő és tüneteket mutató felnőtt és serdülő betegen vizsgálták (SERAPHIN vizsgálat). A kezelés átlagos időtartama 103,9 hét volt a 10 mg macitentánnal kezelt csoport és 85,3 hét volt a placebocsoport esetében. A klinikai vizsgálat során azonosított, macitentánnal kapcsolatos mellékhatások felsorolását az alábbi táblázat tartalmazza. A táblázatban a forgalomba hozatalt követően azonosított mellékhatások is szerepelnek.

A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori (≥ 1/10); gyakori (≥ 1/100 – < 1/10); nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100); ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000); nagyon ritka (< 1/10 000); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg).

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nagyon gyakori	Nasopharyngitis
	Nagyon gyakori	Bronchitis
	Gyakori	Pharyngitis
	Gyakori	Influenza
	Gyakori	Húgyúti fertőzés
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Anemia, hemoglobinszint csökkenés[5]
	Gyakori	Leukopenia[6]
	Gyakori	Thrombocytopenia[7]
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Túlérzékenységi reakciók (pl. angioödéma, pruritus, kiütés)[1]
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Hypotonia[2], kipirulás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	Orrdugulás[1]
Máj- és epebetegségek és tünetek	Gyakori	Emelkedett transzaminász szintek[4]
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Gyakori	Fokozott uterus vérzés[8]
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Ödéma, folyadékretenció[3]

[1] Összesített, placebokontrollos vizsgálatokból származó adatok.

[8] Beleértve a következő preferált kifejezéseket is: erős menstruációs vérzés, kóros uterus vérzés, menstruációk közötti vérzés, uterus/vaginalis vérzés, polymennorhoea és szabálytalan menstruáció. A gyakoriság a nőknél történt expozíción alapul.

Kiválasztott mellékhatások leírása

[2]A hipotóniát az ERA-k, köztük a macitentán alkalmazásával hozták összefüggésbe. A SERAPHIN-ban, egy PAH-ban szenvedő betegek körében végzett hosszú távú, kettős vak vizsgálatban a 10 mg macitentánnal kezelt betegek 7,0%-a, míg a placebóval kezelt betegek 4,4%-a számolt be hypotoniáról. Ez a 10 mg-os dózisú macitentán-kezelés esetében 3,5 esemény/100 betegévnek, míg a placebo esetében 2,7 esemény/100 betegévnek felel meg.

[3]Az ödémát/folyadékretenciót az ERA-k, köztük a macitentán alkalmazásával hozták összefüggésbe. A SERAPHIN-ban, egy PAH-ban szenvedő betegek körében végzett, hosszú távú, kettős vak vizsgálatban a 10 mg-os dózisú macitentánnal kezelt betegeknél 21,9%-nál, míg a placebo esetében 20,5%-nál jelentkezett mellékhatásként az ödéma. Egy idiopátiás tüdőfibrózisban szenvedő, felnőtt betegek körében végzett, kettős vak vizsgálatban a macitentánnal kezelt betegeknél 11,8%-nál, míg a placebo esetében 6,8%-nál jelentkezett mellékhatásként a perifériás ödéma. Kettő, szisztémás szklerózissal összefüggésbe hozható ujjfekélyes, felnőtt betegek körében végzett, kettős vak klinikai vizsgálatban a 10 mg macitentánnal kezelt betegeknél 13,4-16,1%-nál, míg a placebo esetében 6,2-4,5%-nál jelentkezett mellékhatásként a perifériás ödéma.

Kóros laboratóriumi eredmények

[4]Máj transzaminázok

A SERAPHIN-ban, egy kettős vak, PAH-ban szenvedő betegek körében végzett vizsgálatban a transzaminázok (GPT/GOT) szintjének a normálérték felső határának háromszorosánál magasabb szintre történő emelkedése a 10 mg-os dózisú macitentán-kezelésben részesült betegek 3,4%-ánál, míg

a placebokezelésben részesült betegek 4,5%-ánál fordult elő. A normálérték felső határának ötszörösénél magasabb szint a 10 mg-os dózisú macitentán-csoportban a betegek 2,5%-ánál, a placebocsoportban pedig a betegek 2%-ánál volt megfigyelhető.

[5]Hemoglobin

A SERAPHIN-ban, egy PAH-ban szenvedő betegek körében végzett, kettős vak vizsgálatban a placebocsoport hemoglobinszintjéhez képest a 10 mg-os dózisú macitentán-csoportban átlagosan 1 g/dl csökkenés volt megfigyelhető. A kiindulási értékről 10 g/dl alá csökkent a hemoglobinkoncentráció a 10 mg-os dózisú macitentánnal kezelt betegek 8,7%-nál és a placebóval kezelt betegek 3,4%-ánál.

[6]Fehérvérsejtek

A SERAPHIN-ban, egy PAH-ban szenvedő betegek körében végzett, kettős vak vizsgálatban a 10 mg-os dózisú macitentánnal kezelt betegeknél a $0,7 \times 10^9$/l-es kiindulási értékéhez képest az átlagos leukocitaszám csökkenése volt megfigyelhető, míg a placebocsoportban nem mutatkozott változás.

[7]Trombociták

A SERAPHIN-ban, egy PAH-ban szenvedő betegek körében végzett, kettős vak vizsgálatban a 10 mg-os dózisú macitentánnal való kezelés 17×10^9/l-rel, míg a placebóval történt kezelés 11×10^9/l-rel csökkentette az átlagos trombocitaszámot.

Hosszú távú biztonságosság

A kulcsfontosságú (pivotális) SERAPHIN kettős vak vizsgálatban résztvevő 742 beteg közül 550 beteg lépett be a hosszú távú, nyílt elrendezésű (*open-label* – OL) kiterjesztéses vizsgálatba. (A nyílt elrendezésű kohorszban 182 olyan beteg volt, akik folytatták a 10 mg macitentán-kezelést és 368 olyan beteg, akik eddig placebót vagy 3 mg macitentánt kaptak, és 10 mg macitentán-kezelésre váltottak.)

Ennek az 550 betegnek a hosszú távú, 3,3 éves medián időtartamú követése valamint egy 10,9 éves maximális expozíció adatai olyan biztonságossági profilt mutattak, ami konzisztens volt a SERAPHIN kettős vak fázisa alapján fent leírtakkal.

Gyermekek és serdülők (≥ 2 éves kortól 18 évesnél fiatalabb korig)

A macitentán biztonságosságát a TOMORROW vizsgálatban értékelték, ami egy, PAH-ban szenvedő, gyermekgyógyászati betegeknél végzett, III. fázisú vizsgálat volt. Összesen 72, legalább 2 éves, de 18 évesnél fiatalabb beteget randomizáltak, és mindannyian Opsumit-ot kaptak. A beválasztáskor az átlagéletkor 10,5 év volt (tartomány: 2,1 év–17,9 év). A randomizált vizsgálatban a kezelés medián időtartama 168,4 hét volt (tartomány: 12,9 hét–312,4 hét) az Opsumit-karon.

Összességében a biztonságossági profil ebben a gyermekgyógyászati populációban összhangban volt a felnőtt populációban megfigyelttel. A fenti táblázatba foglalt mellékhatások mellett az alábbi, gyermekgyógyászati mellékhatásokról számoltak be: felső légúti fertőzés (31,9%), rhinitis (8,3%) és gastroenteritis (11,1%).

Gyermekek (≥ 1 hónapos kortól 2 évesnél fiatalabb korig)

További 11, legalább 1 hónapos, de 2 évesnél fiatalabb beteget választottak be, akik randomizáció nélkül kaptak Opsumit-ot. Kilenc beteg a TOMORROW vizsgálat nyílt elrendezésű karjáról, két japán beteg pedig a PAH3001-vizsgálatból került beválasztásra. A beválasztáskor a TOMORROW vizsgálat betegeinek életkor tartománya 1,2 év–1,9 év volt, és a kezelés medián időtartam 37,1 hét volt

(tartomány: 7,0–72,9 hét). A beválasztáskor a PAH3001 vizsgálat 2 betegének életkora 21 hónap és 22 hónap volt.

Összességében a biztonságossági profil ebben a gyermekgyógyászati populációban összhangban volt a felnőtt populációban és a legalább 2 éves, de 18 évesnél fiatalabb korú gyermekeknél és serdülőknél megfigyelttel, ugyanakkor nagyon korlátozott mennyiségű klinikai biztonságossági adat áll rendelkezésre ahhoz, hogy megbízható biztonságossági következtetést lehessen megállapítani a 2 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati populációra.

A macitentán biztonságosságát 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem igazolták (lásd 4.2 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A macitentánt egyszeri, legfeljebb 600 mg-os dózisban alkalmazták egészséges felnőtt vizsgálati alanyoknál. A megfigyelt nemkívánatos reakciók a következők voltak: fejfájás, hányinger és hányás. Túladagolás esetén a szokásos szupportív kezelést kell szükség szerint alkalmazni. A macitentán nagyfokú fehérjekötő tulajdonsága miatt nem valószínű, hogy a dialízis hatásos lehet.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vérnyomáscsökkentők, vérnyomáscsökkentők pulmonális artériás hypertóniára, ATC-kód: C02KX04.

Hatásmechanizmus

Az endotelin (ET)-1 és receptorai (ET_A és ET_B) számos folyamatban részt vesznek, úgymint vazokonstrikció, fibrózis, proliferáció, hipertrófia és gyulladás. Olyan kóros állapotokban, mint a PAH a helyi ET-rendszer upreguláldik és szerepet játszik a vaszkuláris hipertrófiában és a szervi károsodásban.

A macitentán egy oralisan aktív, hatásos endotelinreceptor-antagonista, amely az ET_A- és ET_B-receptoron egyaránt kifejti hatását és *in vitro* körülmények között hozzávetőlegesen 100-szorosan szelektívebb az ET_A iránt, mint az ET_B iránt. A macitentán nagy receptoraffinitást és tartós kötődést mutat a humán pulmonalis artériás simaizomsejtek ET receptoraihoz. Ez megakadályozza az endotelin által mediált másodlagos hírvivőrendszerek aktiválódását, így a vazokonstrikciót és simaizomsejt-proliferációt.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Hatásosság a pulmonális artériás hipertóniában szenvedő betegeknél

A hosszú távú morbiditás és mortalitás értékeléséhez egy multicentrikus, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportos, eseményvezérelt, III. fázisú (AC-055-302/SERAPHIN) kimenetelt elemző vizsgálatot végeztek 742, PAH tüneteket mutató beteg részvételével, akiket három kezelési csoportba randomizáltak (placebo [n = 250], illetve 3 mg [n = 250] vagy 10 mg [n = 242] macitentán naponta egyszer).

A vizsgálat kezdetekor a legtöbb bevont beteget (64%) állandó dózisú, speciális PAH-terápiával, azaz orálisan alkalmazott foszfodiészteráz-inhibitorokkal (61%) és/vagy belélegzett/orálisan alkalmazott prosztanoidokkal (6%) kezeltek.

A vizsgálat elsődleges végpontját a kettős vak kezelés végéig előforduló első morbiditási vagy mortalitási esemény (úgymint halál, pitvari septostomia, tüdőtranszplantáció, intravénás (iv.) vagy szubkután (sc.) prosztanoid-kezelés megkezdése vagy a PAH egyéb súlyosbodása) időpontja volt. A vizsgálat meghatározása alapján a PAH egyéb súlyosbodása akkor áll fenn, ha az alábbiak közül mindhárom állítás igaz: a 6 perces séta alatt megtett távolság (6MWD) tartósan, legalább 15%-kal csökkent a kiindulási értékhez képest, súlyosbodtak a PAH tünetei (a WHO funkcionális beosztása szerinti súlyosbodás vagy jobbszívfél-elégtelenség), illetve újabb PAH-kezelés szükségessége. Minden eseményt egy független, a kezelési beosztást nem ismerő bizottság igazolt.

A vizsgálat végéig (end-of-study, EOS) minden betegnek nyomon követték a vitális állapotát. Egy előre meghatározott számú elsődleges végpont elérése jelentette a vizsgálat végét. A kezelés vége (end-of-treatment, EOT) és a vizsgálat vége közötti időszakban a betegek nyílt elrendezésben 10 mg macitentánt vagy más PAH-kezelést kaphattak. A teljes kettős vak kezelés medián időtartama 115 hét volt (legfeljebb 188 hetes macitentán-kezelés).

A betegek átlagéletkora 46 év (12 és 85 év közöttiek, ebből 20 beteg volt 18 évesnél fiatalabb, 706 beteg volt 18 és 74 év közötti, és 16 beteg volt 75 éves vagy annál idősebb) volt, többségük kaukázusi (55%) és nő (77%) volt. Körülbelül a betegek 52%-a volt II-es, 46%-a volt III-as és 2%-a volt IV-es stádiumú a WHO funkcionális besorolása alapján.

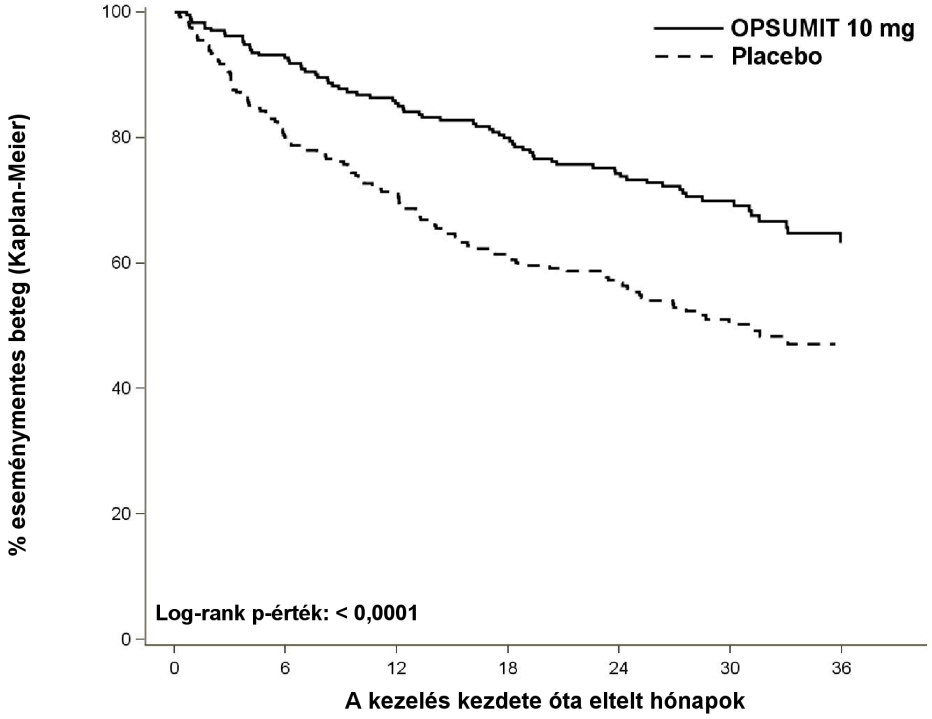
A vizsgált populációban az idiopátiás vagy öröklődő PAH volt a leggyakoribb betegség (57%), ezt követte a kötőszöveti rendellenességekkel kapcsolatos PAH (31%), a korrigált, egyszerű veleszületett szívbetegséggel kapcsolatos PAH (8%) és más eredetű PAH (gyógyszerek és toxinok [3%] és HIV [1%]).

Kimeneti végpontok

A 10 mg-os dózisú macitentánnal való kezelés a placebóhoz képest 45%-os kockázatcsökkenést (kockázati arány [HR] 0,55; 97,5%-os CI (konfidenciaintervallum) 0,39-0,76; log-rank $p < 0,0001$) eredményezett a kompozit morbiditási és mortalitási végpont tekintetében a kezelés befejezéséig tartó időszakban [1. ábra és 1. táblázat]. A kezelés hatása gyorsan jelentkezett és fennmaradt.

A 10 mg-os dózisú macitentánnal való kezelés hatásossága az elsődleges végpontra monoterápiás és kombinált formában alkalmazva is, a WHO funkcionális besorolásának megfelelően (I/II és III/IV) konzisztens volt az életkor, a nem, az etnikai hovatartozás, a földrajzi régió és a betegség etiológiája szerinti alcsoportokban.

1. ábra A Kaplan–Meier-becslés szerint az első morbiditási-mortalitási esemény a SERAPHIN vizsgálatban.



1. táblázat Kimeneti események összefoglalása

Végpontok és statisztika	Betegek, akiknél valamilyen esemény jelentkezett		A kezelés összehasonlítása: 10 mg macitentán vs. placebo			
	Placebo (n = 250)	Macitentán 10 mg (n = 242)	Az abszolút kockázat csökkenése	A relatív kockázat csökkenése (97,5%-os CI)	HR [a] (97,5%-os CI)	Log-rank p-érték
Morbiditási-mortalitási esemény [b]	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Halál [c] n (%)	19 (7,6%)	14 (5,8%)	2%	36% (-42%; 71%)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
A PAH súlyosbodása n (%)	93 (37,2%)	59 (24,4%)	13%	49% (27%; 65%)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
Az iv./sc. prosztanoid-kezelés kezdete n (%)	6 (2,4%)	1 (0,4%)	2%			

[a] = a Cox-féle proporcionális veszélyek modell alapján

[b] = azon betegek %-os aránya, akiknél valamilyen esemény jelentkezett 36 hónap alatt = 100 × (1 - KM-becslés)

[c] = bármely okból bekövetkező halál a kezelés időszakának végéig, tekintet nélkül a korábbi súlyosbodásra**Error! Bookmark not defined.**

A bármely okból bekövetkezett halálozások száma a vizsgálat végéig tartó időszakban a 10 mg macitentánnal kezelt csoportban 35, míg a placebóval kezelt csoportban 44 volt (HR 0,77; 97,5%-os CI 0,46-1,28).

A PAH-hal kapcsolatos halálesetek kockázata és a PAH miatti kórházi kezelés a kezelés időszakának végéig a placebocsoporthoz (84 esemény) képest 50%-kal (HR 0,50; 97,5%-os CI 0,34-0,75; log-rank p < 0,0001) csökkent a 10 mg-os dózisú macitentán-csoportban (50 esemény). 36 hónap alatt a placebóval kezelt betegek 44,6%-a, a 10 mg macitentánnal kezelt betegeknek pedig a 29,4%-a (abszolút kockázat csökkenése: ARR = 15,2%) szorult kórházi ellátásra vagy halt meg PAH-hal kapcsolatos ok miatt.

Tüneti végpontok

Másodlagos végpontként a fizikai terhelhetőséget definiálták. A 6. hónapra 10 mg-os dózisú macitentánnal való kezelés hatására a 6 perces séta alatt megtett távolság (6MWD) placebokorrigált átlagos távolságnövekménye 22 méter volt (97,5%-os CI: 3-41; p = 0,0078). A 6MWD értékelése funkcionális besorolás alapján placebokorrigált átlagos növekedést eredményezett a 6. hónapra a kiindulási értékhez képest, ami 37 métert (97,5%-os CI: 5-69) jelentett a III/IV stádiumba sorolt és 12 métert (97,5%-os CI: −8-33) a I/II stádiumba sorolt betegek esetében. A macitentánnal elért növekedés a 6MWD felmérés eredményét illetően a vizsgálat teljes időtartama alatt fennmaradt.

A 10 mg-os macitentánnal való kezelés hatására a 6. hónapra 74%-kal nagyobb volt az esély a jobb WHO funkcionális besorolásra a placebocsoport betegeinél tapasztaltakhoz képest (kockázati arány 1,74; 97,5%-os CI: 1,10-2,74; p = 0,0063).

Az SF-36-os kérdőív eredményei alapján a 10 mg-os dózisú macitentánnal való kezelés javította az életminőséget.

Hemodinamikai végpontok

A 6 hónapos kezelést követően a betegek egy részénél (placebo [n = 67], 10 mg-os dózisú macitentán [n = 57]) megvizsgálták a hemodinamikai paramétereket. A 10 mg-os dózisú macitentánnal kezelt betegeknél 36,5%-os (medián érték) csökkenés (97,5%-os CI: 21,7-49,2%) volt megfigyelhető a pulmonalis vascularis rezisztencia előfordulását illetően, és 0,58 l/perc/m^2-rel növekedett (97,5%-os CI: 0,28-0,93 l/min/m^2) a szívindex a placebóval kezelt betegek értékeihez képest.

Hosszú távú adatok PAH-ban

A SERAPHIN vizsgálat kettős vak (*double-blind* – DB) fázisában 10 mg macitentánnal kezelt 242 beteg hosszú távú követése esetén, akik közül 182 beteg folytatta a macitentán-kezelést a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatban (SERAPHIN OL) (DB/OL kohorsz), a túlélés Kaplan–Meier-féle becslése az 1., 2., 5., 7. és 9. évben sorrendben 95%, 89%, 73%, 63% és 53% volt.

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknél és serdülőknél a hatásosságot főként extrapolációs módszerrel határozták meg, mely egyrészt az expozíciónak a felnőttek hatásos dózistartományával való megfeleltetésen alapul, tekintettel arra, hogy a betegség gyermekeknél és felnőtteknél hasonló, másrészt az alább leírt, III. fázisú TOMORROW vizsgálat szupportív hatásossági és biztonságossági adatain.

Egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált, III. fázisú vizsgálatot végeztek, egy nyílt elrendezésű, egykaros, kiterjesztéses periódussal (TOMORROW), ami a tünetekkel járó PAH-ban szenvedő, gyermekgyógyászati betegeknél értékelte a macitentán farmakokinetikai tulajdonságait, hatásosságát és biztonságosságát.

Az elsődleges végpont a farmakokinetikai tulajdonságok jellemzése volt (lásd 5.2 pont).

A legfontosabb másodlagos összesített végpont a *Clinical Events Committee* (CEC) által megerősített, a randomizáció és vizsgálat törzsidőszakának végét (*end of the core period* – EOCP) jelző vizit alatt a betegség első progressziójáig eltelt idő volt, ami meghatározás szerint a halálozás (bármilyen okból bekövetkező halálozás) vagy pitvari septostomia vagy Potts-féle anasztomózis, vagy a tüdőtranszplantációs listára történő regisztráció, vagy a PAH súlyosbodása miatti hospitalizáció vagy a PAH klinikai súlyosbodása. Meghatározása szerint a PAH klinikai súlyosbodása: egy új, PAH-specifikus terápia vagy iv. diuretikum vagy folyamatos oxigén alkalmazásának szükségessége vagy annak elkezdése, VALAMINT az alábbiak közül legalább 1: a WHO szerinti funkcionális osztályozás súlyosbodása, újonnan kialakuló vagy súlyosbodó ájulás, vagy újonnan kialakuló vagy súlyosbodó, legalább 2 PAH tünet, vagy újonnan kialakuló vagy súlyosbodó, oralis diuretikumokra nem reagáló, jobb szívfél elégtelenség jelei.

További másodlagos végpontok közé tartozott az első, CEC által megerősített, PAH miatti hospitalizációig eltelt idő, a CEC által megerősített, PAH miatti halálozásig eltelt idő, a randomizáció és az EOCP között, a randomizáció és az EOCP között a bármilyen okból bekövetkező halálozásig eltelt idő, a WHO szerinti funkcionális osztályozásban bekövetkezett változás, valamint az agyi natriureticus peptid N-terminális prohomon (*N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide* – NT-proBNP) adatok.

Gyermekek és serdülők (≥ 2 éves kortól 18 évesnél fiatalabb korig)

Összesen 148, legalább 2 éves, de 18 évesnél fiatalabb korú beteget randomizáltak 1:1 arányban vagy macitentánra vagy hagyományos kezelésre. A hagyományos kezelés részét képezi a nem specifikus PAH kezelése és/vagy legfeljebb 2, PAH-specifikus gyógyszer (köztük egy másik endothelin receptor antagonista), kivéve a macitentánt és az iv./sc. prosztanoidokat. Az átlagéletkor 9,8 év volt (tartomány: 2,1 év–17,9 év), köztük 35 (23,6%) ≥2–<6 éves, 61 (41,2%) ≥6–<12 éves, valamint 52 (35,1%) ≥12–<18 éves. A betegek többsége fehér bőrű (51,4%) és nő (59,5%) volt. A betegek WHO funkcionális stádiuma I (25,0%), II (56,1%) vagy III (18,9%) volt.

Az idiopathiás PAH volt a leggyakoribb etiológia a vizsgálati populációban (48,0%), amit a veleszületett szívbetegség műtétje utáni, társuló PAH (28,4%), a veleszületett szívbetegséggel együtt járó PAH (17,6%), az öröklődő PAH (4,1%), valamint a kötőszöveti betegséggel járó PAH (2,0%) követett. Az egyidejűleg fennálló krónikus szívbetegségbe csak típusosan kisebb, kísérő eltérések tartoztak, mint például a pre-tricuspidalis és post-tricuspidalis söntök, a pitvari septum defectus, a kamrai septum defectus, az átjárható ductus arteriosus Botalli, melyek egyike sem tekinthető a PAH mértéke okozójának.

A randomizált vizsgálatban a kezelés átlagos időtartama 183,4 hét volt a macitentán-karon, és 130,6 hét volt a hagyományos kezelési karon.

Kevesebb, CEC által megerősített betegség progressziót, mint legfontosabb másodlagos végpont eseményt figyeltek meg a macitentán-karon (21 esemény/73 beteg, 29%), szemben a hagyományos kezelési karral (24 esemény/75 beteg, 32%), az abszolút kockázatcsökkenés 3%. A relatív hazárd 0,828 volt (95%-os CI: 0,460; 1,492; 2-oldalas stratifikált p-érték = 0,567). A kedvező hatás irányába mutató, számszerű tendenciát főként a PAH klinikai súlyosbodása okozta.

Egyéb másodlagos hatásossági analízisek

Ugyanolyan számú, PAH miatti első, megerősített hospitalizáció eseményt figyeltek meg mindkét csoportban (macitentán 11, illetve hagyományos kezelés 11; korrigált HR = 0,912, 95%-os CI = [0,393; 2,118]). A PAH miatti, CEC által megerősített halálozásig és a bármely okból bekövetkezett halálozásig eltelt idő vonatkozásában 7 halálesetet figyeltek meg a macitentán-karon (amelyből a CEC szerint 6 volt a PAH következménye), szemben a hagyományos kezelési karon megfigyelt 6 halálesettel (amelyből a CEC szerint 4 volt a PAH következménye).

A 12. héten a WHO I vagy II funkcionális stádiumban számszerűen nagyobb arányban jelentették a macitentán-karon, mint a hagyományos kezelési karon (88,7% a macitentán-karon, illetve 81,7% a hagyományos kezelési karon), csakúgy, mint a 24. héten (90,0% a macitentán-karon, illetve 82,5% a hagyományos kezelési karon).

A macitentán-kezelés csökkenteni tudta a kiindulási NT-proBNP (pmol/l) százalékarányát a 12. héten, a hagyományos kezelési karhoz képest (geometriai átlagarány: 0,72; 95%-os CI: 0,49 – 1,05); de az eredmények nem voltak statisztikailag szignifikánsak (2-oldalas p-érték: 0,086). A nem szignifikáns tendencia kevésbé volt kifejezett a 24. héten (geometriai átlagarány: 0,97; 95%-os CI: 0,66 – 1,43; 2-oldalas p-érték: 0,884).

A ≥2 éves kortól 18 évesnél fiatalabb korig terjedő betegek hatásossági eredményei hasonlóak voltak a felnőtt betegek eredményeihez.

Gyermekek és serdülők (≥ 1 hónapos kortól 2 évesnél fiatalabb korig)

További 11, legalább 1 hónapos, de 2 évesnél fiatalabb korú betegeket vontak be, aki randomizáció nélkül kapott macitentánt, 9 beteget a TOMORROW-vizsgálat nyílt elrendezésű karjáról, és két, japán beteget a PAH3001-vizsgálatból. A PAH3001 egy multicentrikus, egykaros, III. fázisú vizsgálat volt, PAH-ban szenvedő, japán gyermekgyógyászati résztvevőkkel (életkoruk ≥ 3 hónap és < 15 év között volt), amit a macitentán farmakokinetikai tulajdonságainak és hatásosságának értékelése érdekében végeztek.

A vizsgálat megkezdésekor a TOMORROW-vizsgálat 6 betege kapott PDE5i-kezelést. A beválogatáskor a betegek életkora 1,2 év és 1,9 év közé esett. A betegek WHO funkcionális stádiuma II (4) vagy III (5) volt. A veleszületett szívbetegséggel együtt járó PAH volt a leggyakoribb etiológia (5 beteg), amit az idiopathiás PAH követett (4 beteg). A kezdetben alkalmazott napi adag 2,5 mg macitentán volt, amíg a betegek elérték a 2 éves életkort. A 37,3 hetes medián követési idő után egyetlen betegnél sem észleltek CEC által megerősített betegség progresszió eseményt, CEC által megerősített, PAH miatti hospitalizációt, CEC által megerősített, PAH miatti halálesetet, sem bármely okból bekövetkezett halálozás eseményt. Az NT-proBNP 42,9%-kal csökkent (n = 6) a 12. héten, 53,2%-kal (n = 5) a 24. héten, és 26,1%-kal (n = 6) a 36. héten.

A vizsgálat megkezdésekor a PAH3001-vizsgálat 1 japán betege kapott PDE5i-kezelést. Mindkét japán beteg fiú volt, és a beválogatáskor az életkoruk 21 hónap illetve 22 hónap volt. Mindkét beteg Panama funkcionális stádiuma I és II volt, és a vezető etiológia a posztoperatív PAH volt. A 24. héten a kiindulási NT-proBNP-szint -3,894 pmol/l-es, illetve -16,402 pmol/l-es csökkenését figyelték meg.

Felnőtt betegekhez való expozíció megfelelőséget nem állapítottak meg ebben a korcsoportban (lásd 4.2 és 5.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A macitentán és aktív metabolitjainak farmakokinetikáját főként egészséges felnőtt vizsgálati alanyokra vonatkozóan dokumentálták. A macitentán expozíciója PAH betegeknél körülbelül 1,2-szer nagyobb volt, mint egészséges vizsgálati alanyoknál. Betegeknél az aktív metabolit – amely körülbelül 5-ször kevésbé hatásos mint a macitentán –expozíciója körülbelül 1,3-szer nagyobb volt, mint egészségeseknél. A macitentán farmakokinetikáját nem befolyásolta a betegség súlyossága PAH betegeknél.

Ismételt alkalmazást követően a macitentán farmakokinetikája dózisarányos egészen 30 mg-ig.

<u>Felszívódás</u>

A macitentán maximális plazmakoncentrációját az alkalmazást követően körülbelül 8–9 óra múlva éri el a filmtabletta és a diszpergálódó tabletta esetén. Ezt követően a macitentán és aktív metabolitjának plazmakoncentrációja lassan csökkenni kezd, így a macitentán látszólagos eliminációs felezési ideje

körülbelül 16 óra, aktív metabolitjáé pedig körülbelül 48 óra.

Egészséges vizsgálati alanyoknál a macitentán és aktív metabolitjának expozícióját az étel nem befolyásolja, ezért a macitentánt étkezés közben és attól függetlenül is be lehet venni.

Eloszlás

A macitentán és aktív metabolitja nagymértékben kötődik plazmafehérjékhez (> 99%), elsősorban az albuminhoz, kisebb mértékben az alfa-1 savas glikoproteinhez. A macitentán látszólagos eloszlási térfogata (Vss/F) körülbelül 50 l, míg aktív metabolitjáé (ACT-132577) körülbelül 40 l, ami jelzi, hogy a macitentán és az ACT-132577 jól eloszlik a szövetekben.

Biotranszformáció

A macitentánnak négy elsődleges anyagcsereútja van. A szulfamid propil-csoportjának eltávolítása oxidatív úton farmakológiailag aktív metabolitot eredményez. Ez a reakció a citokróm P450 enzimrendszeren keresztül játszódik le, főként (körülbelül 99%-ban) a CYP3A4, kis mértékben pedig a CYP2C8, CYP2C9 és CYP2C19 felelősek érte. Az aktív metabolit a humán plazmában kering és hozzájárulhat a farmakológiai hatáshoz. Az egyéb anyagcsereutak nem eredményeznek farmakológiailag aktív termékeket. Ezen útvonalakban túlnyomórészt a CYP2C9 szerepel, a CYP2C8-, CYP2C19- és CYP3A4 csekély mértékben vesz részt.

Elimináció

A macitentán csak azután választódik ki, miután az nagymértékben metabolizálódott. A fő eliminációs útvonal a vizelettel keresztüli kiürülés, ez körülbelül a dózis 50%-át jelenti.

A filmtabletta és a diszpergálódó tabletta gyógyszerformák összehasonlítása

A 10 mg macitentán bioekvivalenciáját a filmtabletta és a 4 × 2,5 mg diszpergálódó tabletta között egy vizsgálatban 28, egészséges vizsgálati alanynál igazolták.

Különleges betegcsoportok

A kornak, a nemnek és az etnikai hovatartozásnak nincs klinikailag jelentős hatása a macitentán és aktív metabolitjának farmakokinetikájára.

Vesekárosodás

Súlyos vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegeknél a macitentán expozíciója 1,3-szorosával, az aktív metabolitjának expozíciója pedig 1,6-szorosával növekedett. Ez az emelkedés nem tekinthető klinikailag jelentősnek (lásd 4.2 és 4.4 pontok).

Májkárosodás

Enyhe, közepesen súlyos, illetve súlyos májkárosodásban szenvedő felnőtt betegeknél a macitentán expozíciója 21%-kal, 34%-kal, illetve 6%-kal, míg az aktív metabolit expozíciója 20%-kal, 25%-kal, illetve 25%-kal csökkent. Ez a csökkenés nem tekinthető klinikailag jelentősnek (lásd 4.2 és 4.4 pontok).

Gyermekek és serdülők (≥ 1 hónapos kortól 18 évesnél fiatalabb korig)

A macitentán és aktív metabolitjának, az aprocitentánnak a farmakokinetikai tulajdonságait 47, legalább 2 éves gyermekgyógyászati betegnél, és 11, legalább 1 hónapos, de 2 évesnél fiatalabb betegnél jellemezték.
A macitentán testtömegen alapuló adagolási rendje olyan megfigyelt/szimulált expozíciókat eredményezett a 2 éves és idősebb, de18 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati betegeknél, ami a

naponta egyszer 10 mg-ot kapott felnőtt, PAH-ban szenvedő betegeknél és egészséges vizsgálati alanyoknál megfigyelt expozícióhoz hasonló volt.
A naponta egyszer 10 mg-ot kapott felnőtt, PAH-ban szenvedő betegeknél észlelt macitentán-expozícióhoz hasonló expozíció nem került elérésre a legalább 1 hónapos, de 2 évesnél fiatalabb korcsoportban (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Kutyákban, a humán terápiás expozíciónak megfelelő expozíció mellett, a macitentán csökkentette a vérnyomást. A humán terápiás expozíció 17-szeresénél, 4-39 hetes kezelést követően megfigyelhető volt az intima megvastagodása a koszorúereknél. A fajspecifikus érzékenység és a biztonságossági határ miatt ez az eredmény nem tekinthető relevánsnak az emberre nézve.

A macitentán-kezelést követően a máj súlyának növekedése és a májsejtek hipertrófiája volt megfigyelhető egerekben, patkányokban és kutyákban. Ezek a nagyrészt reverzibilis változások a máj a megnövekedett metabolikus igényhez való fiziológiás adaptációjának tekinthetők.

Egereken végzett karcinogenitási vizsgálatokban a macitentán minden dózisa minimális vagy enyhe nyálkahártya-hiperpláziát és gyulladásos infiltrációt indukált az orrüreg submucosa rétegében.
A 3 hónapig tartó, egereken, valamint a patkányokon és kutyákon végzett toxikológiai vizsgálatok során nem észleltek elváltozásokat az orrüregben.

A macitentán standard *in vitro* és *in vivo* tesztsorozatban nem mutatott genotoxikus hatást.
A macitentán *in vivo* nem mutatott fototoxikus hatást a humán terápiás dózis akár 24-szeresének megfelelő egyszeri dózisnak megfelelő expozíciónál sem.
Patkányokban a humán terápiás expozíció 18-szorosa, egerekben annak 116-szorosa mellett sem találtak karcinogenitásra utaló jeleket a karcinogenitási vizsgálatok 2 éves időtartama alatt.

Hím patkányokon és kutyákon végzett krónikus toxicitási vizsgálatok során testicularis tubularis dilatációt figyeltek meg 11,6-os (patkány) és 5,8-as (kutya) biztonsági határokkal. A tubularis dilatáció teljesen reverzibilis volt. A humán terápiás expozíció 4-szerese mellett testicularis tubularis atrófia volt megfigyelhető patkányokban 2 éves kezelést követően. Alacsony spermatermelést figyeltek meg teljes élettartamot lefedő karcinogenicitási vizsgálatban patkányokban, és ismételt adagolású toxicitási vizsgálatokban kutyákban olyan expozíció esetén, amely alapján a biztonsági határ értéke patkányokban 9,7 és kutyákban 23 volt. A termékenységet illetően a biztonsági határ értéke 18 volt a hím és 44 volt a nőstény patkányok esetében. Az egerek 2 évig tartó kezelése alatt nem észleltek hereelváltozásokat.

A macitentán minden vizsgált dózisban teratogén hatásúnak bizonyult nyulakban és patkányokban. Mindkét fajban tapasztaltak eltéréseket a mandibuláris ív fúziójánál, valamint kardiovaszkuláris rendellenességeket is.

Egy nőstény patkányokon végzett vizsgálatban a humán terápiás expozíció 5-szörösének megfelelő anyai expozíciót okozó macitentánnal kezelték az állatokat a terhesség késői szakaszától kezdve, végig a szoptatás ideje alatt. A kezelés csökkentette a vemhesség kései szakaszában, illetve a szoptatási időszakban – a tej által – macitentánnak kitett utódok túlélését, valamint azok reprodukciós képességét.

A fiatal patkányok esetében a születés utáni 4. és 114. nap között végzett kezelés hatására csökkent a súlygyarapodás, aminek másodlagos hatásai voltak a fejlődésre (a herék enyhén késve szálltak le, a csöves csontok hossza reverzibilisen csökkent, megnyúlt az ivari ciklus). Enyhén megnövekedett pre- és posztimplantációs veszteséget, csökkent átlagutódszámot, valamint csökkent here- és mellékheresúlyt figyeltek meg a humán terápiás expozíció 7-szeresének megfelelő expozíció mellett. A humán terápiás expozíció 3,8-szorosának megfelelő expozíció mellett testicularis tubularis atrófiát, illetve a reprodukciós változók és a spermiumok morfológiájának minimális változását jegyezték fel.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag
laktóz-monohidrát
mikrokristályos cellulóz (E460i)
karboximetil-keményítő-nátrium (A típus)
povidon
magnézium-sztearát (E470b)
poliszorbát 80 (E433)

Filmbevonat
poli(vinil-alkohol) (E1203)
titán-dioxid (E171)
talkum (E553b)
szójalecitin (E322)
xantángumi (E415)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Fehér, átlátszatlan PVC/PE/PVdC/alumínium buborékcsomagolásban, 15 vagy 30 filmtablettát tartalmazó dobozban.

Nem feltétlenül kerül mindegyik kiszerelés kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. december 20.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. augusztus 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Opsumit 2,5 mg diszpergálódó tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2,5 mg macitentánt tartalmaz diszpergálódó tablettánként.

Ismert hatású segédanyagok:

Körülbelül 25 mg izomaltot tartalmaz diszpergálódó tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Diszpergálódó tabletta.

Kerek (9 mm), fehér vagy majdnem fehér diszpergálódó tabletta, egyik oldalán „2,5”, a másik oldalán „Mn” mélynyomással.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Opsumit – monoterápiában vagy kombinálva – a WHO funkcionális beosztása szerinti II. és III. stádiumba sorolt pulmonális artériás hipertóniában (PAH) szenvedő 2 éves, illetve idősebb, de 18 évesnél fiatalabb korú gyermekgyógyászati betegek hosszú távú kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést kizárólag a PAH kezelésében jártas orvos kezdheti el és monitorozhatja.

Adagolás

Gyermekek és serdülők (≥ 2 éves kortól 18 évesnél fiatalabb korig)
Az Opsumit javasolt napi dózisa a testtömegen alapul (1. táblázat). Az Opsumit-ot minden nap körülbelül ugyanabban az időben kell bevenni.

1. táblázat: Adagolási rend a testtömeg alapján

Testtömeg (kg)	Napi adag	A diszpergálni szükséges tabletták javasolt száma
≥ 10 és < 20	5 mg	2 × 2,5 mg
≥ 20 és < 40	7,5 mg	3 × 2,5 mg
≥ 40	10 mg	4 × 2,5 mg*

*Az Opsumit 10 mg-os filmtabletta formájában is kapható. Az egy darab 10 mg-os filmtabletta formájában adott Opsumit biológiailag egyenértékű négy darab, 2,5 mg-os diszpergálódó tablettával, ezért egy darab filmtabletta alkalmazható közvetlen helyettesítésre azoknál a gyermekgyógyászati betegeknél, akiknek a testtömege legalább 40 kg, és legalább 2 évesek (lásd 5.2 pont). Kérjük, olvassa el az Opsumit filmtabletta alkalmazási előírását.

Ha a beteg elmulaszt egy Opsumit dózist bevenni, akkor azt a lehető leghamarabb adja be, majd a következő dózist az előírt adagolásnak megfelelő időpontban vegye be. A betegnek nem szabad egyszerre két dózist bevennie, ha egy kimaradt.

Különleges betegcsoportok

Idősek
65 évesnél idősebb betegeknél nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás
Farmakokinetikai adatok alapján enyhe, közepesen súlyos és súlyos fokú májkárosodás esetén a dózis megváltoztatása nem szükséges (lásd 4.4 és 5.2 pontok). Azonban közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő PAH betegek esetében nincs klinikai tapasztalat a macitentán alkalmazását illetően. Tilos elkezdeni az Opsumit szedését súlyos májkárosodásban szenvedő, valamint klinikailag szignifikáns mértékben megemelkedett májtranszamináz-szinttel (a normálérték felső határának több mint 3-szorosa (> 3 × ULN); lásd 4.3 és 4.4 pont) rendelkező betegeknek.

Vesekárosodás
Farmakokinetikai adatok alapján vesekárosodás esetén a dózis megváltoztatása nem szükséges. Súlyos vesekárosodásban szenvedő PAH betegek esetében nincs klinikai tapasztalat a macitentán alkalmazását illetően. Az Opsumit alkalmazása nem ajánlott dialíziskezelés alatt álló betegek esetében (lásd 4.4 és 5.2 pontok).

Gyermekek és serdülők
A macitentán adagolását és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

Az alkalmazás módja

Az Opsumit-ot szájon át kell bevenni, naponta egyszer, étkezés közben vagy attól függetlenül.

Az Opsumit diszpergálódó tablettá(ka)t szobahőmérsékletű folyadékban kell diszpergálni, és kizárólag belsőleges szuszpenzió formájában szabad bevenni. A belsőleges szuszpenziót vagy egy kanál vagy egy kis pohár segítségével kell elkészíteni és beadni. Gondoskodni kell arról, hogy a gyógyszer teljes adagja bevételre kerüljön. Ha nem kerül azonnal beadásra, a gyógyszert ki kell dobni, és egy új adag gyógyszert kell készíteni. A kezeket a gyógyszer elkészítése előtt és után alaposan meg kell mosni és szárítani (lásd 6.6 pont).

Beadása kanállal
A diszpergálódó tabletta/tabletták előírt napi dózisát egy kanál szobahőmérsékletű ivóvízbe kell tenni, hogy fehér, opálos folyadék keletkezzen. Az oldódás felgyorsítása érdekében a folyadékot egy kés hegyének segítségével óvatosan lehet kevergetni, 1–3 percen keresztül. A gyógyszert vagy rögtön be kell adni a betegnek, vagy a beadás elősegítése érdekében össze lehet még keverni egy kis adag almaszósszal vagy joghurttal. Annak érdekében, hogy a gyógyszer teljes adagja bevételre kerüljön, még egy kis vizet, illetve almaszószt vagy joghurtot kell a kanálba önteni és ezt is be kell adni a betegnek.

Az ivóvíz helyett a belsőleges szuszpenzió elkészíthető narancslében, almalében vagy sovány tejben.

Beadása pohárral
A diszpergálódó tabletta/tabletták előírt napi dózisát bele kell tenni egy kis pohárba, ami kevés (maximum 100 ml) szobahőmérsékletű ivóvizet tartalmaz, hogy fehér, opálos folyadék keletkezzen. A folyadékot lehet óvatosan kevergetni kanállal, 1–2 percig. A gyógyszert azonnal be kell adni a betegnek. Még egy kis vizet kell önteni a pohárba, és ugyanazzal a kanállal újra szuszpendálni a maradék gyógyszert. A pohár teljes tartalmát be kell adni a betegnek, hogy a gyógyszer teljes egészében bevételre kerüljön.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Terhesség (lásd 4.6 pont).
- Fogamzóképes nők, akik nem alkalmaznak megbízható fogamzásgátlást (lásd 4.4 és 4.6 pont).
- Szoptatás (lásd 4.6 pont).
- Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek (cirrhosisszal vagy cirrhosis nélkül) (lásd 4.2 pont).
- Ha a máj transzaminázok (glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) és/vagy a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GPT)) kiindulási szintje > 3 × ULN (lásd 4.2 és 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A macitentán-kezelés előny-kockázat arányát a WHO funkcionális beosztása szerinti I. stádiumba sorolt pulmonális artériás hipertóniában szenvedő betegek esetében még nem állapították meg.

Májfunkció

A máj transzaminázok (GOT, GPT) emelkedett szintjét a PAH és endothelin receptor antagonisták (ERA) hatásának tulajdonították. Súlyos májkárosodás vagy emelkedett transzamináz-szintek esetén (> 3 × ULN) (lásd 4.2 és 4.3 pont) nem szabad elkezdeni az Opsumit-kezelést, valamint közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél sem javasolt. Az Opsumit-kezelés megkezdése előtt májenzimvizsgálatot kell végezni.

A betegeket monitorozni kell a májkárosodás jeleinek észlelése érdekében, illetve havonta ajánlott a GPT- és GOT-szint ellenőrzése. A transzamináz-szint hosszan tartó, megmagyarázhatatlan, klinikailag jelentős emelkedése esetén, vagy ha az emelkedést a bilirubinszint emelkedése (> 2 × ULN) kíséri, illetve ha májkárosodás klinikai tünetei jelentkeznek (pl. sárgaság), az Opsumit-kezelést fel kell függeszteni.

A májenzimszintek normál tartományba való visszatérése esetén az Opsumit-kezelés újraindítása megfontolható azoknál a betegeknél, akiknél nem voltak tapasztalhatók májkárosodás klinikai tünetei. Hepatológiai szakvélemény kérése ajánlott.

Hemoglobinkoncentráció

A hemoglobinkoncentrációk csökkenését kapcsolatba hozták az endotelinreceptor-antagonistákkal (ERA-k), köztük a macitentánnal is (lásd 4.8 pont). Placebokontrollos vizsgálatokban a macitentánnal összefüggő hemoglobinkoncentráció-csökkenés nem volt progresszív, a kezelés első 4-12 hete után stabilizálódott és stabil maradt a tartós kezelés ideje alatt. A macitentán és más ERA-k esetében vértranszfúziót indokló anémiás esetekről számoltak be. Súlyos anémiában szenvedő betegek esetében nem ajánlott az Opsumit-kezelés megkezdése. Ajánlott hemoglobinkoncentráció-mérést végezni az Opsumit-kezelés megkezdése előtt, illetve a kezelés ideje alatt, amikor az klinikailag indokolt.

Pulmonális venookkluzív betegség

Értágító szerek (főként prosztaciklinek) pulmonális venookklúzív betegségben szenvedő betegeknél történő alkalmazása esetén tüdőödéma előfordulását jelentették. Ezért, amennyiben pulmonális artériás hipertóniában szenvedő betegeknél macitentán szedése közben tüdőödémára utaló jeleket észlelnek, számolni kell a pulmonális venookkluzív betegség lehetőségével.

Alkalmazás fogamzóképes nők számára

A fogamzóképes nők Opsumit-kezelésének elkezdése előtt ellenőrizni kell, hogy nem áll-e fenn terhesség, szakszerű útmutatást kell adni a fogamzásgátló módszerekről, és megbízható fogamzásgátlást kell alkalmazni (lásd 4.3 és 4.6 pont). Az Opsumit-kezelés befejeztét követően egy

hónapig nem szabad teherbe esni. Az Opsumit-kezelés ideje alatt ajánlott havonta egyszer terhességi tesztet végezni, a terhesség korai felismerése érdekében.

Erős CYP3A4-induktorokkal történő egyidejű alkalmazás

Erős CYP3A4-induktorok jelenlétében csökkenhet a macitentán hatásossága. A macitentán erős CYP3A4-induktorokkal (pl. rifampicin, közönséges orbáncfű, karbamazepin és fenitoin) való kombinált alkalmazása kerülendő (lásd 4.5 pont).

Erős CYP3A4-inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazás

A macitentán erős CYP3A4-inhibitorokkal (pl. itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon, ritonavir és szakvinavir) történő együttes adásakor megfelelő körültekintéssel kell eljárni (lásd 4.5 pont).

Egyidejű alkalmazás közepesen erős, kettős vagy kombinált CYP3A4- és CYP2C9-inhibitorokkal

Elővigyázatosság szükséges, amikor a macitentánt közepesen erős, kettős CYP3A4- és CYP2C9-inhibitorokkal (például flukonazollal és amiodaronnal) alkalmazzák egyidejűleg (lásd 4.5 pont).

Akkor is elővigyázatosság szükséges, amikor a macitentánt egy közepesen erős CYP3A4-inhibitorral (például ciprofloxacinnal, ciklosporinnal, diltiazemmel, eritromicinnel, verapamillal), valamint egy közepesen erős CYP2C9-inhibitorral (például mikonazollal, piperinnel) adják együtt (lásd 4.5 pont).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nagyobb a hypotonia és az anémia előfordulásának kockázata macitentán-kezelés alatt. Következésképpen fontolóra kell venni a vérnyomás és a hemoglobinszint monitorozását. A súlyos vesekárosodásban szenvedő PAH-os betegek esetében nincs klinikai tapasztalat a macitentán alkalmazását illetően. Ezen populáció kezelésekor elővigyázatossággal kell eljárni. Nincs tapasztalat a macitentán alkalmazását illetően azoknál a betegeknél, akik dialíziskezelés alatt állnak, ezért ennél a populációnál nem ajánlott az Opsumit alkalmazása (lásd 4.2 és 5.2 pontok).

Ismert hatású segédanyagok

Az Opsumit diszpergálódó tabletta izomaltot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes fruktózintoleranciában a készítmény nem szedhető.

Egyéb segédanyagok

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

In vitro vizsgálatok

A citokróm P450 CYP3A4 a fő enzim, mely részt vesz a macitentán metabolizmusában, valamint aktív metabolitjának képződésében, a CYP2C8-, CYP2C9- és CYP2C19-enzimek csekély mértékű közreműködése mellett (lásd 5.2 pont). A macitentánnak és aktív metabolitjainak nincs klinikailag releváns gátló vagy serkentő hatása a citokróm P450 enzimekre.

A macitentán és aktív metabolitjai klinikailag releváns koncentrációban nem gátolják a hepatikus és vese uptake-transzportereket, beleértve a szervesanion-transzporter polipeptideket is (OATP1B1 és OATP1B3). A macitentán és aktív metabolitjai nem releváns szubsztrátjai az OATP1B1-nek és az OATP1B3-nak, azonban passzív diffúzióval bejutnak a májba.

A macitentán és aktív metabolitjai klinikailag releváns koncentrációban nem gátolják a máj és a vese effluxpumpáit, beleértve a multidrog-rezisztencia fehérjét (P-gp, MDR-1) és a multidrog- és toxikuskomponens-kilökő transzportereket (MATE1 és MATE2-K). A macitentán nem szubsztrátja a P-gp/MDR-1-nek.

Klinikailag releváns koncentrációkban a macitentán és aktív metabolitjai nem lépnek kölcsönhatásba azokkal a fehérjékkel, amelyek érintettek a máj epesótranszportjában, úgymint az epesóexport-pumpa (BSEP) és a nátrium-függő taurokolát-kotranszporter polipeptid (NTCP).

In vivo vizsgálatok

Erős CYP3A4-induktorok
Napi 600 mg rifampicin (erős CYP3A4-induktor) egyidejűleg alkalmazva 79%-kal csökkentette a dinamikus egyensúlyi állapotú macitentán-expozíciót, azonban nem befolyásolta az aktív metabolitok expozícióját. Olyan erős CYP3A4-induktor jelenlétében, mint például a rifampicin, számolni kell a macitentán hatásosságának csökkenésével. Kerülni kell a macitentán és az erős CYP3A4-induktorok kombinációját (lásd 4.4 pont).

Ketokonazol
Egy erős CYP3A4-inhibitor, a napi 400 mg ketokonazol jelenlétében a macitentán-expozíció körülbelül kétszeresére növekedett. A fiziológiai alapú farmakokinetikai modellezéssel (PBPK) meghatározott várható növekedés, naponta kétszer 200 mg ketokonazolt alkalmazva körülbelül háromszoros volt. Figyelembe kell venni az ilyen modellek bizonytalanságait. A macitentán aktív metabolitjainak expozíciója 26%-kal csökkent. Óvatosan kell eljárni a macitentán és erős CYP3A4-inhibitorok egyidejű alkalmazásakor (lásd 4.4 pont).

Flukonazol
Napi 400 mg flukonazol jelenléte mellett, ami egy közepesen erős, kettős CYP3A4- és CYP2C9-inhibitor, a macitentán-expozíció az élettani alapú farmakokinetikai modellezés alapján megközelítőleg 3,8-szeresére emelkedhet. Ugyanakkor nem volt klinikailag jelentős változás a macitentán aktív metabolitjának expozíciójában. Az ilyen modellezés bizonytalansági tényezőit azonban figyelembe kell venni. Elővigyázatosság szükséges, amikor a macitentánt közepesen erős, kettős CYP3A4- és CYP2C9-inhibitorokkal (például flukonazollal és amiodaronnal) alkalmazzák egyidejűleg (lásd 4.4 pont).

Szintén elővigyázatosság szükséges, amikor a macitentánt egy közepesen erős CYP3A4-inhibitorral (például ciprofloxacinnal, ciklosporinnal, diltiazemmel, eritromicinnel, verapamillal), valamint egy közepesen erős CYP2C9-inhibitorral (például mikonazollal, piperinnel) adják együtt (lásd 4.4 pont).

Warfarin
A naponta egyszeri 10 mg-os macitentán dózis többszöri adagolása nem volt hatással az S-warfarin (CYP2C9-szubsztrát) vagy az R-warfarin (CYP3A4-szubsztrát) expozíciójára, egy egyszeri 25 mg-os warfarin-dózis alkalmazását követően. A macitentán nem befolyásolta a warfarin farmakodinámiás hatását az INR-értékre. A warfarin nem befolyásolta a macitentán és aktív metabolitjainak farmakokinetikáját.

Szildenafil
Dinamikus egyensúlyi állapotban, naponta egyszeri 10 mg macitentánnal együtt alkalmazva a napi háromszori 20 mg szildenafil expozíciója 15%-kal növekedett. A CYP3A4-szubsztrát szildenafil nem befolyásolja a macitentán farmakokinetikáját, azonban 15%-kal csökkent a macitentán aktív metabolitjainak expozíciója. Ezeket a változásokat nem tekintik klinikailag relevánsnak.
A szildenafillel kombinálva adott macitentán hatékonyságát és biztonságosságát felnőtt PAH betegek körében végzett placebokontrollos vizsgálatban igazolták.

Ciklosporin A
Naponta kétszeri, 100 mg ciklosporin A-val egyidejűleg alkalmazott CYP3A4- és OATP inhibitorok nem befolyásolták klinikailag jelentős mértékben a macitentán és aktív metabolitjai steady state expozícióját.

Hormonális fogamzásgátlók
Napi egyszeri 10 mg macitentán nem befolyásolta az orálisan alkalmazott fogamzásgátló (1 mg noretiszteron és 35 µg etinilösztradiol) farmakokinetikáját.

Emlőkarcinóma-rezisztencia fehérje (BCRP) szubsztrát gyógyszerek
Napi egyszeri 10 mg macitentán nem befolyásolta BCRP szubsztrát gyógyszer (riociguát 1 mg; rozuvasztatin 10 mg) farmakokinetikáját.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Alkalmazás fogamzóképes nők számára/Fogamzásgátlás nőknél és férfiaknál

A fogamzóképes nők Opsumit-kezelésének elkezdése előtt ellenőrizni kell, hogy nem áll-e fenn terhesség, szakszerű útmutatást kell adni a fogamzásgátló módszerekről, és megbízható fogamzásgátlást kell alkalmazni (lásd 4.3 és 4.4 pont). Az Opsumit-kezelés befejeztét követően egy hónapig nem szabad teherbe esni. Az Opsumit-kezelés ideje alatt ajánlott havonta egyszer terhességi tesztet végezni, a terhesség korai felismerése érdekében.

Terhesség

A macitentán terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során reproduktív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Az emberre kifejtett lehetséges kockázat nem ismert. Az Opsumit ellenjavallt terhesség alatt és azoknál a fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak megbízható fogamzásgátlást (lásd 4.3 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a macitentán kiválasztódik-e az anyatejbe. A macitentán és metabolitjai bekerülnek a szoptató patkányok tejébe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Az Opsumit alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 pont).

Férfi termékenység

A macitentán-kezelést követően hím állatoknál tubuláris atrófia volt megfigyelhető a herékben (lásd 5.3 pont). Az ERA-t szedő betegeknél a spermiumok számának csökkenését figyelték meg. A macitentánnak, más ERA-khoz hasonlóan, nemkívánatos hatása lehet a férfiak spermatogenezisére.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A macitentán kismértékben befolyásolja a kerékpározáshoz, a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt hatásokat nem vizsgálták. Azonban a kerékpározáshoz, a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket esetleg befolyásoló mellékhatások (úgymint fejfájás, hypotonia) előfordulhatnak (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összegzése

A SERAPHIN vizsgálatban a leggyakrabban jelentett mellékhatás a nasopharyngitis (14%), a fejfájás (13,6%) és az anémia (13,2%, lásd 4.4 pont) volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A macitentán biztonságosságát egy hosszú távú, placebokontrollos klinikai vizsgálat során 742, PAH-ban szenvedő és tüneteket mutató felnőtt és serdülő betegen vizsgálták (SERAPHIN vizsgálat). A kezelés átlagos időtartama 103,9 hét volt a 10 mg macitentánnal kezelt csoport és 85,3 hét volt a placebocsoport esetében. A klinikai vizsgálat során azonosított, macitentánnal kapcsolatos mellékhatások felsorolását az alábbi táblázat tartalmazza. A táblázatban a forgalomba hozatalt követően azonosított mellékhatások is szerepelnek.

A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori (≥ 1/10); gyakori (≥ 1/100 – < 1/10); nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100); ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000); nagyon ritka (< 1/10 000); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg).

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nagyon gyakori	Nasopharyngitis
	Nagyon gyakori	Bronchitis
	Gyakori	Pharyngitis
	Gyakori	Influenza
	Gyakori	Húgyúti fertőzés
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Anemia, hemoglobinszint csökkenés[5]
	Gyakori	Leukopenia[6]
	Gyakori	Thrombocytopenia[7]
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Túlérzékenységi reakciók (pl. angioödéma, pruritus, kiütés)[1]
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Hypotonia[2], kipirulás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	Orrdugulás[1]
Máj- és epebetegségek és tünetek	Gyakori	Emelkedett transzaminász szintek[4]
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Gyakori	Fokozott uterus vérzés[8]
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Ödéma, folyadékretenció[3]

[1] Összesített, placebokontrollos vizsgálatokból származó adatok.

[8] Beleértve a következő preferált kifejezéseket is: erős menstruációs vérzés, kóros uterus vérzés, menstruációk közötti vérzés, uterus/vaginalis vérzés, polymennorhoea és szabálytalan menstruáció. A gyakoriság a nőknél történt expozíción alapul.

Kiválasztott mellékhatások leírása

[2]A hipotóniát az ERA-k, köztük a macitentán alkalmazásával hozták összefüggésbe. A SERAPHIN-ban, egy PAH-ban szenvedő betegek körében végzett hosszú távú, kettős vak vizsgálatban a 10 mg macitentánnal kezelt betegek 7,0%-a, míg a placebóval kezelt betegek 4,4%-a számolt be hypotoniáról. Ez a 10 mg-os dózisú macitentán-kezelés esetében 3,5 esemény/100 betegévnek, míg a placebo esetében 2,7 esemény/100 betegévnek felel meg.

[3]Az ödémát/folyadékretenciót az ERA-k, köztük a macitentán alkalmazásával hozták összefüggésbe. A SERAPHIN-ban, egy PAH-ban szenvedő betegek körében végzett, hosszú távú, kettős vak vizsgálatban a 10 mg-os dózisú macitentánnal kezelt betegeknél 21,9%-nál, míg a placebo esetében 20,5%-nál jelentkezett mellékhatásként az ödéma. Egy idiopátiás tüdőfibrózisban szenvedő, felnőtt betegek körében végzett, kettős vak vizsgálatban a macitentánnal kezelt betegeknél 11,8%-nál, míg a placebo esetében 6,8%-nál jelentkezett mellékhatásként a perifériás ödéma. Kettő, szisztémás szklerózissal összefüggésbe hozható ujjfekélyes, felnőtt betegek körében végzett, kettős vak klinikai vizsgálatban a 10 mg macitentánnal kezelt betegeknél 13,4-16,1%-nál, míg a placebo esetében 6,2-4,5%-nál jelentkezett mellékhatásként a perifériás ödéma.

Kóros laboratóriumi eredmények

[4]Máj transzaminázok

A SERAPHIN-ban, egy kettős vak, PAH-ban szenvedő felnőtt betegek körében végzett vizsgálatban a transzaminázok (GPT/GOT) szintjének a normálérték felső határának háromszorosánál magasabb szintre történő emelkedése a 10 mg-os dózisú macitentán-kezelésben részesült betegek 3,4%-ánál, míg a placebokezelésben részesült betegek 4,5%-ánál fordult elő. A normálérték felső határának ötszörösénél magasabb szint a 10 mg-os dózisú macitentán-csoportban a betegek 2,5%-ánál, a placebocsoportban pedig a betegek 2%-ánál volt megfigyelhető.

[5]Hemoglobin

A SERAPHIN-ban, egy PAH-ban szenvedő felnőtt betegek körében végzett, kettős vak vizsgálatban a placebocsoport hemoglobinszintjéhez képest a 10 mg-os dózisú macitentán-csoportban átlagosan 1 g/dl csökkenés volt megfigyelhető. A kiindulási értékről 10 g/dl alá csökkent a hemoglobinkoncentráció a 10 mg-os dózisú macitentánnal kezelt betegek 8,7%-nál és a placebóval kezelt betegek 3,4%-ánál.

[6]Fehérvérsejtek

A SERAPHIN-ban, egy PAH-ban szenvedő felnőtt betegek körében végzett, kettős vak vizsgálatban a 10 mg-os dózisú macitentánnal kezelt betegeknél a $0,7 \times 10^9$/l-es kiindulási értékéhez képest az átlagos leukocitaszám csökkenése volt megfigyelhető, míg a placebocsoportban nem mutatkozott változás.

[7]Trombociták

A SERAPHIN-ban, egy PAH-ban szenvedő felnőtt betegek körében végzett, kettős vak vizsgálatban a 10 mg-os dózisú macitentánnal való kezelés 17×10^9/l-rel, míg a placebóval történt kezelés 11×10^9/l-rel csökkentette az átlagos trombocitaszámot.

Hosszú távú biztonságosság

A kulcsfontosságú (pivotális) SERAPHIN kettős vak vizsgálatban résztvevő 742 beteg közül 550 beteg lépett be a hosszú távú, nyílt elrendezésű (*open-label* – OL) kiterjesztéses vizsgálatba. (A nyílt elrendezésű kohorszban 182 olyan beteg volt, akik folytatták a 10 mg macitentán-kezelést és

368 olyan beteg, akik eddig placebót vagy 3 mg macitentánt kaptak, és 10 mg macitentán-kezelésre váltottak.)

Ennek az 550 betegnek a hosszú távú, 3,3 éves medián időtartamú követése valamint egy 10,9 éves maximális expozíció adatai olyan biztonságossági profilt mutattak, ami konzisztens volt a SERAPHIN kettős vak fázisa alapján fent leírtakkal.

Gyermekek és serdülők (≥ 2 éves kortól 18 évesnél fiatalabb korig)

A macitentán biztonságosságát a TOMORROW vizsgálatban értékelték, ami egy, PAH-ban szenvedő, gyermekgyógyászati betegeknél végzett, III. fázisú vizsgálat volt. Összesen 72, legalább 2 éves, de 18 évesnél fiatalabb beteget randomizáltak, és mindannyian Opsumit-ot kaptak. A beválasztáskor az átlagéletkor 10,5 év volt (tartomány: 2,1 év–17,9 év). A randomizált vizsgálatban a kezelés medián időtartama 168,4 hét volt (tartomány: 12,9 hét–312,4 hét) az Opsumit-karon.

Összességében a biztonságossági profil ebben a gyermekgyógyászati populációban összhangban volt a felnőtt populációban megfigyelttel. A fenti táblázatba foglalt mellékhatások mellett az alábbi, gyermekgyógyászati mellékhatásokról számoltak be: felső légúti fertőzés (31,9%), rhinitis (8,3%) és gastroenteritis (11,1%).

Gyermekgyógyászati populáció (≥ 1 hónapos kortól 2 évesnél fiatalabb korig)

További 11, legalább 1 hónapos, de 2 évesnél fiatalabb beteget választottak be, akik randomizáció nélkül kaptak Opsumit-ot. Kilenc beteg a TOMORROW vizsgálat nyílt elrendezésű karjáról, két japán beteg pedig a PAH3001 vizsgálatból került beválasztásra. A beválasztáskor a TOMORROW vizsgálat betegeinek életkor tartománya 1,2 év–1,9 év volt, és a kezelés medián időtartam 37,1 hét volt (tartomány: 7,0–72,9 hét). A beválasztáskor a PAH3001 vizsgálat 2 betegének életkora 21 hónap és 22 hónap volt.

Összességében a biztonságossági profil ebben a gyermekgyógyászati populációban összhangban volt a felnőtt populációban és a legalább 2 éves, de 18 évesnél fiatalabb korú gyermekeknél és serdülőknél megfigyelttel, ugyanakkor nagyon korlátozott mennyiségű klinikai biztonságossági adat áll rendelkezésre ahhoz, hogy erőteljes biztonságossági következtetést lehessen megállapítani a 2 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati populációra.

A macitentán biztonságosságát 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem igazolták (lásd 4.2 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A macitentánt egyszeri, legfeljebb 600 mg-os dózisban alkalmazták egészséges felnőtt vizsgálati alanyoknál. A megfigyelt nemkívánatos reakciók a következők voltak: fejfájás, hányinger és hányás. Túladagolás esetén a szokásos szupportív kezelést kell szükség szerint alkalmazni. A macitentán nagyfokú fehérjekötő tulajdonsága miatt nem valószínű, hogy a dialízis hatásos lehet.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: vérnyomáscsökkentők, vérnyomáscsökkentők pulmonális artériás hypertóniára, ATC-kód: C02KX04.

Hatásmechanizmus

Az endotelin (ET)-1 és receptorai (ET_A és ET_B) számos folyamatban részt vesznek, úgymint vazokonstrikció, fibrózis, proliferáció, hipertrófia és gyulladás. Olyan kóros állapotokban, mint a PAH a helyi ET-rendszer upreguláldódik és szerepet játszik a vaszkuláris hipertrófiában és a szervi károsodásban.

A macitentán egy oralisan aktív, hatásos endotelinreceptor-antagonista, amely az ET_A- és ET_B-receptoron egyaránt kifejti hatását és *in vitro* körülmények között hozzávetőlegesen 100-szorosan szelektívebb az ET_A iránt, mint az ET_B iránt. A macitentán nagy receptoraffinitást és tartós kötődést mutat a humán pulmonalis artériás simaizomsejtek ET receptoraihoz. Ez megakadályozza az endotelin által mediált másodlagos hírvivőrendszerek aktiválódását, így a vazokonstrikciót és simaizomsejt-proliferációt.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Hatásosság a pulmonális artériás hipertóniában szenvedő betegeknél

A hosszú távú morbiditás és mortalitás értékeléséhez egy multicentrikus, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportos, eseményvezérelt, III. fázisú (AC-055-302/SERAPHIN) kimenetelt elemző vizsgálatot végeztek 742, PAH tüneteket mutató beteg részvételével, akiket három kezelési csoportba randomizáltak (placebo [n = 250], illetve 3 mg [n = 250] vagy 10 mg [n = 242] macitentán naponta egyszer).

A vizsgálat kezdetekor a legtöbb bevont beteget (64%) állandó dózisú, speciális PAH-terápiával, azaz orálisan alkalmazott foszfodiészteráz-inhibitorokkal (61%) és/vagy belélegzett/orálisan alkalmazott prosztanoidokkal (6%) kezeltek.

A vizsgálat elsődleges végpontját a kettős vak kezelés végéig előforduló első morbiditási vagy mortalitási esemény (úgymint halál, pitvari septostomia, tüdőtranszplantáció, intravénás (iv.) vagy szubkután (sc.) prosztanoid-kezelés megkezdése vagy a PAH egyéb súlyosbodása) időpontja volt. A vizsgálat meghatározása alapján a PAH egyéb súlyosbodása akkor áll fenn, ha az alábbiak közül mindhárom állítás igaz: a 6 perces séta alatt megtett távolság (6MWD) tartósan, legalább 15%-kal csökkent a kiindulási értékhez képest, súlyosbodtak a PAH tünetei (a WHO funkcionális beosztása szerinti súlyosbodás vagy jobbszívfél-elégtelenség), illetve újabb PAH-kezelés szükségessége. Minden eseményt egy független, a kezelési beosztást nem ismerő bizottság igazolt.

A vizsgálat végéig (end-of-study, EOS) minden betegnek nyomon követték a vitális állapotát. Egy előre meghatározott számú elsődleges végpont elérése jelentette a vizsgálat végét. A kezelés vége (end-of-treatment, EOT) és a vizsgálat vége közötti időszakban a betegek nyílt elrendezésben 10 mg macitentánt vagy más PAH-kezelést kaphattak. A teljes kettős vak kezelés medián időtartama 115 hét volt (legfeljebb 188 hetes macitentán-kezelés).

A betegek átlagéletkora 46 év (12 és 85 év közöttiek, ebből 20 beteg volt 18 évesnél fiatalabb, 706 beteg volt 18 és 74 év közötti, és 16 beteg volt 75 éves vagy annál idősebb) volt, többségük kaukázusi (55%) és nő (77%) volt. Körülbelül a betegek 52%-a volt II-es, 46%-a volt III-as és 2%-a volt IV-es stádiumú a WHO funkcionális besorolása alapján.

A vizsgált populációban az idiopátiás vagy öröklődő PAH volt a leggyakoribb betegség (57%), ezt követte a kötőszöveti rendellenességekkel kapcsolatos PAH (31%), a korrigált, egyszerű veleszületett

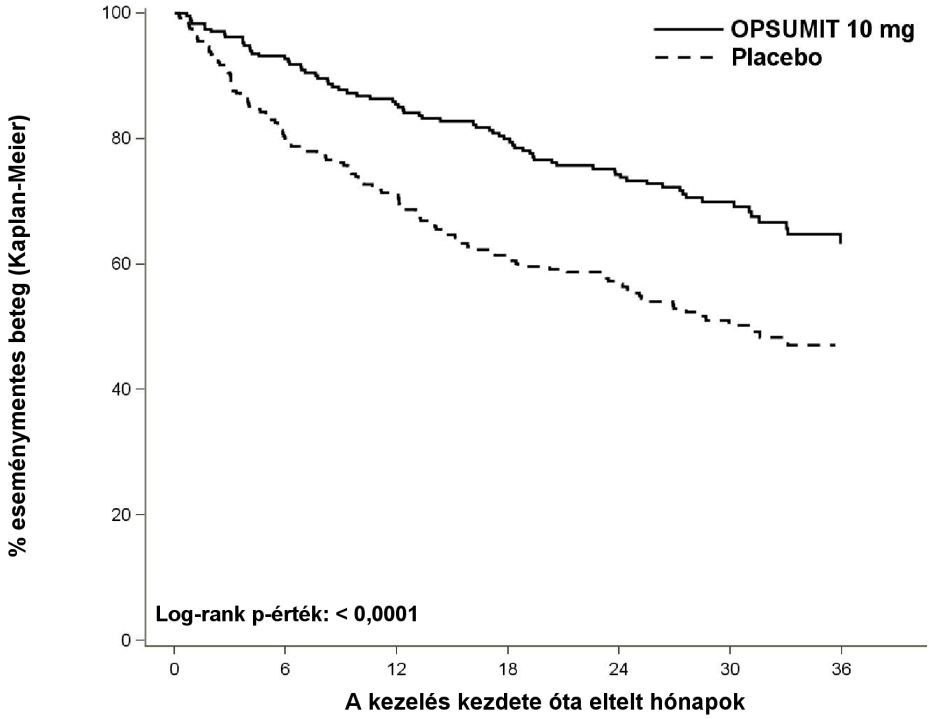
szívbetegséggel kapcsolatos PAH (8%) és más eredetű PAH (gyógyszerek és toxinok [3%] és HIV [1%]).

Kimeneti végpontok

A 10 mg-os dózisú macitentánnal való kezelés a placebóhoz képest 45%-os kockázatcsökkenést (kockázati arány [HR] 0,55; 97,5%-os CI (konfidenciaintervallum) 0,39-0,76; log-rank p < 0,0001) eredményezett a kompozit morbiditási és mortalitási végpont tekintetében a kezelés befejezéséig tartó időszakban [1. ábra és 2. táblázat]. A kezelés hatása gyorsan jelentkezett és fennmaradt.

A 10 mg-os dózisú macitentánnal való kezelés hatásossága az elsődleges végpontra monoterápiás és kombinált formában alkalmazva is, a WHO funkcionális besorolásának megfelelően (I/II és III/IV) konzisztens volt az életkor, a nem, az etnikai hovatartozás, a földrajzi régió és a betegség etiológiája szerinti alcsoportokban.

1. ábra A Kaplan–Meier-becslés szerint az első morbiditási-mortalitási esemény a SERAPHIN vizsgálatban.



Kockázatnak kitettek száma

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

2. táblázat Kimeneti események összefoglalása

Végpontok és statisztika	Betegek, akiknél valamilyen esemény jelentkezett		A kezelés összehasonlítása: 10 mg macitentán vs. placebo			
	Placebo (n = 250)	Macitentán 10 mg (n = 242)	Az abszolút kockázat csökkenése	A relatív kockázat csökkenése (97,5%-os CI)	HR [a] (97,5%-os CI)	Log-rank p-érték
Morbiditási-mortalitási esemény [b]	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001

Halál[c] n (%)	19 (7,6%)	14 (5,8%)	2%	36% (-42%; 71%)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
A PAH súlyosbodása n (%)	93 (37,2%)	59 (24,4%)	13%	49% (27%; 65%)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
Az iv./sc. prosztanoid-kezelés kezdete n (%)	6 (2,4%)	1 (0,4%)	2%			

[a] = a Cox-féle proporcionális veszélyek modell alapján

[b] = azon betegek %-os aránya, akiknél valamilyen esemény jelentkezett 36 hónap alatt = 100 × (1 - KM-becslés)

[c] = bármely okból bekövetkező halál a kezelés időszakának végéig, tekintet nélkül a korábbi súlyosbodásra**Error! Bookmark not defined.**

A bármely okból bekövetkezett halálozások száma a vizsgálat végéig tartó időszakban a 10 mg macitentánnal kezelt csoportban 35, míg a placebóval kezelt csoportban 44 volt (HR 0,77; 97,5%-os CI 0,46-1,28).

A PAH-hal kapcsolatos halálesetek kockázata és a PAH miatti kórházi kezelés a kezelés időszakának végéig a placebocsoporthoz (84 esemény) képest 50%-kal (HR 0,50; 97,5%-os CI 0,34-0,75; log-rank p < 0,0001) csökkent a 10 mg-os dózisú macitentán-csoportban (50 esemény). 36 hónap alatt a placebóval kezelt betegek 44,6%-a, a 10 mg macitentánnal kezelt betegeknek pedig a 29,4%-a (abszolút kockázat csökkenése: ARR = 15,2%) szorult kórházi ellátásra vagy halt meg PAH-hal kapcsolatos ok miatt.

Tüneti végpontok

Másodlagos végpontként a fizikai terhelhetőséget definiálták. A 6. hónapra 10 mg-os dózisú macitentánnal való kezelés hatására a 6 perces séta alatt megtett távolság (6MWD) placebokorrigált átlagos távolságnövekménye 22 méter volt (97,5%-os CI: 3-41; p = 0,0078). A 6MWD értékelése funkcionális besorolás alapján placebokorrigált átlagos növekedést eredményezett a 6. hónapra a kiindulási értékhez képest, ami 37 métert (97,5%-os CI: 5-69) jelentett a III/IV stádiumba sorolt és 12 métert (97,5%-os CI: −8-33) a I/II stádiumba sorolt betegek esetében. A macitentánnal elért növekedés a 6MWD felmérés eredményét illetően a vizsgálat teljes időtartama alatt fennmaradt.

A 10 mg-os macitentánnal való kezelés hatására a 6. hónapra 74%-kal nagyobb volt az esély a jobb WHO funkcionális besorolásra a placebocsoport betegeinél tapasztaltakhoz képest (kockázati arány 1,74; 97,5%-os CI: 1,10-2,74; p = 0,0063).

Az SF-36-os kérdőív eredményei alapján a 10 mg-os dózisú macitentánnal való kezelés javította az életminőséget.

Hemodinamikai végpontok

A 6 hónapos kezelést követően a betegek egy részénél (placebo [n = 67], 10 mg-os dózisú macitentán [n = 57]) megvizsgálták a hemodinamikai paramétereket. A 10 mg-os dózisú macitentánnal kezelt betegeknél 36,5%-os (medián érték) csökkenés (97,5%-os CI: 21,7-49,2%) volt megfigyelhető a pulmonalis vascularis rezisztencia előfordulását illetően, és 0,58 l/perc/m^2-rel növekedett (97,5%-os CI: 0,28-0,93 l/min/m^2) a szívindex a placebóval kezelt betegek értékeihez képest.

Hosszú távú adatok PAH-ban

A SERAPHIN vizsgálat kettős vak (*double-blind* – DB) fázisában 10 mg macitentánnal kezelt 242 beteg hosszú távú követése esetén, akik közül 182 beteg folytatta a macitentán-kezelést a nyílt

elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatban (SERAPHIN OL) (DB/OL kohorsz), a túlélés Kaplan–Meier-féle becslése az 1., 2., 5., 7. és 9. évben sorrendben 95%, 89%, 73%, 63% és 53% volt.

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknél és serdülőknél a hatásosságot főként extrapolációs módszerrel határozták meg, mely az expozíciónak a felnőttek hatásos dózistartományával való megfeleltetésen alapul, tekintettel arra, hogy a betegség gyermekeknél és felnőtteknél hasonló, valamint az alább leírt, III. fázisú TOMORROW vizsgálat szupportív hatásossági és biztonságossági adatain.

Egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált, III. fázisú vizsgálatot végeztek, egy nyílt elrendezésű, egykaros, kiterjesztéses periódussal (TOMORROW), ami a tünetekkel járó PAH-ban szenvedő, gyermekgyógyászati betegeknél értékelte a macitentán farmakokinetikai tulajdonságait, hatásosságát és biztonságosságát.

Az elsődleges végpont a farmakokinetikai tulajdonságok jellemzése volt (lásd 5.2 pont).

A legfontosabb másodlagos összesített végpont a *Clinical Events Committee* (CEC) által megerősített, a randomizáció és vizsgálat törzsidőszakának végét (*end of the core period* – EOCP) jelző vizit alatt a betegség első progressziójáig eltelt idő volt, ami meghatározás szerint a halálozás (bármilyen okból bekövetkező halálozás) vagy pitvari septostomia vagy Potts-féle anasztomózis, vagy a tüdőtranszplantációs listára történő regisztráció, vagy a PAH súlyosbodása miatti hospitalizáció vagy a PAH klinikai súlyosbodása. Meghatározása szerint a PAH klinikai súlyosbodása: egy új, PAH-specifikus terápia vagy iv. diuretikum vagy folyamatos oxigén alkalmazásának szükségessége vagy annak elkezdése, VALAMINT az alábbiak közül legalább 1: a WHO szerinti funkcionális osztályozás súlyosbodása, újonnan kialakuló vagy súlyosbodó ájulás, vagy újonnan kialakuló vagy súlyosbodó, legalább 2 PAH tünet, vagy újonnan kialakuló vagy súlyosbodó, oralis diuretikumokra nem reagáló, jobb szívfél elégtelenség jelei.

További másodlagos végpontok közé tartozott az első, CEC által megerősített, PAH miatti hospitalizációig eltelt idő, a CEC által megerősített, PAH miatti halálozásig eltelt idő, a randomizáció és az EOCP között, a randomizáció és az EOCP között a bármilyen okból bekövetkező halálozásig eltelt idő, a WHO szerinti funkcionális osztályozásban bekövetkezett változás, valamint az agyi natriureticus peptid N-terminális prohomon (*N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide* – NT-proBNP) adatok.

Gyermekek és serdülők (≥ 2 éves kortól 18 évesnél fiatalabb korig)

Összesen 148, legalább 2 éves, de 18 évesnél fiatalabb korú beteget randomizáltak 1:1 arányban vagy macitentánra vagy hagyományos kezelésre. A hagyományos kezelés részét képezi a nem specifikus PAH kezelése és/vagy legfeljebb 2, PAH-specifikus gyógyszer (köztük egy másik endothelin receptor antagonista), kivéve a macitentánt és az iv./sc. prosztanoidokat. Az átlagéletkor 9,8 év volt (tartomány: 2,1 év–17,9 év), köztük 35 (23,6%) ≥2–<6 éves, 61 (41,2%) ≥6–<12 éves, valamint 52 (35,1%) ≥12–<18 éves. A betegek többsége fehér bőrű (51,4%) és nő (59,5%) volt. A betegek WHO funkcionális stádiuma I (25,0%), II (56,1%) vagy III (18,9%) volt.

Az idiopathiás PAH volt a leggyakoribb etiológia a vizsgálati populációban (48,0%), amit a veleszületett szívbetegség műtétje utáni, társuló PAH (28,4%), a veleszületett szívbetegséggel együtt járó PAH (17,6%), az öröklődő PAH (4,1%), valamint a kötőszöveti betegséggel járó PAH (2,0%) követett. Az egyidejűleg fennálló krónikus szívbetegségbe csak típusosan kisebb, kísérő eltérések tartoztak, mint például a pre-tricuspidalis és post-tricuspidalis söntök, a pitvari septum defectus, a kamrai septum defectus, az átjárható ductus arteriosus Botalli, melyek egyike sem tekinthető a PAH mértéke okozójának.

A randomizált vizsgálatban a kezelés átlagos időtartama 183,4 hét volt a macitentán-karon, és 130,6 hét volt a hagyományos kezelési karon.

Kevesebb, CEC által megerősített betegség progressziót, mint legfontosabb másodlagos végpont eseményt figyeltek meg a macitentán-karon (21 esemény/73 beteg, 29%), szemben a hagyományos kezelési karral (24 esemény/75 beteg, 32%), az abszolút kockázatcsökkenés 3%. A relatív hazárd 0,828 volt (95%-os CI: 0,460; 1,492; 2-oldalas stratifikált p-érték = 0,567). A kedvező hatás irányába mutató, számszerű tendenciát főként a PAH klinikai súlyosbodása okozta.

Egyéb másodlagos hatásossági analízisek

Ugyanolyan számú, PAH miatti első, megerősített hospitalizáció eseményt figyeltek meg mindkét csoportban (macitentán 11, illetve hagyományos kezelés 11; korrigált HR = 0,912, 95%-os CI = [0,393; 2,118]). A PAH miatti, CEC által megerősített halálozásig és a bármely okból bekövetkezett halálozásig eltelt idő vonatkozásában 7 halálesetet figyeltek meg a macitentán-karon (amelyből a CEC szerint 6 volt a PAH következménye), szemben a hagyományos kezelési karon megfigyelt 6 halálesettel (amelyből a CEC szerint 4 volt a PAH következménye).

A 12. héten a WHO I vagy II funkcionális stádiumban számszerűen nagyobb arányban jelentették a macitentán-karon, mint a hagyományos kezelési karon (88,7% a macitentán-karon, illetve 81,7% a hagyományos kezelési karon), csakúgy, mint a 24. héten (90,0% a macitentán-karon, illetve 82,5% a hagyományos kezelési karon).

A macitentán-kezelés hajlamos volt csökkenteni a kiindulási NT-proBNP (pmol/l) százalékarányát a 12. héten, a hagyományos kezelési karhoz képest (geometriai átlagarány: 0,72; 95%-os CI: 0,49 – 1,05); de az eredmények nem voltak statisztikailag szignifikánsak (2-oldalas p-érték: 0,086). A nem szignifikáns tendencia kevésbé volt kifejezett a 24. héten (geometriai átlagarány: 0,97; 95%-os CI: 0,66 – 1,43; 2-oldalas p-érték: 0,884).

A ≥2 éves kortól 18 évesnél fiatalabb korig terjedő betegek hatásossági eredményei hasonlóak voltak a felnőtt betegek eredményeihez.

Gyermekek (≥ 1 hónapos kortól 2 évesnél fiatalabb korig)

További 11, ≥ 1 hónapos kortól 2 évesnél fiatalabb korig terjedő betegeket vontak be, aki randomizáció nélkül kapott macitentánt, 9 beteget a TOMORROW-vizsgálat nyílt elrendezésű karjáról, és két, japán beteget a PAH3001-vizsgálatból. A PAH3001 egy multicentrikus, egykaros, III. fázisú vizsgálat volt, PAH-ban szenvedő, japán gyermekgyógyászati résztvevőkkel (életkoruk ≥ 3 hónap és < 15 év között volt), amit a macitentán farmakokinetikai tulajdonságainak és hatásosságának értékelése érdekében végeztek.

A vizsgálat megkezdésekor a TOMORROW-vizsgálat 6 betege kapott PDE5i-kezelést. A beválogatáskor a betegek életkora 1,2 év és 1,9 év közé esett. A betegek WHO funkcionális stádiuma II (4) vagy III (5) volt. A veleszületett szívbetegséggel együtt járó PAH volt a leggyakoribb etiológia (5 beteg), amit az idiopathiás PAH követett (4 beteg). A kezdetben alkalmazott napi adag 2,5 mg macitentán volt, amíg a betegek elérték a 2 éves életkort. A 37,3 hetes medián követési idő után egyetlen betegnél sem észleltek CEC által megerősített betegség progresszió eseményt, CEC által megerősített, PAH miatti hospitalizációt, CEC által megerősített, PAH miatti halálesetet, sem bármely okból bekövetkezett halálozás eseményt. Az NT-proBNP 42,9%-kal csökkent (n = 6) a 12. héten, 53,2%-kal (n = 5) a 24. héten, és 26,1%-kal (n = 6) a 36. héten.

A vizsgálat megkezdésekor a PAH3001-vizsgálat 1 japán betege kapott PDE5i-kezelést. Mindkét japán beteg fiú volt, és a beválogatáskor az életkoruk 21 hónap és 22 hónap volt. Mindkét beteg Panama funkcionális stádiuma I és II volt, és a vezető etiológia a posztoperatív PAH volt. A 24. héten a kiindulási NT-proBNP-szint -3,894 pmol/l-es, illetve -16,402 pmol/l-es csökkenését figyelték meg.

Felnőtt betegekhez való expozíció megfelelőséget nem állapítottak meg ebben a korcsoportban (lásd 4.2 és 5.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A macitentán és aktív metabolitjainak farmakokinetikáját főként egészséges felnőtt vizsgálati alanyokra vonatkozóan dokumentálták. A macitentán expozíciója PAH-ban szenvedő felnőtt betegeknél körülbelül 1,2-szer nagyobb volt, mint egészséges vizsgálati alanyoknál. Betegeknél az aktív metabolit – amely körülbelül 5-ször kevésbé hatásos mint a macitentán –expozíciója körülbelül 1,3-szer nagyobb volt, mint egészségeseknél. A macitentán farmakokinetikáját nem befolyásolta a betegség súlyossága PAH betegeknél.

Ismételt alkalmazást követően a macitentán farmakokinetikája dózisarányos egészen 30 mg-ig.

Felszívódás

A macitentán maximális plazmakoncentrációját az alkalmazást követően körülbelül 8–9 óra múlva éri el a filmtabletta és a diszpergálódó tabletta esetén. Ezt követően a macitentán és aktív metabolitjának plazmakoncentrációja lassan csökkenni kezd, így a macitentán látszólagos eliminációs felezési ideje körülbelül 16 óra, aktív metabolitjáé pedig körülbelül 48 óra.

Egészséges felnőtt vizsgálati alanyoknál a macitentán és aktív metabolitjának expozícióját az étel nem befolyásolja, ezért a macitentánt étkezés közben és attól függetlenül is be lehet venni.

Eloszlás

A macitentán és aktív metabolitja nagymértékben kötődik plazmafehérjékhez (> 99%), elsősorban az albuminhoz, kisebb mértékben az alfa-1 savas glikoproteinhez. A macitentán látszólagos eloszlási térfogata (Vss/F) körülbelül 50 l, míg aktív metabolitjáé (ACT-132577) körülbelül 40 l, ami jelzi, hogy a macitentán és az ACT-132577 jól eloszlik a szövetekben.

Biotranszformáció

A macitentánnak négy elsődleges anyagcsereútja van. A szulfamid propil-csoportjának eltávolítása oxidatív úton farmakológiailag aktív metabolitot eredményez. Ez a reakció a citokróm P450 enzimrendszeren keresztül játszódik le, főként (körülbelül 99%-ban) a CYP3A4, kis mértékben pedig a CYP2C8, CYP2C9 és CYP2C19 felelősek érte. Az aktív metabolit a humán plazmában kering és hozzájárulhat a farmakológiai hatáshoz. Az egyéb anyagcsereutak nem eredményeznek farmakológiailag aktív termékeket. Ezen útvonalakban túlnyomórészt a CYP2C9 szerepel, a CYP2C8-, CYP2C19- és CYP3A4 csekély mértékben vesz részt.

Elimináció

A macitentán csak azután választódik ki, miután az nagymértékben metabolizálódott. A fő eliminációs útvonal a vizelettel keresztüli kiürülés, ez körülbelül a dózis 50%-át jelenti.

A filmtabletta és a diszpergálódó tabletta gyógyszerformák összehasonlítása

A 10 mg macitentán bioekvivalenciáját a filmtabletta és a 4 × 2,5 mg diszpergálódó tabletta között egy vizsgálatban 28, egészséges vizsgálati alanynál igazolták.

Különleges betegcsoportok

A nemnek és az etnikai hovatartozásnak nincs klinikailag jelentős hatása a macitentán és aktív metabolitjának farmakokinetikájára.

Vesekárosodás

Súlyos vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegeknél a macitentán expozíciója 1,3-szorosával, az aktív metabolitjának expozíciója pedig 1,6-szorosával növekedett. Ez az emelkedés nem tekinthető

klinikailag jelentősnek (lásd 4.2 és 4.4 pontok).

Májkárosodás

Enyhe, közepesen súlyos, illetve súlyos májkárosodásban szenvedő felnőtt betegeknél a macitentán expozíciója felnőtteknél 21%-kal, 34%-kal, illetve 6%-kal, míg az aktív metabolit expozíciója 20%-kal, 25%-kal, illetve 25%-kal csökkent. Ez a csökkenés nem tekinthető klinikailag jelentősnek (lásd 4.2 és 4.4 pontok).

Gyermekek és serdülők (≥ 1 hónapos kortól 18 évesnél fiatalabb korig)

A macitentán és aktív metabolitjának, az aprocitentánnak a farmakokinetikai tulajdonságait 47, ≥ 2 éves gyermekgyógyászati betegnél, és 11, legalább 1 hónapos, de 2 évesnél fiatalabb betegnél jellemezték.
A macitentán testtömegen alapuló adagolási rendje olyan megfigyelt/szimulált expozíciókat eredményezett a 2 évestől 18 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati betegeknél, ami a naponta egyszer 10 mg-ot kapott felnőtt, PAH-ban szenvedő betegeknél és egészséges vizsgálati alanyoknál megfigyelt expozícióhoz hasonló volt.
A naponta egyszer 10 mg-ot kapott felnőtt, PAH-ban szenvedő betegeknél észlelt macitentán-expozícióhoz hasonló expozíció nem került elérésre a legalább 1 hónapos, de 2 évesnél fiatalabb korcsoportban (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Kutyákban, a humán terápiás expozíciónak megfelelő expozíció mellett, a macitentán csökkentette a vérnyomást. A humán terápiás expozíció 17-szeresénél, 4-39 hetes kezelést követően megfigyelhető volt az intima megvastagodása a koszorúereknél. A fajspecifikus érzékenység és a biztonságossági határ miatt ez az eredmény nem tekinthető relevánsnak az emberre nézve.

A macitentán-kezelést követően a máj súlyának növekedése és a májsejtek hipertrófiája volt megfigyelhető egerekben, patkányokban és kutyákban. Ezek a nagyrészt reverzibilis változások a máj a megnövekedett metabolikus igényhez való fiziológiás adaptációjának tekinthetők.

Egereken végzett karcinogenitási vizsgálatokban a macitentán minden dózisa minimális vagy enyhe nyálkahártya-hiperpláziát és gyulladásos infiltrációt indukált az orrüreg submucosa rétegében.
A 3 hónapig tartó, egereken, valamint a patkányokon és kutyákon végzett toxikológiai vizsgálatok során nem észleltek elváltozásokat az orrüregben.

A macitentán standard *in vitro* és *in vivo* tesztsorozatban nem mutatott genotoxikus hatást.
A macitentán *in vivo* nem mutatott fototoxikus hatást a humán terápiás dózis akár 24-szeresének megfelelő egyszeri dózisnak megfelelő expozíciónál sem.
Patkányokban a humán terápiás expozíció 18-szorosa, egerekben annak 116-szorosa mellett sem találtak karcinogenitásra utaló jeleket a karcinogenitási vizsgálatok 2 éves időtartama alatt.

Hím patkányokon és kutyákon végzett krónikus toxicitási vizsgálatok során testicularis tubularis dilatációt figyeltek meg 11,6-os (patkány) és 5,8-as (kutya) biztonsági határokkal. A tubularis dilatáció teljesen reverzibilis volt. A humán terápiás expozíció 4-szerese mellett testicularis tubularis atrófia volt megfigyelhető patkányokban 2 éves kezelést követően. Alacsony spermatermelést figyeltek meg teljes élettartamot lefedő karcinogenicitási vizsgálatban patkányokban, és ismételt adagolású toxicitási vizsgálatokban kutyákban olyan expozíció esetén, amely alapján a biztonsági határ értéke patkányokban 9,7 és kutyákban 23 volt. A termékenységet illetően a biztonsági határ értéke 18 volt a hím és 44 volt a nőstény patkányok esetében. Az egerek 2 évig tartó kezelése alatt nem észleltek hereelváltozásokat.

A macitentán minden vizsgált dózisban teratogén hatásának bizonyult nyulakban és patkányokban. Mindkét fajban tapasztaltak eltéréseket a mandibuláris ív fúziójánál, valamint kardiovaszkuláris rendellenességeket is.

Egy nőstény patkányokon végzett vizsgálatban a humán terápiás expozíció 5-szörösének megfelelő anyai expozíciót okozó macitentánnal kezelték az állatokat a terhesség késői szakaszától kezdve, végig a szoptatás ideje alatt. A kezelés csökkentette a vemhesség kései szakaszában, illetve a szoptatási időszakban – a tej által – macitentánnak kitett utódok túlélését, valamint azok reprodukciós képességét.

A fiatal patkányok esetében a születés utáni 4. és 114. nap között végzett kezelés hatására csökkent a súlygyarapodás, aminek másodlagos hatásai voltak a fejlődésre (a herék enyhén késve szálltak le, a csöves csontok hossza reverzibilisen csökkent, megnyúlt az ivari ciklus). Enyhén megnövekedett pre- és posztimplantációs veszteséget, csökkent átlagutódszámot, valamint csökkent here- és mellékheresúlyt figyeltek meg a humán terápiás expozíció 7-szeresének megfelelő expozíció mellett. A humán terápiás expozíció 3,8-szorosának megfelelő expozíció mellett testicularis tubularis atrófiát, illetve a reprodukciós változók és a spermiumok morfológiájának minimális változását jegyezték fel.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mannit (E421)
izomalt (E953)
kroszkarmellóz-nátrium (E468)
magnézium-sztearát (E470b)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

30 × 1 diszpergálódó tabletta adagonként perforált alu/alu buborékcsomagolásban, mely integrált nedvességmegkötő anyagot tartalmazó, hidegen formált alumínium filmrétegből és nyomásra átszakadó, alumínium fedőfóliából áll.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A belsőleges szuszpenziót úgy kell elkészíteni, hogy egy kanálban vagy egy kis pohárban lévő kevés, szobahőmérsékletű folyadékhoz kell hozzáadni a diszpergálódó tablettá(ka)t, hogy folyékony gyógyszer legyen. Amikor a tabletta teljes egészében diszpergálódott, a keletkezett folyadékot adja be a betegnek (lásd 4.2 pont).

A kezeket a gyógyszer elkészítése előtt és után alaposan meg kell mosni és szárítani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/893/004

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. december 20.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. augusztus 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update reports, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD- lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:
- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles biztosítani, hogy minden tagállamban, ahol az Opsumit forgalomba kerül, minden olyan beteg, aki várhatóan Opsumit-ot fog szedni, megkapja a következő oktatóanyagot:

- betegkártya.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ BUBORÉKCSOMAGOLÁSHOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Opsumit 10 mg filmtabletta
macitentán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg macitentánt tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és szójalecitint (E322) is tartalmaz. További információkért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

15 filmtabletta
30 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át alkalmazandó.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Opsumit 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ BUBORÉKCSOMAGOLÁSHOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Opsumit 2,5 mg diszpergálódó tabletta
macitentán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg macitentánt tartalmaz diszpergálódó tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Izomaltot is tartalmaz. További információkért lásd a Betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszpergálódó tabletta

30 × 1 diszpergálódó tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B 2340 Beerse
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/893/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Opsumit 2,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Opsumit 10 mg tabletta
macitentán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Janssen-Cilag Int

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Opsumit 2,5 mg diszpergálódó tabletta
macitentán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Janssen-Cilag Int

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Lot

5. EGYÉB

Betegkártya

1. oldal

Betegkártya

Ez a kártya olyan fontos biztonsági információkat tartalmaz, amelyre tekintettel kell lennie az Opsumit-kezelés ideje alatt. Mindig vigye magával ezt a kártyát, és mutassa meg minden orvosnak, aki ellátja Önt.

Opsumit®
macitentán

HU

2. oldal

Fontos, hogy az Opsumit-kezelés ideje alatti terhességet vagy bármilyen mellékhatást azonnal jelentsen a gyógyszert felíró orvosnak.

Kezelőközpont: _____

A gyógyszert felíró orvos neve: _____

A gyógyszert felíró orvos telefonszáma: _____

3. oldal

Terhesség
Az Opsumit károsíthatja a magzat fejlődését. Ezért tilos Opsumit-ot szednie, ha Ön terhes, és az Opsumit-kezelés ideje alatt nem szabad teherbe esnie. Továbbá, ha Ön pulmonális artériás hipertóniában szenved, a terhesség nagymértékben súlyosbíthatja betegsége tüneteit.

Fogamzásgátlás
Az Opsumit szedése alatt megbízható fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia. Minden felmerülő kérdést beszéljen meg kezelőorvosával.

4. oldal

Az Opsumit szedésének megkezdése előtt, illetve a kezelés ideje alatt havonta egyszer terhességi tesztet kell végeznie, még akkor is, ha úgy gondolja, hogy nem terhes.

Mint minden, ebbe az osztályba tartozó gyógyszer, így az Opsumit is befolyásolhatja a máj működését. Kezelőorvosa vérvizsgálatot fog végezni az Opsumit-kezelés megkezdése előtt és a kezelés ideje alatt, hogy kiderítse, megfelelő-e a májműködése.

5. oldal

Az alábbi tünetek a kóros májműködés jelei lehetnek:

- hányinger;
- hányás;
- láz (magas testhőmérséklet);
- gyomorfájdalom (hasi fájdalom);
- sárgaság (a bőr vagy a szemfehérje besárgulása);
- sötét vizelet;
- bőrviszketés;
- levertség vagy fáradtság (szokatlan fáradtság vagy kimerültség);
- influenzaszerű tünetek (ízületi és izomfájdalom lázzal).

6. oldal

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli. A kezelésre vonatkozó további kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez!

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: információk a felhasználó számára

Opsumit 10 mg filmtabletta
macitentán

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Opsumit és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Opsumit szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Opsumit-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Opsumit-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Opsumit és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Opsumit macitentán hatóanyagot tartalmaz, amely az „endotelinreceptor-antagonista” gyógyszerek családjába tartozik.

Az Opsumit-ot a pulmonális artériás hipertónia (PAH) hosszú távú kezelésére alkalmazzák:
- WHO II–III funkcionális stádiumú felnőtteknél,
- WHO II–III funkcionális stádiumú, 18 évesnél fiatalabb és legalább 40 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél.

Önmagában és más PAH-gyógyszerekkel együtt is alkalmazható. A PAH a vért a szívből a tüdőbe szállító verőerek (pulmonális artériák) magas vérnyomását jelenti. A PAH betegségben szenvedőknél ezek a verőerek beszűkülnek, ezért a szívnek fokozott munkát kell végeznie, hogy keresztül tudja pumpálni rajtuk a vért. Emiatt a beteg fáradtnak érezheti magát, szédülést és légszomjat tapasztalhat.

Az Opsumit kitágítja a tüdő artériáit, így a szív könnyebben tudja átpumpálni rajtuk a vért. Ezáltal csökkenti a vérnyomást, enyhíti a tüneteket, és javítja a betegség lefolyását.

2. Tudnivalók az Opsumit szedése előtt

Ne szedjen Opsumit-ot
- ha allergiás a macitentánra, szójára vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőire.
- ha Ön terhes, gyermeket szeretne, vagy ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, mert nem alkalmaz megbízható fogamzásgátló módszert: Lásd a „Terhesség és szoptatás” pontot.
- ha Ön szoptat: Lásd „Terhesség és szoptatás” pontot.
- ha májbetegsége van vagy a vérében nagyon magas a májenzimek szintje. Tájékoztassa kezelőorvosát, aki eldönti, hogy alkalmas-e Önnek ez a gyógyszer.

Ha ezek közül bármelyik igaz Önre, kérjük, közölje azt kezelőorvosával.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Opsumit szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével**.**

Az orvosi utasításoknak megfelelően szükséges vérvizsgálatot végezni:
Kezelőorvosa vérvizsgálatot fog végezni az Opsumit-kezelés megkezdése előtt és a kezelés ideje alatt, hogy kiderítse:
- Ön vérszegény-e vagy sem (alacsony-e a vörösvértestszáma);
- megfelelően működik-e a mája.

Ha vérszegény (alacsony a vörösvértestszáma), akkor az alábbi jeleket tapasztalhatja:
- szédülés;
- kimerültség/rossz közérzet/gyengeség;
- szapora szívverés, szívdobogásérzés;
- sápadtság.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fenti jelek bármelyikét észleli.

Az alábbi jelek a kóros májműködésra utalhatnak:
- hányinger;
- hányás;
- láz;
- gyomorfájás (hasi fájdalom);
- a bőr vagy a szemfehérje besárgulása (sárgaság);
- sötét vizelet;
- bőrviszketés;
- szokatlan fáradtság vagy kimerültség (levertség vagy fáradtság);
- influenzaszerű tünetek (ízületi és izomfájdalom lázzal).

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli.

Ha veseproblémái vannak, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdené szedni az Opsumit-ot.
A macitentán tovább csökkentheti a vérnyomást és a hemoglobin szintjét a veseproblémákban szenvedő betegeknél.

Pulmonális venookkluzív (a tüdővénák elzáródása) betegségben szenvedő betegeknél a PAH kezelésére szolgáló gyógyszerek alkalmazása, beleértve az Opsumit-ot is, tüdőödémához vezethet. Ha az Opsumit alkalmazása során tüdőödéma jeleit tapasztalja, például hirtelen, jelentősen erősödő légszomjat és alacsony oxigénszintet, **akkor azonnal értesítse kezelőorvosát**. Kezelőorvosa további vizsgálatokat végezhet, és meghatározza, hogy milyen kezelési rend a legmegfelelőbb az Ön számára.

Gyermekek és serdülők
Ne adja ezt a gyógyszert 2 évesnél fiatalabb gyermekeknek, mivel a hatásosságát és biztonságosságát az ő esetükben nem igazolták.

Egyéb gyógyszerek és az Opsumit
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Az Opsumit befolyásolhatja más gyógyszerek hatását.

Ha az Opsumit-ot együtt alkalmazza más gyógyszerekkel, beleértve azokat is, amelyek az alábbi listán szerepelnek, megváltozhat akár az Opsumit, akár a másik gyógyszer hatása is. Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha a következő gyógyszerek valamelyikét szedi:

- rifampicin, klaritromicin, telitromicin, ciprofloxacin, eritromicin (fertőzések kezelésére szolgáló antibiotikumok),
- fenitoin (görcsrohamok kezelésére alkalmazott gyógyszer),
- karbamazepin (a depresszió és az epilepszia kezelésére alkalmazott gyógyszer),
- közönséges orbáncfű (a depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövénykészítmény),
- ritonavir, szakvinavir (a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszer),
- nefazodon (a depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer),
- ketokonazol (kivéve sampon), flukonazol, itrakonazol, mikonazol, vorikonazol (gombás fertőzések elleni gyógyszerek),
- amiodaron (a szívverés szabályozására alkalmazzák),
- ciklosporin (transzplantáció után a szervkilökődés megelőzésére alkalmazzák),
- diltiazem, verapamil (a magas vérnyomás vagy bizonyos szívbetegségek kezelésére alkalmazzák).

Az Opsumit egyidejű bevétele étellel
Ha Ön táplálék-kiegészítőként piperint szed, ez megváltoztathatja, miként reagál a szervezete bizonyos gyógyszerekre, köztük az Opsumit-ra is. Ebben az esetben kérjük, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség és szoptatás
Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Az Opsumit károsíthatja a kezelés előtt, alatt és nem sokkal utána fogant magzatot.

- Ha Ön fogamzóképes, az Opsumit szedése alatt megbízható fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia. Beszéljen erről kezelőorvosával.
- Ha Ön terhes, vagy gyermeket szeretne, ne szedjen Opsumit-ot.
- Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az Opsumit szedése alatt, vagy röviddel azután (1 hónapon belül), hogy abbahagyta az Opsumit szedését teherbe esik, vagy terhességre gyanakszik.

Ha Ön fogamzóképes nő, kezelőorvosa arra fogja kérni, hogy végezzen terhességi tesztet az Opsumit szedésének megkezdése előtt, illetve rendszeres időközönként (havonta) a kezelés időtartama alatt.

Nem ismert, hogy az Opsumit kiválasztódik-e az anyatejbe. Az Opsumit szedése alatt ne szoptasson. Beszéljen erről kezelőorvosával.

Termékenység
Ha Ön Opsumit-ot szedő férfi, ez a gyógyszer csökkentheti az Ön spermaszámát. Beszéljen kezelőorvosával, ha kérdése vagy aggálya merül fel ezzel kapcsolatban.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Az Opsumit okozhat (a 4. pontban felsorolt) mellékhatásokat, például fejfájást, alacsony vérnyomást továbbá betegségének tünetei is ronthatják a gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

Az Opsumit laktózt, szójalecitint és nátriumot tartalmaz
Az Opsumit tabletták laktóznak nevezett cukrot tartalmaznak. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Az Opsumit tabletta szójalecitint tartalmaz. Ha allergiás a szójára, ne alkalmazza ezt a gyógyszert (lásd a 2. pontban, a „Ne szedjen Opsumit-ot” részben leírtakat).

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Opsumit-ot?

Opsumit-ot kizárólag a pulmonális artériás hipertónia kezelésében jártas orvos írhat fel.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

Felnőttek és 18 évesnél fiatalabb, legalább 40 kg testtömegű gyermekek és serdülők
Az Opsumit ajánlott adagja egy darab 10 mg-os tabletta naponta egyszer. A tablettát egészben, egy pohár vízzel kell lenyelni anélkül, hogy szétrágná, vagy széttörné azt. Az Opsumit étkezéskor vagy étkezéstől függetlenül is szedhető. Ajánlatos a tablettát minden nap azonos időpontban bevenni.

A kevesebb mint 40 kg testtömegű gyermekek számára az Opsumit 2,5 mg-os diszpergálódó tabletta formájában kapható. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja az adagolásról.

Ha az előírtnál több Opsumit-ot vett be
Ha az előírtnál több tablettát vett be, fejfájása, hányingere lehet vagy hányhat. Tanácsért forduljon kezelőorvosához.

Ha elfelejtette bevenni az Opsumit-ot
Ha elfelejtette bevenni az Opsumit-ot, vegyen be egy adagot, amint eszébe jut, majd folytassa a tabletták szedését a szokásos időpontokban. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tabletta pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja az Opsumit szedését
Az Opsumit olyan gyógyszer, amelyet a PAH-betegség kezelésére folyamatosan kell szednie. Ne hagyja abba a gyógyszer szedését, amíg azt nem beszélte meg kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkezhetnek.

Nem gyakori, súlyos mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)
- Túlérzékenységi reakciók (a szem körül, az arcon, az ajkakon, a nyelven vagy a torokban kialakuló duzzanat, viszketés és/vagy kiütés). Ha ezen jelek bármelyikét észleli, azonnal mondja meg orvosának.

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet)
- vérszegénység (alacsony vörösvértestszám) vagy csökkent hemoglobinszint;
- fejfájás;
- hörghurut (a légutak gyulladása);
- orr-garat gyulladás (a torok és az orr melléküregeinek gyulladása);
- ödéma (duzzanat), főleg a bokákon és a lábfejen.

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)
- torokgyulladás (faringitisz);
- influenza;
- húgyúti fertőzés (a húgyhólyag fertőzése);

- alacsony vérnyomás (hypotonia);
- orrdugulás;
- megemelkedett májfunkciós vizsgálati értékek;
- csökkent fehérvérsejtszám (leukopenia);
- csökkent vérlemezkeszám (thrombocytopenia);
- a bőr kipirulása;
- fokozott méhvérzés.

Mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél
A fent felsorolt mellékhatások szintén észlelhetők lehetnek a gyermekeknél. További, a gyermekeknél nagyon gyakran látott mellékhatások közé tartozik a felső légúti fertőzés (fertőzött orrüregek vagy torok) és a gyomor-, bélhurut (gyulladt gyomor és bél). Orrnyálkahártya-gyulladás (viszketés, orrfolyás, orrdugulás) gyakran volt látható gyermekeknél.

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.
A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Opsumit-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza az Opsumit-ot. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Opsumit?
- A készítmény hatóanyaga a macitentán. 10 mg macitentánt tartalmaz tablettánként.
- Az egyéb összetevők: laktóz-monohidrát (lásd 2. pont: „Az Opsumit laktózt, szójából származó lecitint és nátriumot tartalmaz”), mikrokristályos cellulóz (E460i), povidon, karboximetil-keményítő-nátrium (A típus) (lásd 2. pont: „Az Opsumit laktózt, szójalecitint és nátriumot tartalmaz”), magnézium-sztearát (E470b), poliszorbát 80 (E433), poli(vinil-alkohol) (E1203), titán-dioxid (E171), talkum (E553b), szójalecitin (E322; lásd 2. pont „Az Opsumit laktózt, szójalecitint és nátriumot tartalmaz”) és xantángumi (E415).

Milyen az Opsumit külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
Az Opsumit 10 mg filmtabletták fehér-törtfehér színű, domború, kerek filmtabletták, „10”-es jelzéssel mindkét oldalukon.

Az Opsumit-ot 15 vagy 30 darab 10 mg-os filmtablettát tartalmazó buborékcsomagolásban forgalmazzák.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

Gyártó
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +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

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

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 hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

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

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

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

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

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

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

Betegtájékoztató: információk a felhasználó számára

Opsumit 2,5 mg diszpergálódó tabletta
macitentán

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz. Ezt a Betegtájékoztatót a betegnek (Önnek) írták, és annak a szülőnek vagy gondozónak, aki be fogja adni a gyógyszert a gyermeknek.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Opsumit és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Opsumit szedése vagy beadása előtt
3. Hogyan kell szedni vagy beadni az Opsumit-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Opsumit-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Opsumit és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Opsumit macitentán hatóanyagot tartalmaz, amely az „endotelinreceptor-antagonista” gyógyszerek családjába tartozik.

Az Opsumit-ot a WHO funkcionális beosztása szerinti II. és III. stádiumba sorolt pulmonális artériás hipertónia (PAH) hosszú távú kezelésére alkalmazzák 2 éves, illetve idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél.

Önmagában és más PAH-gyógyszerekkel együtt is alkalmazható. A PAH a vért a szívből a tüdőbe szállító verőerek (pulmonális artériák) magas vérnyomását jelenti. A PAH betegségben szenvedőknél ezek a verőerek beszűkülnek, ezért a szívnek fokozott munkát kell végeznie, hogy keresztül tudja pumpálni rajtuk a vért. Emiatt a beteg fáradtnak érezheti magát, szédülést és légszomjat tapasztalhat.

Az Opsumit kitágítja a tüdő artériáit, így a szív könnyebben tudja átpumpálni rajtuk a vért. Ezáltal csökkenti a vérnyomást, enyhíti a tüneteket, és javítja a betegség lefolyását.

2. Tudnivalók az Opsumit szedése vagy beadása előtt

Ne szedjen vagy ne adja be az Opsumit-ot
- ha allergiás a macitentánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőire.
- ha Ön terhes, gyermeket szeretne, vagy ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, mert nem alkalmaz megbízható fogamzásgátló módszert: Lásd a „Terhesség és szoptatás” pontot.
- ha Ön szoptat: Lásd „Terhesség és szoptatás” pontot.
- ha májbetegsége van vagy a vérében nagyon magas a májenzimek szintje. Tájékoztassa kezelőorvosát, aki eldönti, hogy alkalmas-e Önnek ez a gyógyszer.

Ha ezek közül bármelyik igaz Önre, kérjük, közölje azt kezelőorvosával.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Opsumit szedése vagy beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével**.**

Az orvosi utasításoknak megfelelően szükséges vérvizsgálatot végezni:
Kezelőorvosa vért fog venni az Opsumit-kezelés előtt és alatt, hogy kiderítse:
- Ön vérszegény-e vagy sem (alacsony-e a vörösvértestszáma);
- megfelelően működik-e a mája.

Ha vérszegény (alacsony a vörösvértestszáma), akkor az alábbi jeleket tapasztalhatja:
- szédülés;
- kimerültség/rossz közérzet/gyengeség;
- szapora szívverés, szívdobogásérzés;
- sápadtság.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fenti jelek bármelyikét észleli.

Az alábbi jelek a kóros májműködésra utalhatnak:
- hányinger;
- hányás;
- láz;
- gyomorfájás (hasi fájdalom);
- a bőr vagy a szemfehérje besárgulása (sárgaság);
- sötét vizelet;
- bőrviszketés;
- szokatlan fáradtság vagy kimerültség (levertség vagy fáradtság);
- influenzaszerű tünetek (ízületi és izomfájdalom lázzal).

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli.

Ha veseproblémái vannak, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdené szedni az Opsumit-ot.
A macitentán tovább csökkentheti a vérnyomást és a hemoglobin szintjét a veseproblémákban szenvedő betegeknél.

Pulmonális venookkluzív (a tüdővénák elzáródása) betegségben szenvedő betegeknél a PAH kezelésére szolgáló gyógyszerek alkalmazása, beleértve az Opsumit-ot is, tüdőödémához vezethet. Ha az Opsumit alkalmazása során tüdőödéma jeleit tapasztalja, például hirtelen, jelentősen erősödő légszomjat és alacsony oxigénszintet, **akkor azonnal értesítse kezelőorvosát**. Kezelőorvosa további vizsgálatokat végezhet, és meghatározza, hogy milyen kezelési rend a legmegfelelőbb az Ön számára.

Gyermekek és serdülők
Ne adja ezt a gyógyszert 2 évnél fiatalabb gyermekeknek, mivel a hatásosságát és biztonságosságát nem igazolták.

Egyéb gyógyszerek és az Opsumit
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Ön vagy a gyermek által jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.
Az Opsumit befolyásolhatja más gyógyszerek hatását.

Ha az Opsumit-ot együtt szedi vagy adja más gyógyszerekkel, beleértve azokat is, amelyek az alábbi listán szerepelnek, megváltozhat akár az Opsumit, akár a másik gyógyszer hatása is. Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha a következő gyógyszerek valamelyikét szedi:

- rifampicin, klaritromicin, telitromicin, ciprofloxacin, eritromicin (fertőzések kezelésére szolgáló antibiotikumok),

- fenitoin (görcsrohamok kezelésére alkalmazott gyógyszer),
- karbamazepin (a depresszió és az epilepszia kezelésére alkalmazott gyógyszer),
- közönséges orbáncfű (a depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövénykészítmény),
- ritonavir, szakvinavir (a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszer),
- nefazodon (a depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer),
- ketokonazol (kivéve sampon), flukonazol, itrakonazol, mikonazol, vorikonazol (gombás fertőzések elleni gyógyszerek),
- amiodaron (a szívverés szabályozására alkalmazzák),
- ciklosporin (transzplantáció után a szervkilökődés megelőzésére alkalmazzák),
- diltiazem, verapamil (a magas vérnyomás vagy bizonyos szívbetegségek kezelésére alkalmazzák).

Az étel hatása az Opsumit-ra
Ha Ön táplálék-kiegészítőként piperint szed, ez megváltoztathatja, miként reagál a szervezete bizonyos gyógyszerekre, köztük az Opsumit-ra is. Ebben az esetben kérjük, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség és szoptatás
Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Az Opsumit károsíthatja a kezelés előtt, alatt és nem sokkal utána fogant magzatot.

- Ha Ön fogamzóképes, az Opsumit szedése alatt megbízható fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia. Beszéljen erről kezelőorvosával.
- Ha Ön terhes, vagy gyermeket szeretne, ne szedjen Opsumit-ot.
- Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az Opsumit szedése alatt, vagy röviddel azután (1 hónapon belül), hogy abbahagyta az Opsumit szedését teherbe esik, vagy terhességre gyanakszik.

Ha Ön fogamzóképes nő, kezelőorvosa arra fogja kérni, hogy végezzen terhességi tesztet az Opsumit szedésének megkezdése előtt, illetve rendszeres időközönként (havonta) a kezelés időtartama alatt.

Nem ismert, hogy az Opsumit kiválasztódik-e az anyatejbe. Az Opsumit szedése alatt ne szoptasson. Beszéljen erről kezelőorvosával.

Termékenység
Ha Ön Opsumit-ot szedő férfi, ez a gyógyszer csökkentheti az Ön spermaszámát. Beszéljen kezelőorvosával, ha kérdése vagy aggálya merül fel ezzel kapcsolatban.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Az Opsumit okozhat (a 4. pontban felsorolt) mellékhatásokat, például fejfájást, alacsony vérnyomást továbbá betegségének tünetei is ronthatják a kerékpározáshoz, a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

Az Opsumit izomaltot és nátriumot tartalmaz
Az Opsumit izomaltnak nevezett édesítőt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni vagy beadni az Opsumit-ot?

Opsumit-ot kizárólag a pulmonális artériás hipertónia kezelésében jártas orvos írhat fel.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje vagy adja be. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

Javasolt adag
Kezelőorvosa a gyermek testtömege alapján meg fogja határozni az Opsumit tabletták számát.

Hogyan kell szedni vagy beadni ezt a gyógyszert?
- Az Opsumit diszpergálódó tablettát naponta egyszer vegye be vagy adja be.
- Azokat minden nap megközelítőleg ugyanabban az időben vegye be vagy adja be.
- Étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehetők vagy beadhatók.

Az Opsumit diszpergálódó tablettákat kizárólag belsőleges szuszpenzió formájában vegye vagy adja be
Mielőtt beadható lenne a betegeknek, az Opsumit diszpergálódó tablettákat folyadékban kell diszpergálni, hogy belsőleges szuszpenzió képződjön. A belsőleges szuszpenziót vagy egy kanál vagy egy kis pohár segítségével lehet elkészíteni. Gondoskodjon arról, hogy a teljes adag lenyelésre kerüljön. A kezeket a gyógyszer elkészítése előtt és után alaposan meg kell mosni és szárítani.

Hogyan készítse el és vegye be vagy adja be a belsőleges szuszpenziót egy kanál segítségével?
1. Úgy készítse el a belsőleges szuszpenziót, hogy hozzáadja az előírt számú diszpergálódó tablettát egy kanál szobahőmérsékletű ivóvízhez.
2. 1–3 percig óvatosan keverje a folyadékot egy kés hegyével. A keletkezett fehér, opálos folyadékot vagy rögtön adja be a gyermeknek, vagy a beadás elősegítése érdekében keverje össze egy kis adag almaszósszal vagy joghurttal.
3. Tegyen még egy kis vizet, almaszószt vagy joghurtot a kanálba, nyelesse le a gyermekkel, hogy biztos legyen benne, hogy minden gyógyszer bevételre került. Annak érdekében, hogy a gyógyszer teljes adagja bevételre kerüljön, öntsön még egy kis vizet, illetve almaszószt vagy joghurtot a kanálba és ezt is adja be a gyermeknek.
4. Ha nem veszi be azonnal, dobja ki a gyógyszert, és készítsen egy új adagot.

Az ivóvíz helyett a belsőleges szuszpenzió elkészíthető narancslében, almalében vagy sovány tejben.

Hogyan készítse el és vegye be vagy adja be a belsőleges szuszpenziót egy kis pohár segítségével?
1. Úgy készítse el a belsőleges szuszpenziót, hogy hozzáadja az előírt számú diszpergálódó tablettát egy kis pohárban lévő, kevés (maximum 100 ml) szobahőmérsékletű ivóvízhez.
2. 1–2 percig óvatosan keverje egy kanállal. Ezután rögtön itassa meg a gyermekkel a keletkezett fehér, opálos folyadékot.
3. Öntsön még egy kevés vizet a kis pohárba, és ugyanazzal a kanállal keverje meg, majd itassa meg a gyermekkel a pohár teljes tartalmát, ügyelve arra, hogy a gyógyszer teljes egészében bevételre kerüljön.
4. Ha nem veszi be azonnal, dobja ki a gyógyszert, és készítsen egy új adagot.

Speciális információk a gondozók számára
Felhívjuk a gondozók figyelmét, hogy kerüljék az Opsumit diszpergálódó tablettákból készült szuszpenzióval való érintkezést. A szuszpenzió elkészítése előtt és után alaposan mossanak kezet.

Ha az előírtnál több Opsumit-ot vett be vagy adott be
Ha az előírtnál több tablettát vett be vagy adott be, fejfájása, hányingere lehet vagy hányhat. Tanácsért forduljon kezelőorvosához.

Ha elfelejtette bevenni vagy beadni az Opsumit-ot
Ha elfelejtette bevenni vagy beadni az Opsumit-ot, vegyen be vagy adjon be egy adagot, amint eszébe jut, majd folytassa a tabletták szedését vagy beadását a szokásos időpontokban. Ne vegyen be vagy adjon be kétszeres adagot a kihagyott tabletták pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja az Opsumit szedését vagy adását
Az Opsumit olyan gyógyszer, amelyet a PAH-betegség kezelésére folyamatosan kell szednie. Ne hagyja abba a gyógyszer szedését vagy adását, amíg azt nem beszélte meg kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkezhetnek.

Nem gyakori, súlyos mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)
- Túlérzékenységi reakciók (a szem körül, az arcon, az ajkakon, a nyelven vagy a torokban kialakuló duzzanat, viszketés és/vagy kiütés). Ha ezen jelek bármelyikét észleli, azonnal mondja meg orvosának.

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet)
- vérszegénység (alacsony vörösvértestszám) vagy csökkent hemoglobinszint;
- fejfájás;
- hörghurut (a légutak gyulladása);
- orr-garat gyulladás (a torok és az orr melléküregeinek gyulladása);
- ödéma (duzzanat), főleg a bokákon és a lábfejen.

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)
- torokgyulladás (faringitisz);
- influenza;
- húgyúti fertőzés (a húgyhólyag fertőzése);
- alacsony vérnyomás (hypotonia);
- orrdugulás;
- megemelkedett májfunkciós vizsgálati értékek;
- csökkent fehérvérsejtszám (leukopenia);
- csökkent vérlemezkeszám (thrombocytopenia);
- a bőr kipirulása;
- fokozott méhvérzés.

Mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél
A fent felsorolt mellékhatások szintén észlelhetők lehetnek a gyermekeknél. További, a gyermekeknél nagyon gyakran látott mellékhatások közé tartozik a felső légúti fertőzés (fertőzött orrüregek vagy torok) és a gyomor-, bélhurut (gyulladt gyomor és bél). Orrnyálkahártya-gyulladás (viszketés, orrfolyás, orrdugulás) gyakran volt látható gyermekeknél.

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.
A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Opsumit-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza az Opsumit-ot. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Opsumit?
- A készítmény hatóanyaga a macitentán. 2,5 mg macitentánt tartalmaz diszpergálódó tablettánként.
- Az egyéb összetevők: mannit (E421), izomalt (E953), kroszkarmellóz-nátrium (E468), magnézium-sztearát (E470b) (lásd 2. pont: „Az Opsumit izomaltot és nátriumot tartalmaz”).

Milyen az Opsumit külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
Az Opsumit 2,5 mg diszpergálódó tabletta fehér vagy majdnem fehér, kerek, egyik oldalán „2,5”, a másik oldalán „Mn” mélynyomással.

Az Opsumit 2,5 mg diszpergálódó tabletta 30 × 1 darab diszpergálódó tablettát tartalmazó, adagonként perforált buborékcsomagolásban kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

Gyártó
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.