I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Opsumit 10 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg macitentāna (*macitentanum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur aptuveni 37 mg laktozes (monohidrāta veidā) un aptuveni 0,06 mg sojas pupiņu lecitīna (E322).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

5,5 mm lielas, apaļas, abpusēji izliektas, baltas līdz gandrīz baltas apvalkotās tabletes ar iespiedumu "10" abās pusēs.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušie

Opsumit ir paredzēts lietošanai pieaugušiem pacientiem pulmonālās arteriālās hipertensijas (PAH) II-III funkcionālās klases pēc PVO klasifikācijas ilgstošai ārstēšanai, monoterapijā vai kombinācijā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Opsumit monoterapijas veidā vai kombinācijās ar citām zālēm ir indicēts ilgstošai 2.–3. funkcionālās klases (pēc PVO klasifikācijas,) pulmonālās arteriālās hipertensijas (PAH) ārstēšanai pediatriskiem pacientiem līdz 18 gadu vecumam un ķermeņa masu ≥ 40 kg (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst uzsākt un uzraudzīt tikai ārsts ar pieredzi PAH ārstēšanā.

Devas

Pieaugušie un pediatriskie pacienti līdz 18 gadu vecumam un ķermeņa masu vismaz 40 kg
Ieteicamā deva ir 10 mg vienu reizi dienā. Opsumit katru dienu jālieto aptuveni vienā un tajā pašā laikā.

Ja pacients ir izlaidis Opsumit devu, viņam tā jālieto pēc iespējas drīzāk, un pēc tam parastajā plānotajā laikā jālieto nākamā deva. Pacients jāinformē, ka pēc tam, kad viņš ir izlaidis devu, nav atļauts vienlaicīgi lietot divas devas.

10 mg apvalkotās tabletes ir ieteicamas tikai pediatriskajiem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg. Pediatriskajiem pacientiem ar ķermeņa masu, kas mazāka par 40 kg, ir pieejamas mazāka stipruma 2,5 mg disperģējamās tabletes. Skatīt Opsumit disperģējamo tablešu zāļu aprakstu.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki
Pacientiem pēc 65 gadu vecuma devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Pamatojoties uz farmakokinētikas (FK) datiem, pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Tomēr PAH pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējiem klīniskā pieredze par macitentāna lietošanu nav iegūta. Opsumit lietošanu nedrīkst uzsākt pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem vai klīniski nozīmīgi paaugstinātu aknu aminotransferāžu līmeni (vairāk nekā 3 reizes virs normas augšējās robežas (> 3 × NAR); skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi
Ņemot vērā FK datus, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. PAH pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējiem klīniskā pieredze par macitentāna lietošanu nav iegūta. Pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, Opsumit lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Macitentāna dozēšana un efektivitāte bērniem līdz 2 gadu vecumam nav noteikta. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, tomēr ieteikt devas nav iespējams.

Lietošanas veids

Apvalkotās tabletes nav paredzēts salauzt, un tās jānorij veselas, uzdzerot ūdeni. Tās var lietot kopā ar uzturu vai tukšā dūšā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, soju, vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Sievietes reproduktīvā vecumā, kas nelieto efektīvu kontracepcijas metodi (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Smagi aknu darbības traucējumi (ar cirozi vai bez tās) (skatīt 4.2. apakšpunktu).
- Sākotnējās aknu aminotransferāžu (aspartāta aminotransferāzes (ASAT) un/vai alanīna aminotransferāzes (ALAT) vērtības > 3 × NAR) (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientiem ar I funkcionālās klases pulmonālo arteriālo hipertensiju pēc PVO klasifikācijas macitentāna ieguvuma/riska attiecība nav noteikta.

Aknu darbība

PAH un endotelīna receptoru antagonistu (ERA) lietošana ir saistīta ar aknu aminotransferāžu (ASAT, ALAT) koncentrācijas paaugstināšanos. Opsumit nedrīkst nozīmēt pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem vai paaugstinātu aminotransferāžu koncentrāciju (> 3 × NAR) (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu), un lietošana nav ieteicama pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Pirms Opsumit terapijas uzsākšanas jāveic aknu enzīmu analīzes.

Pacienti jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas aknu bojājuma pazīmes, un ieteicams reizi mēnesī kontrolēt ALAT un ASAT līmeni. Ja rodas ilgstoša, neizskaidrojama, klīniski būtiska aminotransferāžu koncentrācijas paaugstināšanās vai ja aminotransferāžu koncentrācijas paaugstināšanās noris vienlaicīgi ar bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanos, kas > 2 × pārsniedz NAR, vai aknu bojājuma klīniskiem simptomiem (piemēram, dzelti), Opsumit terapija jāpārtrauc.

Opsumit terapiju var atsākt pēc aknu enzīmu koncentrācijas normalizēšanās pacientiem, kuriem nav bijuši aknu bojājuma klīniskie simptomi. Ieteicams konsultēties ar hepatologu.

Hemoglobīna koncentrācija

Hemoglobīna koncentrācijas samazināšanās tiek saistīta ar endotelīna receptoru antagonistiem (ERA), ieskaitot macitentānu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Placebo kontrolētos pētījumos ar macitentāna lietošanu saistītā hemoglobīna koncentrācijas samazināšanās nebija progresējoša – tā stabilizējās pēc pirmajām 4-12 ārstēšanas nedēļām un saglabājās tādā līmenī ilgstošas ārstēšanas laikā. Lietojot macitentānu un citus ERA, ziņots par anēmijas gadījumiem, kuru ārstēšanai bija nepieciešama asins formelementu transfūzija. Opsumit terapiju neiesaka uzsākt pacientiem ar smagu anēmiju. Hemoglobīna koncentrāciju ieteicams noteikt pirms terapijas uzsākšanas un analīzi atkārtot ārstēšanas laikā atbilstoši klīniskajām indikācijām.

Pulmonālo vēnu okluzīva slimība

Pacientiem ar pulmonālo vēnu okluzīvu slimību lietojot vazodilatatorus (galvenokārt prostaciklīnus), ir ziņots par plaušu tūskas gadījumiem. Tātad, ja macitentāna lietošanas laikā pacientiem ar PAH novēro plaušu tūskas pazīmes, jāapsver pulmonālo vēnu okluzīvas slimības iespējamība.

Lietošana sievietēm reproduktīvā vecumā

Opsumit terapiju sievietēm reproduktīvā vecumā drīkst uzsākt tikai pēc grūtniecības izslēgšanas, pēc konsultācijas par atbilstošu kontracepciju un tad, kad uzsākta efektīva kontracepcijas pielietošana (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu). Sievietēm nedrīkst pieļaut grūtniecības iestāšanos 1 mēnesi pēc Opsumit lietošanas pārtraukšanas. Opsumit terapijas laikā ieteicams reizi mēnesī veikt grūtniecības testu, lai varētu agrīni noteikt grūtniecību.

Vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem

Lietojot kopā ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem, var samazināties macitentāna efektivitāte. Jāizvairās no macitentāna lietošanas kombinācijā ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (piemēram, rifampicīnu, asinszāli, karbamazepīnu un fenitoīnu) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem

Lietojot macitentānu vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, itrakonazolu, ketokonazolu, vorikonazolu, klaritromicīnu, telitromicīnu, nefazodonu, ritonavīru un sakvinavīru), jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar vidēji spēcīgiem divējādas vai kombinētas iedarbības CYP3A4 un CYP2C9 inhibitoriem

Macitentānu lietojot kopā ar vidēji spēcīgiem divējādas iedarbības CYP3A4 un CYP2C9 inhibitoriem, piemēram, flukonazolu vai amiodaronu, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Piesardzība jāievēro, macitentānu lietojot kopā arī ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, piemēram, ciprofloksacīnu, ciklosporīnu, diltiazemu, eritromicīnu vai verapamilu, un vidēji spēcīgiem CYP2C9 inhibitoriem, piemēram, mikonazolu vai piperīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem macitentāna terapijas laikā var būt lielāks hipotensijas un anēmijas risks. Tāpēc jāapsver asinsspiediena un hemoglobīna koncentrācijas uzraudzība.
PAH pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem klīniskā pieredze par macitentāna lietošanu nav iegūta. Šai pacientu grupai ieteicams ievērot piesardzību. Pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, nav iegūta pieredze par macitentāna lietošanu, tādēļ šai pacientu grupai Opsumit lietošana nav ieteicama (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Opsumit satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Opsumit tabletes satur sojas pupiņu lecitīnu. Ja pacientam ir paaugstināta jutība pret soju, Opsumit nedrīkst lietot (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Citas palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

In vitro pētījumi

Citohroms P450 CYP3A4 ir galvenais macitentāna metabolismā un macitentāna aktīvā metabolīta sintēzē iesaistītais enzīms, un šos procesus nedaudz veicina arī enzīmi CYP2C8, CYP2C9 un CYP2C19 (skatīt 5.2. apakšpunktu). Macitentānam un tā aktīvajam metabolītam nepiemīt klīniski būtiska inhibējoša vai inducējoša iedarbība uz citohroma P450 enzīmiem.

Macitentāns un tā aktīvais metabolīts klīniski būtiskās koncentrācijās neinhibē hepātiskās vai renālās ieplūdes transportsistēmas, tas attiecas arī uz organiskajiem anjonu transporta polipeptīdiem (OATP1B1 un OATP1B3). Macitentāns un tā aktīvais metabolīts nav būtiski OATP1B1 un OATP1B3 substrāti, tie iekļūst aknās pasīvās difūzijas ceļā.

Macitentāns un tā aktīvais metabolīts klīniski būtiskās koncentrācijā neinhibē hepātiskos vai renālos izplūdes sūkņus, tai skaitā pret vairākām zālēm rezistento proteīnu (P-gp, MDR-1) un vairāku zāļu un toksīnu izdalīšanas transportsistēmas (MATE1 un MATE2-K). Macitentāns nav P-gp/MDR-1 substrāts.

Macitentānam un tā aktīvajam metabolītam klīniski būtiskās koncentrācijās nenovēro mijiedarbību ar aknu žultsskābju sāļu transportā iesaistītajiem proteīniem, t.i., žultsskābju sāļu izdalīšanas sūkni (*Bile Salt Export Pump* – BSEP) un no nātrija joniem atkarīgo tauroholāta līdztransporta polipeptīdu (*Sodium-Dependent Taurocholate Co-Transporting Polypeptide* – NTCP).

In vivo pētījumi

Spēcīgi CYP3A4 induktori
Vienlaicīgi lietojot 600 mg rifampicīna dienā (spēcīgs CYP3A4 induktors), macitentāna iedarbība līdzsvara koncentrācijas apstākļos samazinājās par 79%, bet ietekmi uz aktīvā metabolīta iedarbību nenovēroja. Jāņem vērā samazinātā macitentāna iedarbība, lietojot spēcīgus CYP3A4 induktorus, piemēram, rifampicīnu. Jāizvairās kombinēt macitentānu ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ketokonazols
Vienu reizi dienā lietojot 400 mg ketokonazola (spēcīgs CYP3A4 inhibitors), macitentāna iedarbība palielinājās aptuveni 2 reizes. Izmantojot fizioloģiski pamatotu farmakokinētisko (*Physiologically*

Based Pharmacokinetic – PBPK) modelēšanu, tika prognozēta iedarbības palielināšanās par aptuveni 3 reizēm, ja vienlaicīgi tiek lietoti 200 mg ketokonazola divas reizes dienā. Jāņem vērā šādas modelēšanas nenoteiktība. Macitentāna aktīvā metabolīta iedarbība samazinājās par 26%. Lietojot macitentānu vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Flukonazols
Pamatojoties un PBPK modelēšanas rezultātiem, flukonazola, kas ir vidēji spēcīgs divējādas iedarbības CYP3A4 un CYP2C9 inhibitors, 400 mg dienas devu lietošana spēj aptuveni 3,8 reizes pastiprināt macitentāna iedarbības intensitāti, tomēr klīniski nozīmīgas macitentāna aktīvā metabolīta iedarbības intensitātes pārmaiņas nav novērotas. Jāņem vērā ar šādu modelēšanu saistītā nenoteiktība. Macitentānu lietojot kopā ar vidēji spēcīgiem divējādas iedarbības CYP3A4 un CYP2C9 inhibitoriem, piemēram, flukonazolu vai amiodaronu, jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Piesardzība jāievēro, macitentānu lietojot kopā arī ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, piemēram, ciprofloksacīnu, ciklosporīnu, diltiazemu, eritromicīnu vai verapamilu, un vidēji spēcīgiem CYP2C9 inhibitoriem, piemēram, mikonazolu vai piperīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Varfarīns
Lietojot 10 mg macitentāna vienu reizi dienā vairākas dienas pēc kārtas, netika konstatēta ietekme uz S-varfarīnu (CYP2C9 substrāts) vai R-varfarīnu (CYP3A4 substrāts), pēc vienreizējas 25 mg varfarīna devas lietošanas. Macitentāna lietošana neietekmēja varfarīna farmakodinamisko iedarbību uz starptautisko standartizēto koeficientu (*International Normalised Ratio* – INR). Varfarīns neietekmēja macitentāna un tā aktīvā metabolīta farmakokinētiku.

Sildenafils
Līdzsvara stāvoklī sildenafila iedarbība palielinājās par 15%, ja vienlaicīgi ar 20 mg sildenafila trīs reizes dienā tika lietots 10 mg macitentāna vienu reizi dienā. Sildenafils - CYP3A4 substrāts, neietekmēja macitentāna farmakokinētiku, bet par 15% samazināja macitentāna aktīvā metabolīta iedarbību. Šīs izmaiņas netiek uzskatītas par klīniski būtiskām. Placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar PAH tika pierādīta macitentāna efektivitāte un drošums, lietojot to kombinācijā ar sildenafilu.

Ciklosporīns A
Vienlaicīgi divas reizes dienā lietojot 100 mg ciklosporīna A (kombinēts CYP3A4 un OATP inhibitors), macitentāna un tā aktīvā metabolīta iedarbība līdzsvara stāvoklī klīniski būtiski nemainījās.

Hormonālās kontracepcijas līdzekļi
10 mg macitentāna lietošana vienu reizi dienā neietekmēja perorālo kontracepcijas līdzekļu (1 mg noretisterona un 35 µg etinilestradiola) farmakokinētiku.

Zāles, kas ir krūts vēža rezistences proteīna (Breast Cancer Resistance Protein – BCRP) substrāti
10 mg macitentāna lietošana vienu reizi dienā neietekmēja zāļu, kas ir BCRP substrāti (1 mg riociguata; 10 mg rosuvastatīna) farmakokinētiku.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Lietošana sievietēm reproduktīvā vecumā / Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Opsumit terapiju sievietēm reproduktīvā vecumā drīkst uzsākt tikai pēc grūtniecības neesamības apstiprināšanas, pēc konsultācijas par atbilstošu kontracepciju un tad, kad tiek lietota efektīva kontracepcija (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Sievietes nedrīkst pieļaut grūtniecības iestāšanos

1 mēnesi pēc Opsumit lietošanas pārtraukšanas. Opsumit terapijas laikā ieteicams reizi mēnesī veikt grūtniecības testu, lai varētu agrīni noteikt grūtniecību.

Grūtniecība

Dati par macitentāna lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkam joprojām nav zināms. Opsumit ir kontrindicēts grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kas nelieto efektīvu kontracepcijas metodi (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai macitentāns izdalās cilvēka pienā. Žurkām laktācijas periodā macitentāns un tā metabolīti izdalās pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku bērnam, kas tiek barots ar krūti. Opsumit ir kontrindicēts barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vīriešu fertilitāte

Pēc ārstēšanas ar macitentānu dzīvnieku tēviņiem novēroja sēklinieku kanāliņu atrofiju (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pacientiem, kuri lieto ERA, ir novērota spermatozoīdu skaita samazināšanās. Tāpat kā citi ERA, macitentāns vīriešiem var negatīvi ietekmēt spermatoģenēzi.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Macitentāns maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti. Tomēr ir iespējamas nevēlamas blakusparādības (piemēram, galvassāpes, hipotensija), kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņots par šādām pētījumā SERAPHIN novērotām nevēlamām blakusparādībām: nazofaringītu (14%), galvassāpēm (13,6%) un anēmiju (13,2%, skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Macitentāna drošums tika izvērtēts ilgstošā placebo kontrolētā pētījumā 742 pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem ar simptomātisku PAH (pētījums SERAPHIN). Vidējais ārstēšanas ilgums 10 mg macitentāna grupā bija 103,9 nedēļas un placebo grupā – 85,3 nedēļas. Ar macitentāna lietošanu saistītās blakusparādības, kuras novēroja šajā klīniskajā pētījumā, ir apkopotas tabulā zemāk. Iekļautas arī pēcreģistrācijas periodā novērotās blakusparādības.

Biežums definēts šādi: ļoti bieži (≥ 1/10); bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10); retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100); reti (≥ 1/10 000 līdz <1/1 000); ļoti reti (< 1/10 000); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Nazofaringīts
	Ļoti bieži	Bronhīts
	Bieži	Faringīts
	Bieži	Gripa
	Bieži	Urīnceļu infekcija

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Anēmija, hemoglobīna samazināšanās[5]
	Bieži	Leikopēnija[6]
	Bieži	Trombocitopēnija[7]
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstinātas jutības reakcijas (piemēram, angioedēma, nieze, izsitumi)[1]
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipotensija[2], pietvīkums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Aizlikts deguns[1]
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanās[4]
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Bieži	Pastiprināta dzemdes asiņošana[8]
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Tūska, šķidruma aizture[3]

[1] Dati iegūti no placebo kontrolētu pētījumu apkopojuma.

[8] Attiecas uz tādiem ieteiktajiem terminiem kā ļoti stipra menstruālā asiņošana, patoloģiska dzemdes asiņošana, asiņošana starp menstruācijām, dzemdes un maksts asiņošana, polimenoreja un menstruāciju neregularitāte. Biežumu pamato sieviešu novērojumu rezultāti.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

[2] Hipotensija ir saistīta ar ERA, ieskaitot macitentānu, lietošanu. Ilgstošā dubultmaskētā pētījumā SERAPHIN pacientiem ar PAH par hipotensiju ziņoja 7,0% un 4,4% pacientu 10 mg macitentāna grupā un attiecīgi placebo grupā. Tas atbilst 3,5 notikumiem uz 100 pacientgadiem 10 mg macitentāna grupā salīdzinājumā ar 2,7 notikumiem uz 100 pacientgadiem placebo grupā.

[3] Tūska/šķidruma aizture bija saistīta ar ERA, ieskaitot macitentānu, lietošanu. Ilgstošā dubultmaskētā pētījumā SERAPHIN pacientiem ar PAH tūskas kā nevēlama notikuma (NN) sastopamība 10 mg macitentāna grupā un placebo grupā bija 21,9% un attiecīgi 20,5%. Dubultmaskētā pētījumā pieaugušiem pacientiem ar idiopātisku plaušu fibrozi perifērās tūskas kā NN sastopamība macitentāna grupā un placebo grupā bija 11,8% un attiecīgi 6,8%. Divos dubultmaskētos klīniskos pētījumos pieaugušiem pacientiem ar sistēmiskās sklerozes izraisītu pirkstu čūlu, perifērās tūskas kā NN sastopamība bija robežās no 13,4% līdz 16,1% macitentāna 10 mg grupā un no 6,2% līdz 4,5% placebo grupā.

Izmaiņas laboratoriskajos rādītājos

[4] Aknu aminotransferāzes

Dubultmaskētā pētījumā SERAPHIN pacientiem ar PAH aminotransferāžu (ASAT/ALAT) koncentrācijas palielināšanos, kas > 3 × pārsniedza NAR, novēroja 3,4% 10 mg macitentāna grupā un 4,5% placebo grupā. Palielināšanos, kas > 5 × pārsniedza NAR, novēroja 2,5% pacientu grupā, kuri saņēma 10 mg macitentāna, salīdzinājumā ar 2% pacientu placebo grupā.

[5] Hemoglobīns

Dubultmaskētā pētījumā SERAPHIN pacientiem ar PAH 10 mg macitentāna lietošana bija saistīta ar hemoglobīna koncentrācijas samazināšanos vidēji par 1 g/dl salīdzinājumā ar placebo. Par sākotnējās hemoglobīna koncentrācijas samazināšanos zemāk par 10 g/dl ziņoja 8,7% pacientu grupā, kuri saņēma 10 mg macitentāna, un 3,4% pacientu placebo grupā.

[6] Leikocīti

Dubultmaskētā pētījumā SERAPHIN pacientiem ar PAH 10 mg macitentāna lietošana bija saistīta ar sākotnējā leikocītu skaita samazināšanos vidēji par $0,7 \times 10^9$/l salīdzinājumā ar neizmainītu leikocītu skaitu placebo grupā.

[7] Trombocīti

Dubultmaskētā pētījumā SERAPHIN pacientiem ar PAH 10 mg macitentāna lietošana bija saistīta ar trombocītu skaita samazināšanos vidēji par 17×10^9/l salīdzinājumā ar samazināšanos vidēji par 11×10^9/l placebo grupā.

Ilgtermiņa drošums

No 742 pacientiem, kuri piedalījās pivotālajā dubultmaskētajā pētījumā SERAPHIN, 550 pacienti iesaistījās ilgtermiņa nemaskētā (NM) pagarinājuma pētījumā. (NM kohortā ietilpa 182 pacienti, kuri turpināja lietot 10 mg macitentāna, un 368 pacienti, kuri bija saņēmuši placebo vai 3 mg macitentāna un sāka lietot 10 mg macitentāna.)

Šo 550 pacientu ilgtermiņa novērošanā, kurā zāļu lietošanas ilguma mediāna bija 3,3 gadi, bet maksimālais lietošanas ilgums - 10,9 gadi, drošuma profils atbilda iepriekš aprakstītam, ko novēroja pētījuma SERAPHIN dubultmaskētajā fāzē.

Pediatriskā populācija (vecumā no ≥ 2 līdz < 18 gadiem)

Macitentāna drošums pediatriskiem pacientiem ar PAH tika vērtēts 3. fāzes pētījumā TOMORROW. Opsumit saņemšanai bija randomizēti pavisam 72 pacienti vecumā no ≥ 2 līdz < 18 gadiem. Dalībnieku vidējais vecums iekļaušanas laikā bija 10,5 gadi (2,1–17,9 gadi). Randomizētajā pētījumā Opsumit grupas pacientu ārstēšanas ilguma mediāna bija 168,4 nedēļas (12,9–312,4 nedēļas).

Šajā pediatriskajā populācijā novērotās drošuma īpašības kopumā bija līdzīgas tām, kas novērotas pieaugušo populācijā. Ziņots, ka, izņemot iepriekšējā tabulā minētās blakusparādības, pediatriskajā populācijā ir novērotas tādas blakusparādības kā augšējo elpceļu infekcija (31,9% pacientu), rinīts (8,3% pacientu) un gastroenterīts (11,1% pacientu).

Pediatriskā populācija (vecumā no ≥ 1 mēneša līdz < 2 gadiem)

Vēl tika iekļauti 11 pacienti vecumā no ≥ 1 mēneša līdz < 2 gadiem Opsumit saņemšanai bez randomizēšanas, 9 pacienti no pētījuma TOMORROW nemaskētās grupas pārnākuši un no pētījuma PAH3001 pārnākuši divi Japānas izcelsmes pacienti. Iekļaušanas laikā no pētījuma TOMORROW pārnākušie pacienti bija 1,2–1,9 gadus veci, un viņu ārstēšanas ilguma mediāna bija 37,1 nedēļa (7,0–72,9 nedēļas). Iekļaušanas laikā divu no pētījuma PAH3001 pārnākušo pacientu vecums bija attiecīgi 21 mēnesis un 22 mēneši.

Šajā pediatriskajā populācijā novērotās drošuma īpašības kopumā bija līdzīgas pieaugušo populācijā un ≥ 2 līdz < 18 gadus veco pediatrisko pacientu populācijā novērotajām drošuma īpašībām, bet dati par klīnisko drošumu, lai būtu iespējams izdarīt drošus secinājumus par divu gadu vecumu nesasniegušo populāciju, ļoti ierobežoti.

Macitentāna drošums, to lietojot 2 gadu vecumu nesasniegušiem bērniem, nav pierādīts (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Veselas pieaugušas personas saņēmušas vienreizējas, līdz 600 mg lielas macitentāna devas. Tika novērotas šādas nevēlamas blakusparādības: galvassāpes, slikta dūša un vemšana. Pārdozēšanas gadījumā jāizmanto standarta uzturošie pasākumi atbilstoši nepieciešamībai. Tā kā macitentāns izteikti saistās ar olbaltumvielām, dialīze visdrīzāk būs neefektīva.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hipotensīvie (antihipertensīvie) līdzekļi, hipotensīvie līdzekļi pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai, ATĶ kods: C02KX04.

Darbības mehānisms

Endotelīns (ET)-1 un tā receptori (ET_A un ET_B) atbild par dažādiem procesiem, piemēram, vazokonstrikciju, fibrozi, proliferāciju, hipertrofiju un iekaisumu. Tādu slimību kā PAH gadījumā lokālā ET sistēma ir pārāk aktīva un iesaistās asinsvadu hipertrofijā un orgānu bojājumā.

Macitentāns ir iekšķīgi lietojams aktīvs, spēcīgs endotelīna receptoru antagonists, kas darbojas gan ET_A, gan ET_B receptoriem, un ir aptuveni 100 reižu selektīvāks ET_A, salīdzinot ar ET_B *in vitro*. Macitentāns izteikti saistās ar ET receptoriem cilvēka plaušu artēriju gludās muskulatūras šūnās un ilgstoši tos nobloķē. Tas novērš endotelīna mediēto sekundārās signālsistēmas aktivāciju, kas rada vazokonstrikciju un gludās muskulatūras šūnu proliferāciju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Efektivitāte pacientiem ar pulmonālo arteriālo hipertensiju

Lai izvērtētu ietekmi uz saslimstību un mirstību ilgtermiņā, veica daudzcentru, dubultmaskētu, placebo kontrolētu, paralēlu grupu, iepriekš definētu iznākumu/notikumu 3. fāzes pētījumu (AC 055 302/SERAPHIN), iesaistot 742 pacientus ar simptomātisku PAH, kas tika randomizēti trīs ārstēšanas grupās (placebo [N = 250], 3 mg [N = 250] vai 10 mg [N = 242] macitentāna vienu reizi dienā).

Pētījuma sākumā vairākums iekļauto pacientu (64%) saņēma stabilu PAH specifiskās terapijas devu - vai nu iekšķīgu fosfodiesterāzes inhibitoru (61%), un/vai inhalējamus/iekšķīgi lietojamus prostanoīdus (6%).

Primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz pirmajam slimības vai nāves gadījumam līdz dubultmaskētās ārstēšanas perioda beigām, kas tika definēts kā nāve vai priekškambara septostomija, vai plaušu transplantācija, vai intravenozas (i.v.) vai subkutānas (s.c.) prostanoīdu terapijas uzsākšana, vai cita veida PAH pasliktināšanās. Cita veida PAH pasliktināšanās tika definēta kā visu trīs sekojošo komponentu kombinācija: 6 minūšu iešanas attāluma (*6-minute walk distance* - 6MWD) ilgstoša samazināšanās par vismaz 15% salīdzinājumā ar sākuma stāvokli, PAH simptomu pasliktināšanās

(funkcionālās klases pēc PVO klasifikācijas vai labās sirds puses mazspējas pasliktināšanās) un nepieciešamība pēc PAH jaunas ārstēšanas. Visus notikumus apstiprināja neatkarīga konsultantu komiteja, kurai netika atklāts iedalījums ārstēšanas grupās.

Visiem pacientiem līdz pētījuma beigām (PB) tika uzraudzīts vitālo rādītāju stāvoklis. Par PB paziņoja, kad tika sasniegts iepriekš noteiktais primāro mērķa kritēriju notikumu skaits. Laika periodā no ārstēšanas beigām (ĀB) līdz PB pacienti varēja saņemt nemaskētu ārstēšanu ar 10 mg macitentāna vai alternatīvu PAH terapiju. Kopējais vidējais dubultmaskētās ārstēšanas perioda ilgums bija 115 nedēļas (maksimālais macitentāna terapijas ilgums bija līdz 188 nedēļām).

Vidējais visu pacientu vecums bija 46 gadi (vecuma diapazons no 12-85 gadiem, tai skaitā 20 pacienti jaunāki par 18 gadiem, 706 pacienti vecumā no 18-74 gadiem un 16 pacienti, kuri bija 75 gadus veci vai vecāki), vairums personu bija eiropeīdās rases (55%) un sieviešu dzimuma (77%). Aptuveni 52%, 46% un 2% pacientu slimība atbilda attiecīgi II, III un IV funkcionālai klasei pēc PVO klasifikācijas.

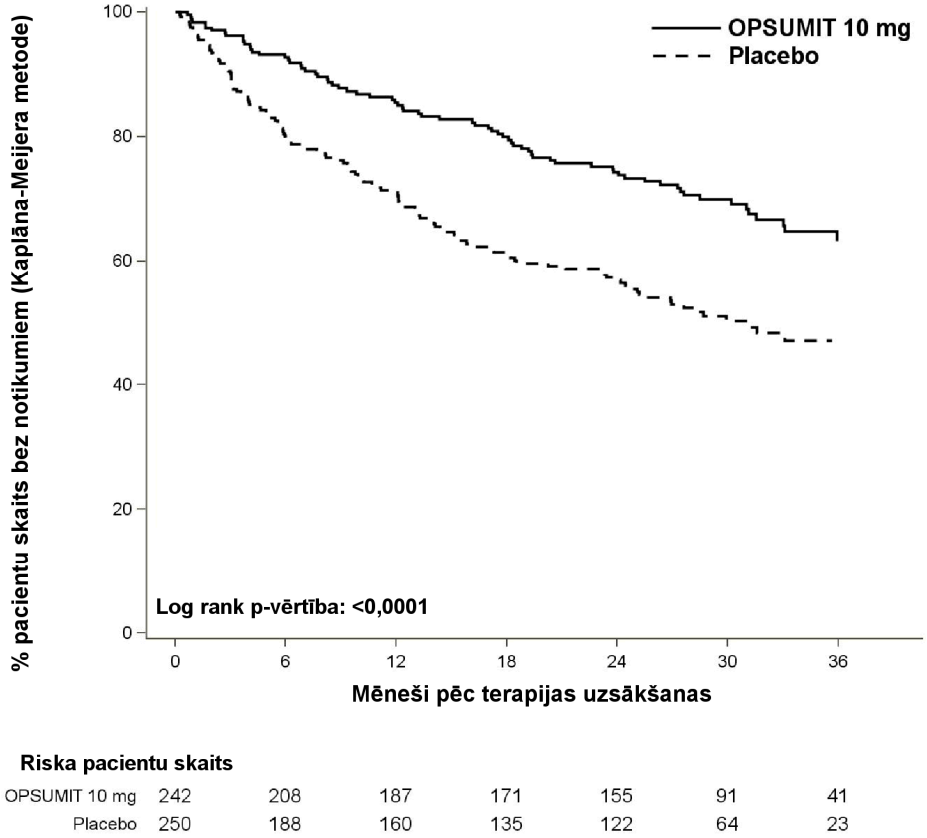
Pētījuma pacientiem kā visizplatītāko etioloģiju konstatēja idiopātisku vai iedzimtu PAH (57%), pēc tam sekoja saistaudu slimības izraisīta PAH (31%), PAH pēc vienkāršas koriģētas iedzimtas sirdskaites (8%) un citas etioloģijas PAH (zāles un toksīni [3%] un HIV [1%]).

<u>Iznākumu mērķa kritēriji</u>

Ārstēšana ar 10 mg macitentāna devu radīja saliktā saslimstības-mirstības mērķa kritērija riska samazinājumu par 45% līdz ĀB (riska attiecība [*hazard ratio* - HR] 0,55; 97,5% TI: 0,39 līdz 0,76; log-ranga testa $p < 0,0001$) salīdzinājumā ar placebo [1. attēls un 1. tabula]. Ārstēšanas efektivitāte tika noteikta agri, un tā bija ilgstoša.

10 mg macitentāna efektivitāte attiecībā uz primāro mērķa kritēriju bija konsekventa apakšgrupās, kas klasificētas pēc vecuma, dzimuma, etniskās piederības, ģeogrāfiskā apgabala, etioloģijas, monoterapijas vai kombinētās terapijas ar citu PAH terapiju un funkcionālajām klasēm pēc PVO klasifikācijas (I/II un III/IV funkcionālā klase).

1. attēls. Pirmā saslimstības - mirstības notikuma rādītāji SERAPHIN pētījumā pēc Kaplana-Meijera metodes



1. tabula. Iznākuma notikumu kopsavilkums

Mērķa kritēriji un statistiskie rādītāji	Pacienti ar notikumiem		Ārstēšanas salīdzinājums: 10 mg macitentāna salīdzinājumā ar placebo			
	Placebo (N = 250)	Macitentāns 10 mg (N = 242)	Absolūta riska samazinājums	Relatīvais riska samazinājums (97,5% TI)	HR [a] (97,5% TI)	Log-rank p-vērtība
Saslimstības -mirstības notikums [b]	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Nāve [c] n (%)	19 (7,6%)	14 (5,8%)	2%	36% (−42%; 71%)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
PAH pasliktināšanās n (%)	93 (37,2%)	59 (24,4%)	13%	49% (27%; 65%)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
i.v./s.c. prostanoīda uzsākšana n (%)	6 (2,4%)	1 (0,4%)	2%			

[a] = lietojot Koksa proporcionālā riska modeli

[b] = % pacientu skaits ar notikumu pēc 36 mēnešiem = 100 × (1 - KM rādītājs)

[c] = jebkādas etioloģijas nāve līdz ĀB, neskatoties uz iepriekšēju stāvokļa pasliktināšanos

10 mg macitentāna grupā līdz PB novēroja 35 jebkādas etioloģijas nāves gadījumus salīdzinājumā ar 44 gadījumiem placebo grupā (HR 0,77; 97,5% TI: 0,46 līdz 1,28).

Risks, kas saistīts ar PAH izraisītu nāvi vai hospitalizāciju, līdz ĀB samazinājās par 50% (HR 0,50; 97,5% TI: 0,34 līdz 0,75; log-rank testa p < 0,0001) 10 mg macitentāna grupā (50 notikumi) salīdzinājumā ar placebo (84 notikumi). Pēc 36 mēnešiem 44,6% pacientu placebo grupā un 29,4% pacientu 10 mg macitentāna grupā (absolūtā riska samazināšanās = 15,2%) tika hospitalizēti PAH dēļ vai nomira PAH izraisītu komplikāciju dēļ.

Simptomu mērķa kritēriji

Sekundārais mērķa kritērijs bija slodzes tolerance. Pēc 6 mēnešu ārstēšanas ar 10 mg macitentāna vidējais placebo koriģētais 6MWD palielinājās par 22 metriem (97,5% TI: 3 līdz 41; p = 0,0078). Izvērtējot 6MWD atbilstoši funkcionālai klasei, tika konstatēts, ka vidējais placebo koriģētais pieaugums 6. mēnesī salīdzinājumā ar sākuma stāvokli III/IV funkcionālās klases pacientiem ir 37 metri (97,5% TI: 5 līdz 69) un I/II funkcionālās klases pacientiem - 12 metri (97,5% TI: -8 līdz 33). Macitentāna nodrošinātais 6MWD pieaugums saglabājās visu pētījuma laiku.

Ārstējot ar 10 mg macitentāna, funkcionālās klases pēc PVO klasifikācijas uzlabošanās iespēja 6. mēnesī macitentāna grupā bija par 74% lielāka salīdzinājumā ar placebo grupu (riska attiecība 1,74; 97,5% TI: 1,10 līdz 2,74; p = 0,0063).

10 mg macitentāna terapija uzlaboja dzīves kvalitāti atbilstoši novērtējumam SF-36 anketā.

Hemodinamiskie mērķa kritēriji

Pēc 6 ārstēšanas mēnešiem pacientu apakšgrupā novērtēja hemodinamiskos rādītājus (placebo [N = 67], 10 mg macitentāna [N = 57]). Pacientiem 10 mg macitentāna grupā plaušu asinsvadu pretestība samazinājās par vidēji 36,5% (97,5% TI: 21,7 līdz 49,2%) un sirds indekss palielinājās par 0,58 l/min/m^2 (97,5% TI: 0,28 līdz 0,93 l/min/m^2) salīdzinājumā ar placebo grupu.

Ilgtermiņa dati par PAH

242 pacientu, kuri pētījuma SERAPHIN dubultmaskētajā (DM) fāzē tika ārstēti ar 10 mg macitentāna, ieskaitot 182 pacientus, kuri turpināja ārstēšanos ar macitentānu nemaskētajā (NM) pagarinājuma pētījumā (SERAPHIN NM) (DM/NM kohorta), ilgtermiņa novērošanā 1, 2, 5, 7 un 9 gadu dzīvildzes Kaplana-Meijera aplēses bija attiecīgi 95%, 89%, 73%, 63% un 53%. Novērošanas laika mediāna bija 5,9 gadi.

Pediatriskā populācija

Efektivitāti pediatriskajā populācijā galvenokārt pamato ekstrapolācijas rezultāti, pamatojoties uz iedarbības intensitātes pielīdzināšanu pieaugušajiem efektīvo devu diapazonam, ņemot vērā to, ka bērniem un pieaugušajiem slimības gaita ir līdzīga, kā arī pamatojoties uz tālāk aprakstītajā 3. fāzes pētījuma TOMORROW laikā iegūtajiem datiem, kas apstiprina šo zāļu efektivitāti un drošumu.

Tika veikts nemaskēts randomizēts 3. fāzes daudzcentru pētījums TOMORROW, kura pagarinājuma nemaskētajā periodā piedalījās viena grupa, lai novērtētu macitentāna farmakokinētiku, efektivitāti un drošumu pediatriskiem pacientiem ar simptomātisku PAH.

Pētījuma mērķa kritērijs bija farmakokinētikas raksturošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Galvenais sekundārais apvienotais mērķa kritērijs bija klīnisko notikumu komitejas (*Clinical Events Committee; CEC*) apstiprināta pirmreizēja slimības progresēšana laikā starp randomizēšanu un pamatperioda beigu (*end of the core period; EOCP*) vizīti, kura definēta kā (jebkāda cēloņa) nāve, ātriju septostomija, Potsa anastomoze, reģistrēšana plaušu transplantācijas sarakstā, stacionēšana PAH pastiprināšanās dēļ vai klīniska PAH pastiprināšanās. Klīniska PAH pastiprināšanās bija definēta

kā nepieciešamība pēc jaunas PAH specifiskas terapijas vai tās uzsākšana vai nepieciešamība pēc i.v. diurētisko līdzekļu ievadīšanas un ilgstošas skābekļa lietošanas UN vismaz kaut kas no tālākminētā: stāvokļa pasliktināšanās, vērtējot pēc PVO definētās funkcionālās klases, pirmreizēja vai izteiktāka sinkope, vismaz divi jauni pirmreizēji PAH simptomi vai divu PAH simptomu pastiprināšanās vai pirmreizējas vai pastiprinājušās pazīmes, kas liecina par sirds labā kambara mazspēju un nereaģē uz perorālo diurētisko līdzekļu lietošanu.

Pārējie sekundārie mērķa kritēriji bija laiks līdz pirmajai *CEC* apstiprinātai stacionēšanai PAH dēļ, laiks līdz *CEC* apstiprinātai PAH izraisītai nāvei (abi notikumi laikā starp randomizēšanu un *EOCP*), laiks līdz jebkāda cēloņa nāvei laikā starp randomizēšanu un *EOCP*, stāvokļa pārmaiņas, vērtējot pēc PVO definētās funkcionālās klases, un dati par galvas smadzeņu nātrijurētiskā peptīda N-terminālā prohormona (NT-proBNP) līmeni.

Pediatriskā populācija (vecumā no ≥ 2 līdz < 18 gadiem)

Pavisam 148 pacienti vecumā no ≥ 2 līdz < 18 gadiem attiecībā 1:1 tika randomizēti vai nu macitentāna, vai standartterapijas (*Standard of Care; SoC*) saņemšanai. *SoC* tika izmantotas PAH nespecifiskas ārstēšanas metodes un (vai) ne vairāk kā divas specifiskai PAH ārstēšanai izmantojamās zāles (tai skaitā citi ERA), izņemot macitentānu un i.v./s.c. ievadāmos prostanoīdus. Dalībnieku vidējais vecums bija 9,8 (2,1–17,9) gadi, 35 dalībnieki (23,6%) bija ≥ 2 līdz < 6 gadus veci, 61 dalībnieks (41,2%) bija ≥ 6 līdz < 12 gadus vecs, un 52 dalībnieki (35,1%) bija ≥ 12 līdz < 18 gadus veci. Lielākā daļa pacientu bija baltādaini (51,4%) un sieviešu dzimuma (59,5%). 25,0% pacientu bija PVO definētās 1. funkcionālās klases, 56,1% pacientu bija PVO definētās 2. funkcionālās klases, un 18,9% pacientu bija PVO definētās 3. funkcionālās klases slimība.

Pētījuma populācijā visbiežākais (48,0% gadījumu) slimības iemesls bija idiopātiska PAH un pēc tam PAH pēc operācijas iedzimtas sirds slimības dēļ (28,4% gadījumu), ar iedzimtu sirds slimību nesaistīta PAH (17,6% gadījumu), pārmantota PAH (4,1% gadījumu) un ar saistaudu slimību saistīta PAH (2,0% gadījumu). Vienlaicīga KSS bija saistīta tikai ar parasti nenozīmīgiem vienlaicīgiem defektiem, piemēram, šuntiem pirms vai vai pēc trīsviru vārstuļa, priekškambaru starpsienas defektiem, kambaru starpsienas defektiem vai atvērtu *ductus arteriosus*, tomēr neviena no šīm anomālijām netika uzskatīta par tādu, kas nosaka PAH smaguma pakāpi.

Randomizētā pētījuma laikā ārstēšanas vidējais ilgums bija 183,4 nedēļas macitentāna grupā un 130,6 nedēļas *SoC* grupā.

Macitentāna grupā galvenā novērotā sekundārā mērķa kritērija – *CEC* apstiprinātas slimības progresēšanas sastopamība (21 gadījums starp 73 pacientiem jeb 29% pacientu), bija mazāka nekā *SoC* grupā (24 gadījumi starp 75 pacientiem jeb 32% pacientu), un absolūtais risks bija samazinājies par 3%. Riska attiecība bija 0,828 (95% TI 0,460–1,492, un divpusējā stratificētā p vērtība = 0,567). Skaitlisko noslieci uz ieguvumu galvenokārt noteica PAH klīniskā pastiprināšanās.

Pārējie sekundāro efektivitātes analīžu rezultāti

Abās grupās pirmreizēji apstiprināto gadījumu, kad PAH dēļ pacienti bija stacionēti, skaits bija vienāds (pa 11 gadījumiem macitentāna un *SoC* grupās, koriģētā RA = 0,912, 95% TI 0,393–2,118). Vērtējot laiku līdz *CEC* apstiprinātai PAH izraisītai nāvei vai jebkāda cēloņa nāvei, ir konstatēts, ka macitentāna grupā ir novēroti pavisam septiņi nāves gadījumi (saskaņā ar *CEC* novērtējumu seši no tiem bija PAH dēļ) salīdzinājumā ar sešiem nāves gadījumiem *SoC* grupā (saskaņā ar *CEC* novērtējumu četri no tiem bija PAH dēļ).

Ziņots, ka līdz 12. un 24. nedēļas beigām macitentāna grupā to pacientu daļa, kuru slimība atbilda PVO definētajai 1. vai 2. funkcionālajai klasei, bija skaitliski lielāka nekā *SoC* grupā (attiecīgi 88,7% macitentāna grupā salīdzinājumā ar 81,7% *SoC* grupā, un 90,0% macitentāna grupā salīdzinājumā ar 82,5% *SoC* grupā).

Salīdzinājumā ar *SoC* grupu ārstēšanai ar macitentānu līdz 12. nedēļas beigām bija nosliece procentuāli pazemināt pmol/l izteikto sākotnējo NT-proBNP līmeni (ģeometriski vidējā attiecība bija 0,72, 95% TI 0,49–1,05), tomēr rezultāti nebija statistiski nozīmīgi (divpusējā p vērtība = 0,086). Līdz 24. nedēļas beigām šī nenozīmīgā nosliece bija mazāk izteikta (ģeometriski vidējā attiecība bija 0,97, 95% TI 0,66–1,43, divpusējā p vērtība = 0,884).

Par ≥ 2 līdz < 18 gadus vecajiem pacientiem iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti bija līdzīgi par pieaugušiem pacientiem iegūtajiem datiem.

Pediatriskā populācija (vecumā no ≥ 1 mēneša līdz < 2 gadiem)

Papildus tika iekļauti 11 pacienti vecumā no ≥ 1 mēneša līdz < 2 gadiem macitentāna saņemšanai bez randomizēšanas, 9 pacienti no pētījuma TOMORROW nemaskētās grupas pārnākušajiem un divi Japānas izcelsmes pacienti no pētījuma PAH3001 pārnākušajiem pacientiem. PAH3001 bija nemaskēts 3. fāzes daudzcentru pētījums ar vienu Japānas izcelsmes pediatrisku PAH slimnieku grupu vecumā no ≥ 3 mēnešiem līdz < 15 gadiem, lai novērtētu macitentāna farmakokinētiku un efektivitāti.

Pētījuma sākumā seši no pētījuma TOMORROW pārnākušie pacienti tika ārstēti ar FDE-5 inhibitoriem. Iekļaušanas laikā pacientu vecums bija 1,2–1,9 gadi. Četru pacientu slimība atbilda PVO definētajai 2. funkcionālajai klasei, un piecu pacientu slimība atbilda PVO definētajai 1. funkcionālajai klasei. Visbiežākais PAH iemesls bija saistīts ar iedzimtu sirds slimību (pieciem pacientiem) un nākamais iemesls bija idiopātiska PAH (četriem pacientiem). Līdz brīdim, kad pacienti bija sasniegušu divu gadu vecumu, pirmā nozīmētā macitentāna dienas deva bija 2,5 mg. Pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 37,3 nedēļas, nevienam pacientam netika novēroti *CEC* apstiprināti slimības progresēšanas gadījumi, CEC apstiprināti ar PAH saistītas stacionēšanas gadījumi, PAH izraisītas nāves gadījumi vai jebkura iemesla dēļ bijuši nāves gadījumi. Līdz 12. nedēļas beigām NT-proBNP līmenis bija pazeminājies par 42,9% (n = 6), līdz 24. nedēļas beigām tas bija pazeminājies par 53,2% (n = 5), un līdz 36. nedēļas beigām tas bija pazeminājies par 26,1% (n = 6).

Pētījuma sākumā viens no pētījuma PAH3001 pārnākušais Japānas izcelsmes pacients tika ārstēts ar FDE-5 inhibitoru. Abi Japānas izcelsmes pacienti bija zēni, un iekļaušanas laikā viņiem bija attiecīgi 22 mēneši un 21 mēnesis. Abu pacientu slimība atbilda Panamas 1. un 2. funkcionālajai klasei, un slimības galvenais iemesls bija PAH pēc operācijas. Līdz 24. nedēļas beigām novērotais sākotnējais NT-proBNP līmenis bija pazeminājies par 3,894 pmol/l un 16,402 pmol/l.

Šajā vecuma grupā nenotika iedarbības intensitātes pielīdzināšana iedarbības intensitātei pieaugušu pacientu organismā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Macitentāna un tā aktīvā metabolīta farmakokinētika galvenokārt ir dokumentēta veselām pieaugušām personām. Macitentāna iedarbība pacientiem ar PAH ir aptuveni 1,2 reizes spēcīgāka nekā veselām personām. Aktīvā metabolīta, kas ir aptuveni 5 reizes vājāks nekā macitentāns, iedarbība pacientiem ir aptuveni 1,3 reizes spēcīgāka nekā veselām personām. Macitentāna farmakokinētiku PAH pacientiem neietekmēja slimības smagums.

Pēc atkārtotas lietošanas macitentāna farmakokinētika ir proporcionāla devai līdz 30 mg devai (ieskaitot).

<u>Uzsūkšanās</u>

Maksimālā macitentāna koncentrācija plazmā tiek sasniegta aptuveni 8–9 stundas pēc apvalkoto un disperģējamo tablešu lietošanas. Pēc tam macitentāna un tā aktīvā metabolīta plazmas koncentrācija lēnām samazinās; šķietamais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 16 stundas un attiecīgi 48 stundas.

Veselām personām macitentāna un tā aktīvā metabolīta iedarbība ēdiena klātbūtnē nemainās, tāpēc macitentānu var lietot tukšā dūšā vai kopā ar uzturu.

Izkliede

Macitentāns un tā aktīvais metabolīts izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām (> 99%), galvenokārt ar albumīnu un mazākā mērā - ar alfa1 skābo glikoproteīnu. Macitentāns un tā aktīvais metabolīts ACT-132577 labi izplatās audos, par ko liecina macitentāna un ACT 132577 šķietamais izkliedes tilpums (Vss/F) attiecīgi aptuveni 50 l un 40 l macitentānam un ACT-132577.

Biotransformācija

Macitentāna metabolismā ir iesaistīti četri galvenie metabolisma ceļi. Farmakoloģiski aktīvais metabolīts veidojas sulfamīda oksidatīvās depropilācijas ceļā. Šī reakcija ir atkarīga no citohroma P450 sistēmas, galvenokārt CYP3A4 (aptuveni 99%), ar nelielu CYP2C8, CYP2C9 un CYP2C19 iesaistīšanos. Aktīvais metabolīts cirkulē cilvēka plazmā un var nodrošināt farmakoloģisko iedarbību. Iesaistīšanās citos metabolisma ceļos rada vielas bez farmakoloģiskās aktivitātes. Šajos metabolisma ceļos galvenā nozīme ir CYP2C9, un nelielu ieguldījumu dod arī CYP2C8, CYP2C19 un CYP3A4.

Eliminācija

Macitentāns izdalās tikai pēc plaša metabolisma. Galvenais izdalīšanās ceļš ir ar urīnu, šādā veidā izdalās aptuveni 50% devas.

Apvalkotās tabletes salīdzinājumā ar disperģējamajām tabletēm

Macitentāna 10 mg apvalkoto tablešu un 4 x 2,5 mg disperģējamo tablešu bioekvivalence ir apstiprināta pētījumā ar 28 veseliem brīvprātīgajiem.

Īpašas pacientu grupas

Vecums, dzimums vai etniskā izcelsme klīniski būtiski neietekmē macitentāna vai tā aktīvā metabolīta farmakokinētiku.

Nieru darbības traucējumi

Pieaugušiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem macitentāna un tā aktīvā metabolīta iedarbība palielinājās attiecīgi 1,3 un 1,6 reizes. Šis pieaugums netiek uzskatīts par klīniski būtisku (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pieaugušām personām ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem macitentāna iedarbība samazinājās par 21%, 34% un attiecīgi 6% un aktīvā metabolīta iedarbība –par 20%, 25% un attiecīgi 25%. Šis samazinājums netiek uzskatīts par klīniski būtisku (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija (vecumā no ≥ 1 mēneša līdz < 18 gadiem)

Ir raksturota macitentāna un tā aktīvā metabolīta aprocitentāna farmakokinētika 47 pediatrisku ≥ 2 gadus vecu pacientu un vienpadsmit ≥ 1 mēnesi līdz < 2 gadus vecu pacientu organismā. Atbilstoši ķermeņa masai noteikto macitentāna shēmu izmantošana divus līdz < 18 gadus veco pediatrisko pacientu organismā izraisīja novēroto vai simulēto iedarbības intensitāti, kas bija līdzīga iedarbības intensitātei, kas novērota pieaugušu PAH slimnieku un veselu brīvprātīgo organismā pēc 10 mg lietošanas vienu reizi dienā.

≥ 1 mēnesi līdz < 2 gadus veco pacientu grupā netika sasniegta macitentāna iedarbības intensitāte, kas līdzīga 10 mg vienu reizi dienā saņēmušo pieaugušo PAH slimnieku organismā konstatētajai iedarbības intensitātei (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Lietojot suņiem macitentāna devas, kas līdzīgas terapeitiskai devai cilvēkam, novēroja asinsspiediena samazināšanos. Pēc 4 līdz 39 ārstēšanas nedēļām, lietojot devas, kas 17 reizes pārsniedza devu cilvēkam, novēroja koronāro artēriju iekšējās sieniņas biezuma palielināšanos. Ņemot vērā sugām specifisko jutību un drošuma robežu, šī atradne netiek uzskatīta par būtisku cilvēkiem.

Pēc ārstēšanas ar macitentānu pelēm, žurkām un suņiem konstatēja aknu masas pieaugumu un hepatocelulāru hipertrofiju. Šīs izmaiņas pārsvarā bija atgriezeniskas un netiek uzskatītas par nelabvēlīgām, bet par aknu adaptāciju uz pastiprinātu metabolismu.

Lietojot macitentānu peļu kancerogenitātes pētījumā, visas devas izraisīja minimālu vai nelielu deguna gļotādas hiperplāziju un iekaisuma šūnu infiltrāciju zemgļotādā. 3 mēnešu ilgā toksicitātes pētījumā pelēm vai pētījumos žurkām un suņiem izmaiņas deguna dobumā netika konstatētas.

Macitentānam nekonstatēja genotoksiskas īpašības standarta *in vitro* un *in vivo* analīžu grupā. Pēc vienreizējas devas, kas līdz 24 reizēm pārsniedza devu cilvēkam, lietošanas macitentānam nekonstatēja fototoksiskas īpašības *in vivo*.
2 gadus ilgos kancerogenitātes pētījumos žurkām un pelēm, lietojot attiecīgi 18 reizes un 116 reizes lielākas devas nekā cilvēkam, kancerogēnas īpašības netika konstatētas.

Ilgstošos toksicitātes pētījumos žurku un suņu tēviņiem, piemērojot drošuma robežu attiecīgi 11,6 un 5,8, tika konstatēta sēklinieku kanāliņu paplašināšanās. Kanāliņu paplašināšanās bija pilnībā atgriezeniska. 2 gadus lietojot žurkām devas, kas 4 reizes pārsniedza devu cilvēkam, novēroja sēklinieku kanāliņu atrofiju. Ilgstošā kancerogenitātes pētījumā ar žurkām un atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar suņiem pie ekspozīcijas ar drošuma robežu 9,7 žurkām un 23 suņiem, novēroja hipospermatoģenēzi. Fertilitātes drošuma robeža žurku tēviņiem bija 18 un mātītēm - 44. Lietojot zāles pelēm laika periodā līdz 2 gadiem, netika konstatētas izmaiņas sēkliniekos.

Lietojot macitentānu trušiem un žurkām, visām devām konstatēja teratogēnas īpašības. Abām sugām novēroja kardiovaskulāras patoloģijas un apakšžokļa leņķa saaugšanas anomālijas.

Macitentāna ievadīšana žurku mātītēm laika periodā no grūsnības beigu posma līdz laktācijas beigām, lietojot devas, kas 5 reizes pārsniedza devu cilvēkam, izraisīja dzīvildzes samazināšanos un vairošanās spēju traucējumus tiem pēcnācējiem, kuri bija pakļauti macitentāna iedarbībai vēlīnā intrauterīnā periodā un zīdīšanas periodā, lietojot mātītes pienu.

Jaunu žurku ārstēšana periodā no 4. līdz 114. dienai pēc dzimšanas izraisīja ķermeņa masas pieauguma samazināšanos un sekundāri - attīstības traucējumus (nelielu sēklinieku noslīdēšanas aizkavēšanos, atgriezenisku garo kaulu garuma samazināšanos, pagarinātu estru ciklu). Lietojot devas, kas 7 reizes pārsniedza devu cilvēkam, nedaudz palielinājās pirmsimplantācijas un pēcimplantācijas augļa zaudēšana, samazinājās vidējais mazuļu skaits un samazinājās sēklinieku un sēklinieku piedēkļu masa. Lietojot devas, kas 3,8 reizes pārsniedza devu cilvēkam, tika konstatēta sēklinieku kanāliņu atrofija un neliela ietekme uz reproduktivitātes rādītājiem un spermas morfoloģiju.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

<u>Tabletes kodols</u>
Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze (E460i)

A tipa nātrija cietes glikolāts
Povidons
Magnija stearāts (E470b)
Polisorbāts 80 (E433)

Apvalks
Polivinilspirts (E1203)
Titāna dioksīds (E171)
Talks (E553b)
Sojas pupiņu lecitīns (E322)
Ksantāna sveķi (E415)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Kastītēs iepakoti balti, necaurspīdīgi PVH/PE/PVdH/alumīnija blisteri, kas satur 15 vai 30 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 20. decembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 23. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Opsumit 2,5 mg disperģējamās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra disperģējamā tablete satur 2,5 mg macitentāna (*macitentanum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra disperģējamā tablete satur aptuveni 25 mg izomalta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Disperģējamā tablete.

Apaļa (9 mm), balta līdz gandrīz balta disperģējama tablete ar iespiedumu "2.5" vienā pusē un "Mn" otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Opsumit ir paredzēts lietošanai pediatriskiem pacientiem vecumā no 2 līdz < 18 gadiem pulmonālās arteriālās hipertensijas (PAH), kas atbilst II-III funkcionālai klasei pēc PVO klasifikācijas, ilgstošai ārstēšanai monoterapijā vai kombinācijā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu drīkst uzsākt un uzraudzīt tikai ārsts ar pieredzi PAH ārstēšanā.

Devas

Pediatriskā populācija (vecumā no ≥ 2 līdz < 18 gadiem)
Ieteicamā Opsumit dienas deva ir atkarīga no ķermeņa masas (1. tabula). Opsumit katru dienu jālieto aptuveni vienā un tajā pašā laikā.

1. tabula. Dozēšanas shēma atkarībā no ķermeņa masas

Ķermeņa masa (kg)	Dienas deva	Ieteicamais disperģējamo tablešu skaits
≥ 10 līdz < 20	5 mg	2 × 2,5 mg
≥ 20 līdz < 40	7,5 mg	3 × 2,5 mg
≥ 40	10 mg	4 × 2,5 mg*

*Opsumit ir pieejams arī kā 10 mg apvalkotās tabletes. Vienas 10 mg apvalkoto tablešu formā lietots Opsumit ir bioekvivalents četrām 2,5 mg disperģējamajām tabletēm. Tas nozīmē, ka vienu apvalkoto tableti drīkst lietot kā tiešu aizstājēju pediatriskiem pacientiem no 2 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg (skatīt 5.2. apakšpunktu). Skatīt Opsumit apvalkoto tablešu zāļu aprakstu.

Ja pacients ir izlaidis Opsumit devu, viņam tā jālieto pēc iespējas drīzāk, un pēc tam parastajā plānotajā laikā jālieto nākamā deva. Pacientam pēc devas izlaišanas nav atļauts vienlaicīgi lietot divas devas.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki
Pacientiem pēc 65 gadu vecuma devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Pamatojoties uz farmakokinētikas (FK) datiem, pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Tomēr PAH pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējiem klīniskā pieredze par macitentāna lietošanu nav iegūta. Opsumit lietošanu nedrīkst uzsākt pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem vai klīniski nozīmīgi paaugstinātu aknu aminotransferāžu līmeni (vairāk nekā 3 reizes virs normas augšējās robežas (> 3 × NAR); skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi
Ņemot vērā FK datus, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. PAH pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem klīniskā pieredze par macitentāna lietošanu nav iegūta. Pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, Opsumit lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Macitentāna dozēšana un efektivitāte bērniem līdz 2 gadu vecumam nav noteikta. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, tomēr ieteikt devas nav iespējams.

Lietošanas veids

Opsumit jālieto iekšķīgi vienu reizi dienā neatkarīgi no ēdienreizēm.

Opsumit disperģējamā(-ās) tablete(-es) jādisperģē istabas temperatūras šķidrumos un jālieto tikai kā iekšķīgi lietojama suspensija. Iekšķīgi lietojamās suspensijas sagatavošanai un izdzeršanai ir izmantojama karote vai neliela glāze. Jāparūpējas par to, lai tiktu lietota visa zāļu deva. Ja zāles nav lietotas uzreiz, tās jāiznīcina un jāsagatavo jauna zāļu deva. Pirms un pēc zāļu sagatavošanas rūpīgi jānomazgā un jānoslauka rokas (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Lietošana no karotes
Nozīmētā disperģējamo tablešu dienas deva karotē jāpievieno istabas temperatūras dzeramajam ūdenim, lai izveidotos balts duļķains šķidrums. Lai paātrinātu tablešu sadalīšanos, šķidrumu var 1–3 minūtes maigi pamaisīt ar naža galu. Pacients zāles var izdzert tūlīt vai arī tās var vēl atšķaidīt ar nelielu daudzumu ābolu biezeņa vai jogurta, lai atvieglotu lietošanu. Karotē jāpievieno vēl nedaudz ūdens, ābolu biezeņa vai jogurta un pacientam jānorij viss karotes saturs, lai garantētu, ka ir lietota visa zāļu deva.

Dzeramā ūdens vietā iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai var izmantot apelsīnu vai ābolu sulu vai vājpienu.

Lietošana no glāzes
Nozīmētā disperģējamo tablešu dienas deva jāieliek nelielā glāzē ar nedaudz (ne vairāk kā 100 ml) istabas temperatūras dzeramā ūdens, lai izveidotos balts duļķains šķidrums. To var 1–2 minūtes uzmanīgi pamaisīt ar karoti. Pacientam zāles tūlīt jāizdzer. Glāzē jāielej vēl nedaudz ūdens, kas jāsamaisa ar to pašu karoti, lai vēlreiz suspendētu visas atlikušās zāles. Pacientam jāizdzer viss glāzes saturs, lai garantētu, ka ir lietota visa zāļu deva.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Sievietes reproduktīvā vecumā, kas nelieto efektīvu kontracepcijas metodi (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

- Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Smagi aknu darbības traucējumi (ar cirozi vai bez tās) (skatīt 4.2. apakšpunktu).
- Sākotnējās aknu aminotransferāžu (aspartāta aminotransferāzes (ASAT) un/vai alanīna aminotransferāzes (ALAT) vērtības > 3 × NAR) (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientiem ar I funkcionālās klases pulmonālo arteriālo hipertensiju pēc PVO klasifikācijas macitentāna ieguvuma/riska attiecība nav noteikta.

Aknu darbība

PAH un endotelīna receptoru antagonistu (ERA) lietošana ir saistīta ar aknu aminotransferāžu (ASAT, ALAT) koncentrācijas paaugstināšanos. Opsumit nedrīkst nozīmēt pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem vai paaugstinātu aminotransferāžu koncentrāciju (> 3 × NAR) (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu), un lietošana nav ieteicama pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Pirms Opsumit terapijas uzsākšanas jāveic aknu enzīmu analīzes.

Pacienti jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas aknu bojājuma pazīmes, un ieteicams reizi mēnesī kontrolēt ALAT un ASAT līmeni. Ja rodas ilgstoša, neizskaidrojama, klīniski būtiska aminotransferāžu koncentrācijas paaugstināšanās vai ja aminotransferāžu koncentrācijas paaugstināšanās noris vienlaicīgi ar bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanos, kas > 2 × pārsniedz NAR, vai aknu bojājuma klīniskiem simptomiem (piemēram, dzelti), Opsumit terapija jāpārtrauc.

Opsumit terapiju var atsākt pēc aknu enzīmu koncentrācijas normalizēšanās pacientiem, kuriem nav bijuši aknu bojājuma klīniskie simptomi. Ieteicams konsultēties ar hepatologu.

Hemoglobīna koncentrācija

Hemoglobīna koncentrācijas samazināšanās tiek saistīta ar endotelīna receptoru antagonistiem (ERA), ieskaitot macitentānu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Placebo kontrolētos pētījumos ar macitentāna lietošanu saistītā hemoglobīna koncentrācijas samazināšanās nebija progresējoša – tā stabilizējās pēc pirmajām 4-12 ārstēšanas nedēļām un saglabājās tādā līmenī ilgstošas ārstēšanas laikā. Lietojot macitentānu un citus ERA, ziņots par anēmijas gadījumiem, kuru ārstēšanai bija nepieciešama asins formelementu transfūzija. Opsumit terapiju neiesaka uzsākt pacientiem ar smagu anēmiju. Hemoglobīna koncentrāciju ieteicams noteikt pirms terapijas uzsākšanas un analīzi atkārtot ārstēšanas laikā atbilstoši klīniskajām indikācijām.

Pulmonālo vēnu okluzīva slimība

Pacientiem ar pulmonālo vēnu okluzīvu slimību lietojot vazodilatatorus (galvenokārt prostaciklīnus), ir ziņots par plaušu tūskas gadījumiem. Tātad, ja macitentāna lietošanas laikā pacientiem ar PAH novēro plaušu tūskas pazīmes, jāapsver pulmonālo vēnu okluzīvas slimības iespējamība.

Lietošana sievietēm reproduktīvā vecumā

Opsumit terapiju sievietēm reproduktīvā vecumā drīkst uzsākt tikai pēc grūtniecības izslēgšanas, pēc konsultācijas par atbilstošu kontracepciju un tad, kad uzsākta efektīva kontracepcijas pielietošana (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu). Sievietēm nedrīkst pieļaut grūtniecības iestāšanos 1 mēnesi pēc Opsumit lietošanas pārtraukšanas. Opsumit terapijas laikā ieteicams reizi mēnesī veikt grūtniecības testu, lai varētu agrīni noteikt grūtniecību.

Vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem

Lietojot kopā ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem, var samazināties macitentāna efektivitāte. Jāizvairās no macitentāna lietošanas kombinācijā ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (piemēram, rifampicīnu, asinszāli, karbamazepīnu un fenitoīnu) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem

Lietojot macitentānu vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, itrakonazolu, ketokonazolu, vorikonazolu, klaritromicīnu, telitromicīnu, nefazodonu, ritonavīru un sakvinavīru), jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar vidēji spēcīgiem divējādas vai kombinētas iedarbības CYP3A4 un CYP2C9 inhibitoriem

Macitentānu lietojot kopā ar vidēji spēcīgiem divējādas iedarbības CYP3A4 un CYP2C9 inhibitoriem, piemēram, flukonazolu vai amiodaronu, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Piesardzība jāievēro, macitentānu lietojot kopā arī ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, piemēram, ciprofloksacīnu, ciklosporīnu, diltiazemu, eritromicīnu vai verapamilu, un vidēji spēcīgiem CYP2C9 inhibitoriem, piemēram, mikonazolu vai piperīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem macitentāna terapijas laikā var būt lielāks hipotensijas un anēmijas risks. Tāpēc jāapsver asinsspiediena un hemoglobīna koncentrācijas uzraudzība.
PAH pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem klīniskā pieredze par macitentāna lietošanu nav iegūta. Šai pacientu grupai ieteicams ievērot piesardzību. Pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, nav iegūta pieredze par macitentāna lietošanu, tādēļ šai pacientu grupai Opsumit lietošana nav ieteicama (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Opsumit disperģējamās tabletes satur izomaltu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību.

Citas palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

In vitro pētījumi

Citohroms P450 CYP3A4 ir galvenais macitentāna metabolismā un macitentāna aktīvā metabolīta sintēzē iesaistītais enzīms, un šos procesus nedaudz veicina arī enzīmi CYP2C8, CYP2C9 un CYP2C19 (skatīt 5.2. apakšpunktu). Macitentānam un tā aktīvajam metabolītam nepiemīt klīniski būtiska inhibējoša vai inducējoša iedarbība uz citohroma P450 enzīmiem.

Macitentāns un tā aktīvais metabolīts klīniski būtiskās koncentrācijās neinhibē hepātiskās vai renālās ieplūdes transportsistēmas, tas attiecas arī uz organiskajiem anjonu transporta polipeptīdiem (OATP1B1 un OATP1B3). Macitentāns un tā aktīvais metabolīts nav būtiski OATP1B1 un OATP1B3 substrāti, tie iekļūst aknās pasīvās difūzijas ceļā.

Macitentāns un tā aktīvais metabolīts klīniski būtiskās koncentrācijā neinhibē hepātiskos vai renālos izplūdes sūkņus, tai skaitā pret vairākām zālēm rezistento proteīnu (P-gp, MDR-1) un vairāku zāļu un

toksīnu izdalīšanas transportsistēmas (MATE1 un MATE2-K). Macitentāns nav P-gp/MDR-1 substrāts.

Macitentānam un tā aktīvajam metabolītam klīniski būtiskās koncentrācijās nenovēro mijiedarbību ar aknu žultsskābju sāļu transportā iesaistītajiem proteīniem, t.i., žultsskābju sāļu izdalīšanas sūkni (*Bile Salt Export Pump* – BSEP) un no nātrija joniem atkarīgo tauroholāta līdztransporta polipeptīdu (*Sodium-Dependent Taurocholate Co-Transporting Polypeptide* – NTCP).

In vivo pētījumi

Spēcīgi CYP3A4 induktori
Vienlaicīgi lietojot 600 mg rifampicīna dienā (spēcīgs CYP3A4 induktors), macitentāna iedarbība līdzsvara koncentrācijas apstākļos samazinājās par 79%, bet ietekmi uz aktīvā metabolīta iedarbību nenovēroja. Jāņem vērā samazinātā macitentāna iedarbība, lietojot spēcīgus CYP3A4 induktorus, piemēram, rifampicīnu. Jāizvairās kombinēt macitentānu ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ketokonazols
Vienu reizi dienā lietojot 400 mg ketokonazola (spēcīgs CYP3A4 inhibitors), macitentāna iedarbība palielinājās aptuveni 2 reizes. Izmantojot fizioloģiski pamatotu farmakokinētisko (*Physiologically Based Pharmacokinetic* – PBPK) modelēšanu, tika prognozēta iedarbības palielināšanās par aptuveni 3 reizēm, ja vienlaicīgi tiek lietoti 200 mg ketokonazola divas reizes dienā. Jāņem vērā šādas modelēšanas nenoteiktība. Macitentāna aktīvā metabolīta iedarbība samazinājās par 26%. Lietojot macitentānu vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Flukonazols
Pamatojoties un PBPK modelēšanas rezultātiem, flukonazola, kas ir vidēji spēcīgs divējādas iedarbības CYP3A4 un CYP2C9 inhibitors, 400 mg dienas devu lietošana spēj aptuveni 3,8 reizes pastiprināt macitentāna iedarbības intensitāti, tomēr klīniski nozīmīgas macitentāna aktīvā metabolīta iedarbības intensitātes pārmaiņas nav novērotas. Jāņem vērā ar šādu modelēšanu saistītā nenoteiktība. Macitentānu lietojot kopā ar vidēji spēcīgiem divējādas iedarbības CYP3A4 un CYP2C9 inhibitoriem, piemēram, flukonazolu vai amiodaronu, jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Piesardzība jāievēro, macitentānu lietojot kopā arī ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, piemēram, ciprofloksacīnu, ciklosporīnu, diltiazemu, eritromicīnu vai verapamilu, un vidēji spēcīgiem CYP2C9 inhibitoriem, piemēram, mikonazolu vai piperīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Varfarīns
Lietojot 10 mg macitentāna vienu reizi dienā vairākas dienas pēc kārtas, netika konstatēta ietekme uz S-varfarīnu (CYP2C9 substrāts) vai R-varfarīnu (CYP3A4 substrāts), pēc vienreizējas 25 mg varfarīna devas lietošanas. Macitentāna lietošana neietekmēja varfarīna farmakodinamisko iedarbību uz starptautisko standartizēto koeficientu (*International Normalised Ratio* – INR). Varfarīns neietekmēja macitentāna un tā aktīvā metabolīta farmakokinētiku.

Sildenafils
Līdzsvara stāvoklī sildenafila iedarbība palielinājās par 15%, ja vienlaicīgi ar 20 mg sildenafila trīs reizes dienā tika lietots 10 mg macitentāna vienu reizi dienā. Sildenafils - CYP3A4 substrāts, neietekmēja macitentāna farmakokinētiku, bet par 15% samazināja macitentāna aktīvā metabolīta iedarbību. Šīs izmaiņas netiek uzskatītas par klīniski būtiskām. Placebo kontrolētā pētījumā pieaugušiem pacientiem ar PAH tika pierādīta macitentāna efektivitāte un drošums, lietojot to kombinācijā ar sildenafilu.

Ciklosporīns A
Vienlaicīgi divas reizes dienā lietojot 100 mg ciklosporīna A (kombinēts CYP3A4 un OATP inhibitors), macitentāna un tā aktīvā metabolīta iedarbība līdzsvara stāvoklī klīniski būtiski nemainījās.

Hormonālās kontracepcijas līdzekļi
10 mg macitentāna lietošana vienu reizi dienā neietekmēja perorālo kontracepcijas līdzekļu (1 mg noretisterona un 35 µg etinilestradiola) farmakokinētiku.

Zāles, kas ir krūts vēža rezistences proteīna (Breast Cancer Resistance Protein – BCRP) substrāti
10 mg macitentāna lietošana vienu reizi dienā neietekmēja zāļu, kas ir BCRP substrāti (1 mg riociguata; 10 mg rosuvastatīna) farmakokinētiku.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Lietošana sievietēm reproduktīvā vecumā / Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Opsumit terapiju sievietēm reproduktīvā vecumā drīkst uzsākt tikai pēc grūtniecības neesamības apstiprināšanas, pēc konsultācijas par atbilstošu kontracepciju un tad, kad tiek lietota efektīva kontracepcija (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Sievietes nedrīkst pieļaut grūtniecības iestāšanos 1 mēnesi pēc Opsumit lietošanas pārtraukšanas. Opsumit terapijas laikā ieteicams reizi mēnesī veikt grūtniecības testu, lai varētu agrīni noteikt grūtniecību.

Grūtniecība

Dati par macitentāna lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkam joprojām nav zināms. Opsumit ir kontrindicēts grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kas nelieto efektīvu kontracepcijas metodi (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai macitentāns izdalās cilvēka pienā. Žurkām laktācijas periodā macitentāns un tā metabolīti izdalās pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku bērnam, kas tiek barots ar krūti. Opsumit ir kontrindicēts barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vīriešu fertilitāte

Pēc ārstēšanas ar macitentānu dzīvnieku tēviņiem novēroja sēklinieku kanāliņu atrofiju (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pacientiem, kuri lieto ERA, ir novērota spermatozoīdu skaita samazināšanās. Tāpat kā citi ERA, macitentāns vīriešiem var negatīvi ietekmēt spermatoģenēzi.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Macitentāns maz ietekmē spēju vadīt divriteni, citus transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti. Tomēr ir iespējamas nevēlamas blakusparādības (piemēram, galvassāpes, hipotensija), kas var ietekmēt spēju vadīt divriteni, citus transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņots par šādām pētījumā SERAPHIN novērotām nevēlamām blakusparādībām: nazofaringītu (14%), galvassāpēm (13,6%) un anēmiju (13,2%, skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Macitentāna drošums tika izvērtēts ilgstošā placebo kontrolētā pētījumā 742 pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem ar simptomātisku PAH (pētījums SERAPHIN). Vidējais ārstēšanas ilgums 10 mg macitentāna grupā bija 103,9 nedēļas un placebo grupā – 85,3 nedēļas. Ar macitentāna lietošanu saistītās blakusparādības, kuras novēroja šajā klīniskajā pētījumā, ir apkopotas tabulā zemāk. Iekļautas arī pēcreģistrācijas periodā novērotās blakusparādības.

Biežums definēts šādi: ļoti bieži (≥ 1/10); bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10); retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100); reti (≥ 1/10 000 līdz <1/1000); ļoti reti (< 1/10 000); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	**Biežums**	**Nevēlamā blakusparādība**
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Nazofaringīts
	Ļoti bieži	Bronhīts
	Bieži	Faringīts
	Bieži	Gripa
	Bieži	Urīnceļu infekcija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Anēmija, hemoglobīna samazināšanās[5]
	Bieži	Leikopēnija[6]
	Bieži	Trombocitopēnija[7]
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstinātas jutības reakcijas (piemēram, angioedēma, nieze, izsitumi)[1]
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipotensija[2], pietvīkums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Aizlikts deguns[1]
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži	Aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanās[4]
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Bieži	Pastiprināta dzemdes asiņošana[8]
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Tūska, šķidruma aizture[3]

[1] Dati iegūti no placebo kontrolētu pētījumu apkopojuma.

[8] Attiecas uz tādiem ieteiktajiem terminiem kā ļoti stipra menstruālā asiņošana, patoloģiska dzemdes asiņošana, asiņošana starp menstruācijām, dzemdes un maksts asiņošana, polimenoreja un menstruāciju neregularitāte. Biežumu pamato sieviešu novērojumu rezultāti.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

[2] Hipotensija ir saistīta ar ERA, ieskaitot macitentānu, lietošanu. Ilgstošā dubultmaskētā pētījumā SERAPHIN pacientiem ar PAH par hipotensiju ziņoja 7,0% un 4,4% pacientu 10 mg macitentāna grupā un attiecīgi placebo grupā. Tas atbilst 3,5 notikumiem uz 100 pacientgadiem 10 mg macitentāna grupā salīdzinājumā ar 2,7 notikumiem uz 100 pacientgadiem placebo grupā.

[3] Tūska/šķidruma aizture bija saistīta ar ERA, ieskaitot macitentānu, lietošanu. Ilgstošā dubultmaskētā pētījumā SERAPHIN pacientiem ar PAH tūskas kā nevēlama notikuma (NN) sastopamība

10 mg macitentāna grupā un placebo grupā bija 21,9% un attiecīgi 20,5%. Dubultmaskētā pētījumā pieaugušiem pacientiem ar idiopātisku plaušu fibrozi perifērās tūskas kā NN sastopamība macitentāna grupā un placebo grupā bija 11,8% un attiecīgi 6,8%. Divos dubultmaskētos klīniskos pētījumos pieaugušiem pacientiem ar sistēmiskās sklerozes izraisītu pirkstu čūlu, perifērās tūskas kā NN sastopamība bija robežās no 13,4% līdz 16,1% macitentāna 10 mg grupās un no 6,2% līdz 4,5% placebo grupās.

Izmaiņas laboratoriskajos rādītājos

[4] Aknu aminotransferāzes

Dubultmaskētā pētījumā SERAPHIN pieaugušiem pacientiem ar PAH aminotransferāžu (ASAT/ALAT) koncentrācijas palielināšanos, kas > 3 × pārsniedza NAR, novēroja 3,4% 10 mg macitentāna grupā un 4,5% placebo grupā. Palielināšanos, kas > 5 × pārsniedza NAR, novēroja 2,5% pacientu grupā, kuri saņēma 10 mg macitentāna, salīdzinājumā ar 2% pacientu placebo grupā.

[5] Hemoglobīns

Dubultmaskētā pētījumā SERAPHIN pieaugušiem pacientiem ar PAH 10 mg macitentāna lietošana bija saistīta ar hemoglobīna koncentrācijas samazināšanos vidēji par 1 g/dl salīdzinājumā ar placebo. Par sākotnējās hemoglobīna koncentrācijas samazināšanos zemāk par 10 g/dl ziņoja 8,7% pacientu grupā, kuri saņēma 10 mg macitentāna, un 3,4% pacientu placebo grupā.

[6] Leikocīti

Dubultmaskētajā pētījumā SERAPHIN pieaugušiem pacientiem ar PAH 10 mg macitentāna lietošana bija saistīta ar sākotnējā leikocītu skaita samazināšanos vidēji par $0,7 \times 10^9$/l salīdzinājumā ar neizmainītu leikocītu skaitu placebo grupā.

[7] Trombocīti

Dubultmaskētajā pētījumā SERAPHIN pieaugušiem pacientiem ar PAH 10 mg macitentāna lietošana bija saistīta ar trombocītu skaita samazināšanos vidēji par 17×10^9/l salīdzinājumā ar samazināšanos vidēji par 11×10^9/l placebo grupā.

Ilgtermiņa drošums

No 742 pacientiem, kuri piedalījās pivotālajā dubultmaskētajā pētījumā SERAPHIN, 550 pacienti iesaistījās ilgtermiņa nemaskētā (NM) pagarinājuma pētījumā. (NM kohortā ietilpa 182 pacienti, kuri turpināja lietot 10 mg macitentāna, un 368 pacienti, kuri bija saņēmuši placebo vai 3 mg macitentāna un sāka lietot 10 mg macitentāna.)

Šo 550 pacientu ilgtermiņa novērošanā, kurā zāļu lietošanas ilguma mediāna bija 3,3 gadi, bet maksimālais lietošanas ilgums - 10,9 gadi, drošuma profils atbilda iepriekš aprakstītam, ko novēroja pētījuma SERAPHIN dubultmaskētajā fāzē.

Pediatriskā populācija (vecumā no ⩾ 2 līdz < 18 gadiem)

Macitentāna drošums pediatriskiem pacientiem ar PAH tika vērtēts 3. fāzes pētījumā TOMORROW. Opsumit saņemšanai bija randomizēti pavisam 72 pacienti vecumā no ≥ 2 līdz < 18 gadiem. Dalībnieku vidējais vecums iekļaušanas laikā bija 10,5 gadi (2,1–17,9 gadi). Randomizētajā pētījumā Opsumit grupas pacientu ārstēšanas ilguma mediāna bija 168,4 nedēļas (12,9–312,4 nedēļas).

Šajā pediatriskajā populācijā novērotās drošuma īpašības kopumā bija līdzīgas tām, kas novērotas pieaugušo populācijā. Ziņots, ka, izņemot iepriekšējā tabulā minētās blakusparādības, pediatriskajā populācijā ir novērotas tādas blakusparādības kā augšējo elpceļu infekcijas (31,9% pacientu), rinīts (8,3% pacientu) un gastroenterīts (11,1% pacientu).

Pediatriskā populācija (vecumā no ≥ 1 mēneša līdz < 2 gadiem)

Vēl tika iekļauti 11 pacienti vecumā no ≥ 1 mēneša līdz < 2 gadiem Opsumit saņemšanai bez randomizēšanas, 9 pacienti no pētījuma TOMORROW nemaskētās grupas pārnākuši un no pētījuma PAH3001 pārnākuši divi Japānas izcelsmes pacienti. Iekļaušanas laikā no pētījuma TOMORROW pārnākušie pacienti bija 1,2–1,9 gadus veci, un viņu ārstēšanas ilguma mediāna bija 37,1 nedēļa (7,0–72,9 nedēļas). Iekļaušanas laikā divu no pētījuma PAH3001 pārnākušo pacientu vecums bija attiecīgi 21 mēnesis un 22 mēneši.

Šajā pediatriskajā populācijā novērotās drošuma īpašības kopumā bija līdzīgas pieaugušo populācijā un ≥ 2 līdz < 18 gadus veco pediatrisko pacientu populācijā novērotajām drošuma īpašībām, bet dati par klīnisko drošumu, lai būtu iespējams izdarīt drošus secinājumus par divu gadu vecumu nesasniegušo populāciju, ļoti ierobežoti.

Macitentāna drošums, to lietojot 2 gadu vecumu nesasniegušiem bērniem nav pierādīts (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Veselas pieaugušas personas saņēmušas vienreizējas, līdz 600 mg lielas macitentāna devas. Tika novērotas šādas nevēlamas blakusparādības: galvassāpes, slikta dūša un vemšana. Pārdozēšanas gadījumā jāizmanto standarta uzturošie pasākumi atbilstoši nepieciešamībai. Tā kā macitentāns izteikti saistās ar olbaltumvielām, dialīze visdrīzāk būs neefektīva.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hipotensīvie (antihipertensīvie) līdzekļi, hipotensīvie līdzekļi pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai, ATĶ kods: C02KX04.

Darbības mehānisms

Endotelīns (ET)-1 un tā receptori (ET_A un ET_B) atbild par dažādiem procesiem, piemēram, vazokonstrikciju, fibrozi, proliferāciju, hipertrofiju un iekaisumu. Tādu slimību kā PAH gadījumā lokālā ET sistēma ir pārāk aktīva un iesaistās asinsvadu hipertrofijā un orgānu bojājumā.

Macitentāns ir iekšķīgi lietojams aktīvs, spēcīgs endotelīna receptoru antagonists, kas darbojas gan ET_A, gan ET_B receptoriem, un ir aptuveni 100 reižu selektīvāks ET_A, salīdzinot ar ET_B *in vitro*. Macitentāns izteikti saistās ar ET receptoriem cilvēka plaušu artēriju gludās muskulatūras šūnās un ilgstoši tos nobloķē. Tas novērš endotelīna mediēto sekundārās signālsistēmas aktivāciju, kas rada vazokonstrikciju un gludās muskulatūras šūnu proliferāciju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Efektivitāte pacientiem ar pulmonālo arteriālo hipertensiju

Lai izvērtētu ietekmi uz saslimstību un mirstību ilgtermiņā, veica daudzcentru, dubultmaskētu, placebo kontrolētu, paralēlu grupu, iepriekš definētu iznākumu/notikumu 3. fāzes pētījumu (AC 055 302/SERAPHIN), iesaistot 742 pacientus ar simptomātisku PAH, kas tika randomizēti trīs ārstēšanas grupās (placebo [N = 250], 3 mg [N = 250] vai 10 mg [N = 242] macitentāna vienu reizi dienā).

Pētījuma sākumā vairākums iekļauto pacientu (64%) saņēma stabilu PAH specifiskās terapijas devu - vai nu iekšķīgu fosfodiesterāzes inhibitoru (61%), un/vai inhalējamus/iekšķīgi lietojamus prostanoīdus (6%).

Primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz pirmajam slimības vai nāves gadījumam līdz dubultmaskētās ārstēšanas perioda beigām, kas tika definēts kā nāve vai priekškambara septostomija, vai plaušu transplantācija, vai intravenozas (i.v.) vai subkutānas (s.c.) prostanoīdu terapijas uzsākšana, vai cita veida PAH pasliktināšanās. Cita veida PAH pasliktināšanās tika definēta kā visu trīs sekojošo komponentu kombinācija: 6 minūšu iešanas attāluma (*6-minute walk distance* - 6MWD) ilgstoša samazināšanās par vismaz 15% salīdzinājumā ar sākuma stāvokli, PAH simptomu pasliktināšanās (funkcionālās klases pēc PVO klasifikācijas vai labās sirds puses mazspējas pasliktināšanās) un nepieciešamība pēc PAH jaunas ārstēšanas. Visus notikumus apstiprināja neatkarīga konsultantu komiteja, kurai netika atklāts iedalījums ārstēšanas grupās.

Visiem pacientiem līdz pētījuma beigām (PB) tika uzraudzīts vitālo rādītāju stāvoklis. Par PB paziņoja, kad tika sasniegts iepriekš noteiktais primāro mērķa kritēriju notikumu skaits. Laika periodā no ārstēšanas beigām (ĀB) līdz PB pacienti varēja saņemt nemaskētu ārstēšanu ar 10 mg macitentāna vai alternatīvu PAH terapiju. Kopējais vidējais dubultmaskētās ārstēšanas perioda ilgums bija 115 nedēļas (maksimālais macitentāna terapijas ilgums bija līdz 188 nedēļām).

Vidējais visu pacientu vecums bija 46 gadi (vecuma diapazons no 12-85 gadiem, tai skaitā 20 pacienti jaunāki par 18 gadiem, 706 pacienti vecumā no 18-74 gadiem un 16 pacienti, kuri bija 75 gadus veci vai vecāki), vairums personu bija eiropeīdās rases (55%) un sieviešu dzimuma (77%). Aptuveni 52%, 46% un 2% pacientu slimība atbilda attiecīgi II, III un IV funkcionālai klasei pēc PVO klasifikācijas.

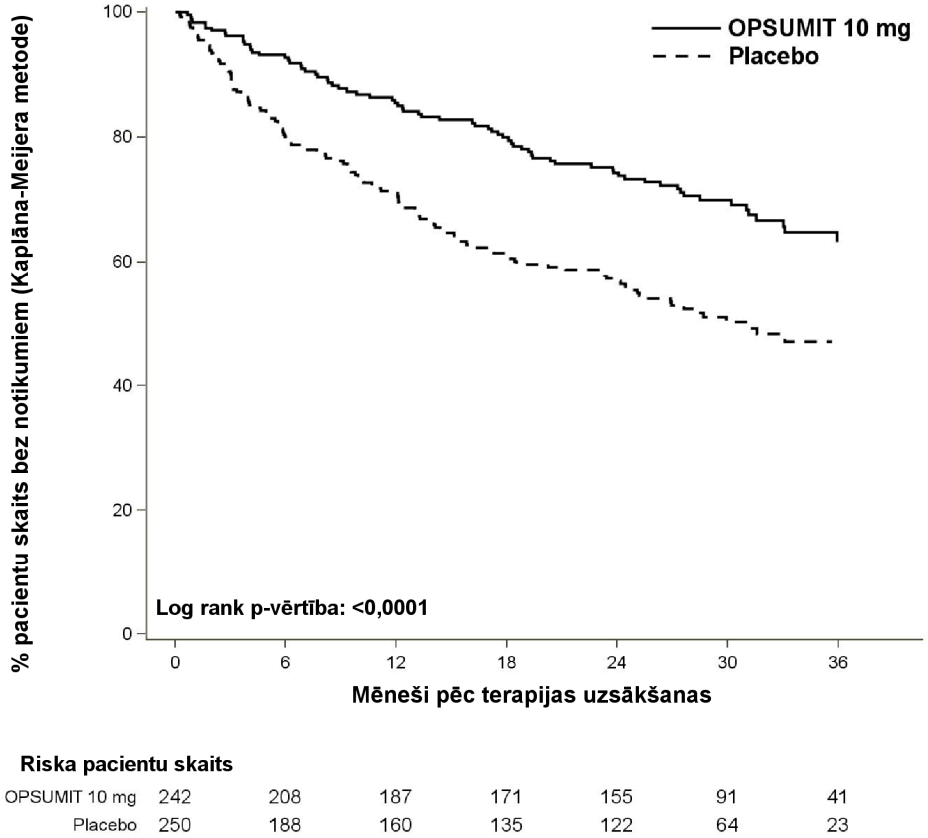
Pētījuma pacientiem kā visizplatītāko etioloģiju konstatēja idiopātisku vai iedzimtu PAH (57%), pēc tam sekoja saistaudu slimības izraisīta PAH (31%), PAH pēc vienkāršas koriģētas iedzimtas sirdskaites (8%) un citas etioloģijas PAH (zāles un toksīni [3%] un HIV [1%]).

Iznākumu mērķa kritēriji

Ārstēšana ar 10 mg macitentāna devu radīja saliktā saslimstības-mirstības mērķa kritērija riska samazinājumu par 45% līdz ĀB (riska attiecība [*hazard ratio* - HR] 0,55; 97,5% TI: 0,39 līdz 0,76; log-ranga testa $p < 0,0001$) salīdzinājumā ar placebo [1. attēls un 2. tabula]. Ārstēšanas efektivitāte tika noteikta agri, un tā bija ilgstoša.

10 mg macitentāna efektivitāte attiecībā uz primāro mērķa kritēriju bija konsekventa apakšgrupās, kas klasificētas pēc vecuma, dzimuma, etniskās piederības, ģeogrāfiskā apgabala, etioloģijas, monoterapijas vai kombinētās terapijas ar citu PAH terapiju un funkcionālajām klasēm pēc PVO klasifikācijas (I/II un III/IV funkcionālā klase).

1. attēls. Pirmā saslimstības - mirstības notikuma rādītāji SERAPHIN pētījumā pēc Kaplana-Meijera metodes



2. tabula. Iznākuma notikumu kopsavilkums

Mērķa kritēriji un statistiskie rādītāji	Pacienti ar notikumiem		Ārstēšanas salīdzinājums: 10 mg macitentāna salīdzinājumā ar placebo			
	Placebo (N = 250)	Macitentāns 10 mg (N = 242)	Absolūta riska samazinājums	Relatīvais riska samazinājums (97,5% TI)	HR [a] (97,5% TI)	Log-rank p-vērtība
Saslimstības -mirstības notikums [b]	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Nāve [c] n (%)	19 (7,6%)	14 (5,8%)	2%	36% (−42%; 71%)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
PAH pasliktināšanās n (%)	93 (37,2%)	59 (24,4%)	13%	49% (27%; 65%)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
i.v./s.c. prostanoīda uzsākšana n (%)	6 (2,4%)	1 (0,4%)	2%			

[a] = lietojot Koksa proporcionālā riska modeli

[b] = % pacientu skaits ar notikumu pēc 36 mēnešiem = 100 × (1 - KM rādītājs)

[c] = jebkādas etioloģijas nāve līdz ĀB, neskatoties uz iepriekšēju stāvokļa pasliktināšanos

10 mg macitentāna grupā līdz PB novēroja 35 jebkādas etioloģijas nāves gadījumus salīdzinājumā ar 44 gadījumiem placebo grupā (HR 0,77; 97,5% TI: 0,46 līdz 1,28).

Risks, kas saistīts ar PAH izraisītu nāvi vai hospitalizāciju, līdz ĀB samazinājās par 50% (HR 0,50; 97,5% TI: 0,34 līdz 0,75; log-rank testa p < 0,0001) 10 mg macitentāna grupā (50 notikumi) salīdzinājumā ar placebo (84 notikumi). Pēc 36 mēnešiem 44,6% pacientu placebo grupā un 29,4% pacientu 10 mg macitentāna grupā (absolūtā riska samazināšanās = 15,2%) tika hospitalizēti PAH dēļ vai nomira PAH izraisītu komplikāciju dēļ.

Simptomu mērķa kritēriji

Sekundārais mērķa kritērijs bija slodzes tolerance. Pēc 6 mēnešu ārstēšanas ar 10 mg macitentāna vidējais placebo koriģētais 6MWD palielinājās par 22 metriem (97,5% TI: 3 līdz 41; p = 0,0078). Izvērtējot 6MWD atbilstoši funkcionālai klasei, tika konstatēts, ka vidējais placebo koriģētais pieaugums 6. mēnesī salīdzinājumā ar sākuma stāvokli III/IV funkcionālās klases pacientiem ir 37 metri (97,5% TI: 5 līdz 69) un I/II funkcionālās klases pacientiem - 12 metri (97,5% TI: -8 līdz 33). Macitentāna nodrošinātais 6MWD pieaugums saglabājās visu pētījuma laiku.

Ārstējot ar 10 mg macitentāna, funkcionālās klases pēc PVO klasifikācijas uzlabošanās iespēja 6. mēnesī macitentāna grupā bija par 74% lielāka salīdzinājumā ar placebo grupu (riska attiecība 1,74; 97,5% TI: 1,10 līdz 2,74; p = 0,0063).

10 mg macitentāna terapija uzlaboja dzīves kvalitāti atbilstoši novērtējumam SF-36 anketā.

Hemodinamiskie mērķa kritēriji

Pēc 6 ārstēšanas mēnešiem pacientu apakšgrupā novērtēja hemodinamiskos rādītājus (placebo [N = 67], 10 mg macitentāna [N = 57]). Pacientiem 10 mg macitentāna grupā plaušu asinsvadu pretestība samazinājās par vidēji 36,5% (97,5% TI: 21,7 līdz 49,2%) un sirds indekss palielinājās par 0,58 l/min/m^2 (97,5% TI: 0,28 līdz 0,93 l/min/m^2) salīdzinājumā ar placebo grupu.

Ilgtermiņa dati par PAH

242 pacientu, kuri pētījuma SERAPHIN dubultmaskētajā (DM) fāzē tika ārstēti ar 10 mg macitentāna, ieskaitot 182 pacientus, kuri turpināja ārstēšanos ar macitentānu nemaskētajā (NM) pagarinājuma pētījumā (SERAPHIN NM) (DM/NM kohorta), ilgtermiņa novērošanā 1, 2, 5, 7 un 9 gadu dzīvildzes Kaplana-Meijera aplēses bija attiecīgi 95%, 89%, 73%, 63% un 53%. Novērošanas laika mediāna bija 5,9 gadi.

Pediatriskā populācija

Efektivitāti pediatriskajā populācijā galvenokārt pamato ekstrapolācijas rezultāti, pamatojoties uz iedarbības intensitātes pielīdzināšanu pieaugušajiem efektīvo devu diapazonam, ņemot vērā to, ka bērniem un pieaugušajiem slimības gaita ir līdzīga, kā arī pamatojoties uz tālāk aprakstītajā 3. fāzes pētījuma TOMORROW laikā iegūtajiem datiem, kas apstiprina šo zāļu efektivitāti un drošumu.

Tika veikts nemaskēts randomizēts 3. fāzes daudzcentru pētījums TOMORROW, kura pagarinājuma nemaskētajā periodā piedalījās viena grupa, lai novērtētu macitentāna farmakokinētiku, efektivitāti un drošumu pediatriskiem pacientiem ar simptomātisku PAH.

Pētījuma mērķa kritērijs bija farmakokinētikas raksturošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Galvenais sekundārais apvienotais mērķa kritērijs bija klīnisko notikumu komitejas (*Clinical Events Committee; CEC*) apstiprināta pirmreizēja slimības progresēšana laikā starp randomizēšanu un pamatperioda beigu (*end of the core period; EOCP*) vizīti, kura definēta kā (jebkāda cēloņa) nāve, ātriju septostomija, Potsa anastomoze, reģistrēšana plaušu transplantācijas sarakstā, stacionēšana PAH pastiprināšanās dēļ vai klīniska PAH pastiprināšanās. Klīniska PAH pastiprināšanās bija definēta

kā nepieciešamība pēc jaunas PAH specifiskas terapijas vai tās uzsākšana vai nepieciešamība pēc i.v. diurētisko līdzekļu ievadīšanas un ilgstošas skābekļa lietošanas UN vismaz kaut kas no tālākminētā: stāvokļa pasliktināšanās, vērtējot pēc PVO definētās funkcionālās klases, pirmreizēja vai izteiktāka sinkope, vismaz divi jauni pirmreizēji PAH simptomi vai divu PAH simptomu pastiprināšanās vai pirmreizējas vai pastiprinājušās pazīmes, kas liecina par sirds labā kambara mazspēju un nereaģē uz perorālo diurētisko līdzekļu lietošanu.

Pārējie sekundārie mērķa kritēriji bija laiks līdz pirmajai *CEC* apstiprinātai stacionēšanai PAH dēļ, laiks līdz *CEC* apstiprinātai PAH izraisītai nāvei (abi notikumi laikā starp randomizēšanu un *EOCP*), laiks līdz jebkāda cēloņa nāvei laikā starp randomizēšanu un *EOCP*, stāvokļa pārmaiņas, vērtējot pēc PVO definētās funkcionālās klases, un dati par galvas smadzeņu nātrijurētiskā peptīda N-terminālā prohormona (NT-proBNP) līmeni.

Pediatriskā populācija (vecumā no ≥ 2 līdz < 18 gadiem)

Pavisam 148 pacienti vecumā no ≥ 2 līdz < 18 gadiem attiecībā 1:1 tika randomizēti vai nu macitentāna, vai standartterapijas (*Standard of Care; SoC*) saņemšanai. *SoC* tika izmantotas PAH nespecifiskas ārstēšanas metodes un (vai) ne vairāk kā divas specifiskai PAH ārstēšanai izmantojamās zāles (tai skaitā citi ERA), izņemot macitentānu un i.v./s.c. ievadāmos prostanoīdus. Dalībnieku vidējais vecums bija 9,8 (2,1–17,9) gadi, 35 dalībnieki (23,6%) bija ≥ 2 līdz < 6 gadus veci, 61 dalībnieks (41,2%) bija ≥ 6 līdz < 12 gadus vecs, un 52 dalībnieki (35,1%) bija ≥ 12 līdz < 18 gadus veci. Lielākā daļa pacientu bija baltādaini (51,4%) un sieviešu dzimuma (59,5%). 25,0% pacientu bija PVO definētās 1. funkcionālās klases, 56,1% pacientu bija PVO definētās 2. funkcionālās klases, un 18,9% pacientu bija PVO definētās 3. funkcionālās klases slimība.

Pētījuma populācijā visbiežākais (48,0% gadījumu) slimības iemesls bija idiopātiska PAH un pēc tam PAH pēc operācijas iedzimtas sirds slimības dēļ (28,4% gadījumu), ar iedzimtu sirds slimību nesaistīta PAH (17,6% gadījumu), pārmantota PAH (4,1% gadījumu) un ar saistaudu slimību saistīta PAH (2,0% gadījumu). Vienlaicīga KSS bija saistīta tikai ar parasti nenozīmīgiem vienlaicīgiem defektiem, piemēram, šuntiem pirms vai vai pēc trīsviru vārstuļa, priekškambaru starpsienas defektiem, kambaru starpsienas defektiem vai atvērtu *ductus arteriosus*, tomēr neviena no šīm anomālijām netika uzskatīta par tādu, kas nosaka PAH smaguma pakāpi.

Randomizētā pētījuma laikā ārstēšanas vidējais ilgums bija 183,4 nedēļas macitentāna grupā un 130,6 nedēļas *SoC* grupā.

Macitentāna grupā galvenā novērotā sekundārā mērķa kritērija – *CEC* apstiprinātas slimības progresēšanas sastopamība (21 gadījums starp 73 pacientiem jeb 29% pacientu), bija mazāka nekā *SoC* grupā (24 gadījumi starp 75 pacientiem jeb 32% pacientu), un absolūtais risks bija samazinājies par 3%. Riska attiecība bija 0,828 (95% TI 0,460–1,492, un divpusējā stratificētā p vērtība = 0,567). Skaitlisko noslieci uz ieguvumu galvenokārt noteica PAH klīniskā pastiprināšanās.

Pārējie sekundāro efektivitātes analīžu rezultāti

Abās grupās pirmreizēji apstiprināto gadījumu, kad PAH dēļ pacienti bija stacionēti, skaits bija vienāds (pa 11 gadījumiem macitentāna un *SoC* grupās, koriģētā RA = 0,912, 95% TI 0,393–2,118). Vērtējot laiku līdz *CEC* apstiprinātai PAH izraisītai nāvei vai jebkāda cēloņa nāvei, ir konstatēts, ka macitentāna grupā ir novēroti pavisam septiņi nāves gadījumi (saskaņā ar *CEC* novērtējumu seši no tiem bija PAH dēļ) salīdzinājumā ar sešiem nāves gadījumiem *SoC* grupā (saskaņā ar *CEC* novērtējumu četri no tiem bija PAH dēļ).

Ziņots, ka līdz 12. un 24. nedēļas beigām macitentāna grupā to pacientu daļa, kuru slimība atbilda PVO definētajai 1. vai 2. funkcionālajai klasei, bija skaitliski lielāka nekā *SoC* grupā (attiecīgi 88,7% macitentāna grupā salīdzinājumā ar 81,7% *SoC* grupā, un 90,0% macitentāna grupā salīdzinājumā ar 82,5% *SoC* grupā).

Salīdzinājumā ar *SoC* grupu ārstēšanai ar macitentānu līdz 12. nedēļas beigām bija nosliece procentuāli pazemināt pmol/l izteikto sākotnējo NT-proBNP līmeni (ģeometriski vidējā attiecība bija 0,72, 95% TI 0,49–1,05), tomēr rezultāti nebija statistiski nozīmīgi (divpusējā p vērtība = 0,086). Līdz 24. nedēļas beigām šī nenozīmīgā nosliece bija mazāk izteikta (ģeometriski vidējā attiecība bija 0,97, 95% TI 0,66–1,43, divpusējā p vērtība = 0,884).

Par ≥ 2 līdz < 18 gadus vecajiem pacientiem iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti bija līdzīgi par pieaugušiem pacientiem iegūtajiem datiem.

Pediatriskā populācija (vecumā no ≥ 1 mēneša līdz < 2 gadiem)

Papildus tika iekļauti 11 pacienti vecumā no ≥ 1 mēneša līdz < 2 gadiem macitentāna saņemšanai bez randomizēšanas, 9 pacienti no pētījuma TOMORROW nemaskētās grupas pārnākušajiem un divi Japānas izcelsmes pacienti no pētījuma PAH3001 pārnākušajiem pacientiem. PAH3001 bija nemaskēts 3. fāzes daudzcentru pētījums ar vienu Japānas izcelsmes pediatrisku PAH slimnieku grupu vecumā no ≥ 3 mēnešiem līdz < 15 gadiem, lai novērtētu macitentāna farmakokinētiku un efektivitāti.

Pētījuma sākumā seši no pētījuma TOMORROW pārnākušie pacienti tika ārstēti ar FDE-5 inhibitoriem. Iekļaušanas laikā pacientu vecums bija 1,2–1,9 gadi. Četru pacientu slimība atbilda PVO definētajai 2. funkcionālajai klasei, un piecu pacientu slimība atbilda PVO definētajai 1. funkcionālajai klasei. Visbiežākais PAH iemesls bija saistīts ar iedzimtu sirds slimību (pieciem pacientiem) un nākamais iemesls bija idiopātiska PAH (četriem pacientiem). Līdz brīdim, kad pacienti bija sasniegušu divu gadu vecumu, pirmā nozīmētā macitentāna dienas deva bija 2,5 mg. Pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija 37,3 nedēļas, nevienam pacientam netika novēroti *CEC* apstiprināti slimības progresēšanas gadījumi, CEC apstiprināti ar PAH saistītas stacionēšanas gadījumi, PAH izraisītas nāves gadījumi vai jebkura iemesla dēļ bijuši nāves gadījumi. Līdz 12. nedēļas beigām NT-proBNP līmenis bija pazeminājies par 42,9% (n = 6), līdz 24. nedēļas beigām tas bija pazeminājies par 53,2% (n = 5), un līdz 36. nedēļas beigām tas bija pazeminājies par 26,1% (n = 6).

Pētījuma sākumā viens no pētījuma PAH3001 pārnākušais Japānas izcelsmes pacients tika ārstēts ar FDE-5 inhibitoru. Abi Japānas izcelsmes pacienti bija zēni, un iekļaušanas laikā viņiem bija attiecīgi 22 mēneši un 21 mēnesis. Abu pacientu slimība atbilda Panamas 1. un 2. funkcionālajai klasei, un slimības galvenais iemesls bija PAH pēc operācijas. Līdz 24. nedēļas beigām novērotais sākotnējais NT-proBNP līmenis bija pazeminājies par 3,894 pmol/l un 16,402 pmol/l.

Šajā vecuma grupā nenotika iedarbības intensitātes pielīdzināšana iedarbības intensitātei pieaugušu pacientu organismā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Macitentāna un tā aktīvā metabolīta farmakokinētika galvenokārt ir dokumentēta veselām pieaugušām personām. Macitentāna iedarbība pieaugušiem pacientiem ar PAH ir aptuveni 1,2 reizes spēcīgāka nekā veselām personām. Aktīvā metabolīta, kas ir aptuveni 5 reizes vājāks nekā macitentāns, iedarbība pacientiem ir aptuveni 1,3 reizes spēcīgāka nekā veselām personām. Macitentāna farmakokinētiku PAH pacientiem neietekmēja slimības smagums.

Pēc atkārtotas lietošanas macitentāna farmakokinētika ir proporcionāla devai līdz 30 mg devai (ieskaitot).

<u>Uzsūkšanās</u>

Maksimālā macitentāna koncentrācija plazmā tiek sasniegta aptuveni 8–9 stundas pēc apvalkoto un disperģējamo tablešu lietošanas. Pēc tam macitentāna un tā aktīvā metabolīta plazmas koncentrācija lēnām samazinās; šķietamais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 16 stundas un attiecīgi 48 stundas.

Veselām pieaugušām personām macitentāna un tā aktīvā metabolīta iedarbība ēdiena klātbūtnē nemainās, tāpēc macitentānu var lietot tukšā dūšā vai kopā ar uzturu.

Izkliede

Macitentāns un tā aktīvais metabolīts izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām (> 99%), galvenokārt ar albumīnu un mazākā mērā - ar alfa1 skābo glikoproteīnu. Macitentāns un tā aktīvais metabolīts ACT-132577 labi izplatās audos, par ko liecina macitentāna un ACT 132577 šķietamais izkliedes tilpums (Vss/F) attiecīgi aptuveni 50 l un attiecīgi 40 l macitentānam un ACT-132577.

Biotransformācija

Macitentāna metabolismā ir iesaistīti četri galvenie metabolisma ceļi. Farmakoloģiski aktīvais metabolīts veidojas sulfamīda oksidatīvās depropilācijas ceļā. Šī reakcija ir atkarīga no citohroma P450 sistēmas, galvenokārt CYP3A4 (aptuveni 99%), ar nelielu CYP2C8, CYP2C9 un CYP2C19 iesaistīšanos. Aktīvais metabolīts cirkulē cilvēka plazmā un var nodrošināt farmakoloģisko iedarbību. Iesaistīšanās citos metabolisma ceļos rada vielas bez farmakoloģiskās aktivitātes. Šajos metabolisma ceļos galvenā nozīme ir CYP2C9, un nelielu ieguldījumu dod arī CYP2C8, CYP2C19 un CYP3A4.

Eliminācija

Macitentāns izdalās tikai pēc plaša metabolisma. Galvenais izdalīšanās ceļš ir ar urīnu, šādā veidā izdalās aptuveni 50% devas.

Apvalkotās tabletes salīdzinājumā ar disperģējamajām tabletēm

Macitentāna 10 mg apvalkoto tablešu un 4 x 2,5 mg disperģējamo tablešu bioekvivalence ir apstiprināta pētījumā ar 28 veseliem brīvprātīgajiem.

Īpašas pacientu grupas

Dzimums vai etniskā izcelsme klīniski būtiski neietekmē macitentāna vai tā aktīvā metabolīta farmakokinētiku.

Nieru darbības traucējumi

Pieaugušiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem macitentāna un tā aktīvā metabolīta iedarbība palielinājās attiecīgi 1,3 un 1,6 reizes. Šis pieaugums netiek uzskatīts par klīniski būtisku (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pieaugušām personām ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem macitentāna iedarbība samazinājās par 21%, 34% un attiecīgi 6% un aktīvā metabolīta iedarbība –par 20%, 25% un attiecīgi 25%. Šis samazinājums netiek uzskatīts par klīniski būtisku (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija (vecumā no ≥ 1 mēneša līdz < 18 gadiem)

Ir raksturota macitentāna un tā aktīvā metabolīta aprocitentāna farmakokinētika 47 pediatrisku ≥ 2 gadus vecu pacientu un vienpadsmit ≥ 1 mēnesi līdz < 2 gadus vecu pacientu organismā. Atbilstoši ķermeņa masai noteikto macitentāna shēmu izmantošana divus līdz < 18 gadus veco pediatrisko pacientu organismā izraisīja novēroto vai simulēto iedarbības intensitāti, kas bija līdzīga iedarbības intensitātei, kas novērota pieaugušu PAH slimnieku un veselu brīvprātīgo organismā pēc 10 mg lietošanas vienu reizi dienā.

≥ 1 mēnesi līdz < 2 gadus veco pacientu grupā netika sasniegta macitentāna iedarbības intensitāte, kas līdzīga 10 mg vienu reizi dienā saņēmušo pieaugušo PAH slimnieku organismā konstatētajai iedarbības intensitātei (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Lietojot suņiem macitentāna devas, kas līdzīgas terapeitiskai devai cilvēkam, novēroja asinsspiediena samazināšanos. Pēc 4 līdz 39 ārstēšanas nedēļām, lietojot devas, kas 17 reizes pārsniedza devu cilvēkam, novēroja koronāro artēriju iekšējās sieniņas biezuma palielināšanos. Ņemot vērā sugām specifisko jutību un drošuma robežu, šī atradne netiek uzskatīta par būtisku cilvēkiem.

Pēc ārstēšanas ar macitentānu pelēm, žurkām un suņiem konstatēja aknu masas pieaugumu un hepatocelulāru hipertrofiju. Šīs izmaiņas pārsvarā bija atgriezeniskas un netiek uzskatītas par nelabvēlīgām, bet par aknu adaptāciju uz pastiprinātu metabolismu.

Lietojot macitentānu peļu kancerogenitātes pētījumā, visas devas izraisīja minimālu vai nelielu deguna gļotādas hiperplāziju un iekaisuma šūnu infiltrāciju zemgļotādā. 3 mēnešu ilgā toksicitātes pētījumā pelēm vai pētījumos žurkām un suņiem izmaiņas deguna dobumā netika konstatētas.

Macitentānam nekonstatēja genotoksiskas īpašības standarta *in vitro* un *in vivo* analīžu grupā. Pēc vienreizējas devas, kas līdz 24 reizēm pārsniedza devu cilvēkam, lietošanas macitentānam nekonstatēja fototoksiskas īpašības *in vivo*.
2 gadus ilgos kancerogenitātes pētījumos žurkām un pelēm, lietojot attiecīgi 18 reizes un 116 reizes lielākas devas nekā cilvēkam, kancerogēnas īpašības netika konstatētas.

Ilgstošos toksicitātes pētījumos žurku un suņu tēviņiem, piemērojot drošuma robežu attiecīgi 11,6 un 5,8, tika konstatēta sēklinieku kanāliņu paplašināšanās. Kanāliņu paplašināšanās bija pilnībā atgriezeniska. 2 gadus lietojot žurkām devas, kas 4 reizes pārsniedza devu cilvēkam, novēroja sēklinieku kanāliņu atrofiju. Ilgstošā kancerogenitātes pētījumā ar žurkām un atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar suņiem pie ekspozīcijas ar drošuma robežu 9,7 žurkām un 23 suņiem, novēroja hipospermatoģenēzi. Fertilitātes drošuma robeža žurku tēviņiem bija 18 un mātītēm - 44. Lietojot zāles pelēm laika periodā līdz 2 gadiem, netika konstatētas izmaiņas sēkliniekos.

Lietojot macitentānu trušiem un žurkām, visām devām konstatēja teratogēnas īpašības. Abām sugām novēroja kardiovaskulāras patoloģijas un apakšžokļa leņķa saaugšanas anomālijas.

Macitentāna ievadīšana žurku mātītēm laika periodā no grūsnības beigu posma līdz laktācijas beigām, lietojot devas, kas 5 reizes pārsniedza devu cilvēkam, izraisīja dzīvildzes samazināšanos un vairošanās spēju traucējumus tiem pēcnācējiem, kuri bija pakļauti macitentāna iedarbībai vēlīnā intrauterīnā periodā un zīdīšanas periodā, lietojot mātītes pienu.

Jaunu žurku ārstēšana periodā no 4. līdz 114. dienai pēc dzimšanas izraisīja ķermeņa masas pieauguma samazināšanos un sekundāri - attīstības traucējumus (nelielu sēklinieku noslīdēšanas aizkavēšanos, atgriezenisku garo kaulu garuma samazināšanos, pagarinātu estru ciklu). Lietojot devas, kas 7 reizes pārsniedza devu cilvēkam, nedaudz palielinājās pirmsimplantācijas un pēcimplantācijas augļa zaudēšana, samazinājās vidējais mazuļu skaits un samazinājās sēklinieku un sēklinieku piedēkļu masa. Lietojot devas, kas 3,8 reizes pārsniedza devu cilvēkam, tika konstatēta sēklinieku kanāliņu atrofija un neliela ietekme uz reproduktivitātes rādītājiem un spermas morfoloģiju.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E421)
Izomalts (E953)
Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)

Magnija stearāts (E470b)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

30 x 1 disperģējamas tabletes Al/Al perforētos dozējamu vienību blisteros, kuri sastāv no auksti velmēta alumīnija blistera ar iestrādātu desikantu un caurspiežamas noslēdzošas alumīnija folijas.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Iekšķīgi lietojamā suspensija jāpagatavo, disperģējamo(-ās) tableti(-es) karotē vai mazā glāzē pievienojot nelielam daudzumam istabas temperatūras šķidruma, lai pagatavotu šķidras zāles. Kad tablete ir pilnībā disperģēta, iegūtais šķidrums jāiedod pacientam (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pirms un pēc zāļu sagatavošanas rūpīgi jānomazgā un jānoslauka rokas.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/893/004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 20. decembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 23. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu PSUR iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kur tiek izplatīts Opsumit, visiem pacientiem, kuriem būs jālieto Opsumit, tiktu izsniegts šāds izglītojošais materiāls:

- Pacienta kartīte.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE BLISTERIEM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Opsumit 10 mg apvalkotās tabletes
macitentanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg macitentāna

3. PALĪGVIELU S ARAKSTS

Satur arī laktozi un sojas pupiņu lecitīnu (E322). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

15 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Opsumit 10 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE BLISTERIEM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Opsumit 2,5 mg disperģējamās tabletes
macitentanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra disperģējamā tablete satur 2,5 mg macitentāna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī izomaltu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Disperģējamās tabletes

30 x 1 disperģējamā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B2340 Beerse
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/13/893/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Opsumit 2,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Opsumit 10 mg tabletes
macitentanum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Janssen-Cilag Int

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Opsumit 2,5 mg disperģējamās tabletes
macitentanum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Janssen-Cilag Int

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

Lot

5. CITA

Pacienta kartīte

1. lpp.

Pacienta kartīte

Šajā kartītē aprakstīta būtiska informācija par drošumu, kas Jums jāzina, lietojot Opsumit. Vienmēr nēsājiet šo kartīti līdzi un uzrādiet visiem ārstiem, kas iesaistīti Jūsu aprūpē.

Opsumit
macitentāns (*macitentanum*)

LV

2. lpp.

Svarīgi ir nekavējoties pastāstīt ārstējošajam ārstam par grūtniecību vai jebkādām blakusparādībām, kas var rasties Opsumit lietošanas laikā.

Ārstniecības iestāde: _____

Ārstējošā ārsta vārds, uzvārds: _____

Ārstējošā ārsta tālruņa numurs: _____

3. lpp.

Grūtniecība
Opsumit var kaitēt augļa attīstībai. Tāpēc Opsumit nedrīkst lietot grūtniecības laikā, un Opsumit lietošanas laikā Jums nedrīkst iestāties grūtniecība. Turklāt, ja slimojat ar plaušu arteriālu hipertensiju, grūtniecības iestāšanās var būtiski pasliktināt slimības simptomus.

Kontracepcija
Opsumit lietošanas laikā Jums jālieto efektīva pretapaugļošanās metode (kontracepcijas metode). Pārrunājiet visus neskaidros jautājumus ar ārstu.

4. lpp.

Pirms Opsumit lietošanas uzsākšanas un reizi mēnesī ārstēšanas laikā Jums jāveic grūtniecības tests, pat tad, ja domājat, ka Jums nav grūtniecības.

Tāpat kā citas šīs grupas zāles, Opsumit var ietekmēt aknu darbību. Ārsts Jums nozīmēs asins analīzi pirms Opsumit lietošanas uzsākšanas un ārstēšanas laikā, lai pārbaudītu, vai Jums nav aknu darbības traucējumu.

5. lpp.

Pazīmes, kas liecina par aknu darbības traucējumiem:

- slikta dūša (vēlēšanās vemt);
- vemšana;
- drudzis (augsta temperatūra);
- sāpes vēderā;
- dzelte (ādas vai acu baltumu dzeltena nokrāsa);
- tumšas krāsas urīns;
- ādas nieze;
- miegainība vai nogurums (neparasts nogurums vai spēka izsīkums);
- gripai līdzīgs sindroms (locītavu un muskuļu sāpes ar drudzi).

6. lpp.

Ja novērojat jebkuru no šīm pazīmēm, nekavējoties pastāstiet par to ārstam. Ja Jums rodas jautājumi par ārstēšanu, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Opsumit 10 mg apvalkotās tabletes
macitentanum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Opsumit un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Opsumit lietošanas
3. Kā lietot Opsumit
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Opsumit
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Opsumit un kādam nolūkam to lieto

Opsumit satur aktīvo vielu macitentānu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par "endotelīna receptoru antagonistiem".

Opsumit izmanto ilgstošai plaušu arteriālās hipertensijas (PAH) ārstēšanai:
- pieaugušajiem ar PVO definētajai 2.–3. funkcionālajai klasei atbilstošu slimību un
- bērniem līdz 18 gadu vecumam, kuru ķermeņa masa ir vismaz 40 kg, ar PVO definētajai 2.–3. funkcionālajai klasei atbilstošu slimību.

To var lietot vienu pašu vai kopā ar citām zālēm PAH ārstēšanai. PAH ir augsts asinsspiediens asinsvados, kas transportē asinis no sirds uz plaušām (plaušu artērijās). Cilvēkiem, kuri slimo ar PAH, šīs artērijas sašaurinās, tādējādi sirdij ir vairāk jāstrādā, lai izsūknētu cauri tām asinis. Tas rada nogurumu, reiboni un elpas trūkumu.

Opsumit paplašina plaušu artērijas, un sirdij ir vieglāk cauri tām izsūknēt asinis. Tas samazina asinsspiedienu, mazina simptomus un uzlabo slimības gaitu.

2. Kas Jums jāzina pirms Opsumit lietošanas

Nelietojiet Opsumit šādos gadījumos:
- ja Jums ir alerģija pret macitentānu, soju vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs esat grūtniece, ja Jūs plānojat grūtniecību vai ja Jums var iestāties grūtniecība, jo nelietojat efektīvu pretapaugļošanās metodi (kontracepcijas metodi). Skatīt sadaļu "Grūtniecība un barošana ar krūti";
- ja barojat bērnu ar krūti. Skatīt sadaļu „Grūtniecība un barošana ar krūti";
- ja Jums ir aknu slimība vai ļoti augsts aknu enzīmu līmenis asinīs. Konsultējieties ar ārstu, kurš noteiks, vai šīs zāles ir Jums piemērotas.

Ja kāds no šiem punktiem attiecas uz Jums, lūdzu, pastāstiet ārstam.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Opsumit lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Jums būs jāveic asins analīzes atbilstoši ārsta norādījumiem
Ārsts Jums nozīmēs asins analīzi pirms Opsumit lietošanas uzsākšanas un ārstēšanas laikā, lai pārbaudītu:
- vai Jums nav anēmijas (samazināts sarkano asins šūnu skaits);
- vai Jums nav aknu darbības traucējumu.

Ja Jums ir anēmija (samazināts sarkano asins šūnu skaits), Jums var būt šādas pazīmes:
- reibonis;
- nogurums/vārgums/nespēks;
- paātrināta sirdsdarbība, sirdsklauves;
- bālums.

Ja novērojat kādu no šīm pazīmēm, **pastāstiet par to ārstam**.

Pazīmes, kas liecina par aknu darbības traucējumiem:
- slikta dūša (nelabums);
- vemšana;
- drudzis;
- sāpes vēderā;
- ādas vai acu baltumu dzeltena nokrāsa (dzelte);
- tumšas krāsas urīns;
- ādas nieze;
- neparasts nogurums vai spēka izsīkums (miegainība vai nespēks);
- gripai līdzīgs sindroms (locītavu un muskuļu sāpes ar drudzi).

Ja novērojat jebkuru no šīm pazīmēm, **nekavējoties pastāstiet par to ārstam**.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, pirms Opsumit lietošanas konsultējieties ar ārstu. Macitentāns var izraisīt pastiprinātu asinsspiediena pazeminināšanos un samazināt hemoglobīna līmeni pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Pacientiem ar pulmonālo vēnu okluzīvām slimībām (plaušu vēnu obstrukciju) PAH ārstēšana, lietojot zāles, tajā skaitā Opsumit, var izraisīt plaušu tūsku. Ja Jums Opsumit lietošanas laikā parādās plaušu tūskas pazīmes, piemēram, pēkšņs, būtiski pieaugošs elpas trūkums un zems skābekļa līmenis, **nekavējoties pastāstiet par to ārstam**. Iespējams, Jūsu ārsts veiks papildu analīzes un noteiks, kāds ārstēšanas režīms ir Jums vispiemērotākais.

Bērni un pusaudži
Nedodiet šīs zāles bērniem līdz 2 gadu vecumam, jo to efektivitāte un drošums bērniem nav noteikts.

Citas zāles un Opsumit
Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.
Opsumit var ietekmēt citu zāļu darbību.

Ja lietojat Opsumit kopā ar citām zālēm, ieskaitot tās, kas uzskaitītas zemāk, Opsumit vai citu zāļu iedarbība var izmainīties. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja lietojat kādu no turpmāk minētajām zālēm:

- rifampicīnu, klaritromicīnu, telitromicīnu, ciprofloksacīnu, eritromicīnu (antibiotikas, ko izmanto infekciju ārstēšanai);
- fenitoīnu (zāles, ko izmanto krampju lēkmju ārstēšanai);
- karbamazepīnu (izmanto depresijas un epilepsijas ārstēšanai);
- asinszāli (augu valsts līdzeklis, ko izmanto depresijas ārstēšanai);
- ritonavīru, sahinavīru (izmanto HIV infekcijas ārstēšanai);

- nefazodonu (izmanto depresijas ārstēšanai);
- ketokonazolu (izņemot šampūnos), flukonazolu, itrakonazolu, mikonazolu, vorikonazolu (zāles, ko izmanto sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- amiodaronu (sirdsdarbības kontrolēšanai);
- ciklosporīnu (lieto orgānu atgrūšanas profilaksei pēc to transplantācijas);
- diltiazemu, verapamilu (lieto augsta asinsspiediena un noteiktu sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai).

Opsumit kopā ar ēdienu
Ja kā uztura bagātinātāju lietojat piperīnu, tas var ietekmēt organisma reakciju uz dažām zālēm, arī Opsumit. Šādā gadījumā jākonsultējas ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība un barošana ar krūti
Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Opsumit var kaitēt nedzimušam bērnam, kas ieņemts pirms ārstēšanas, ārstēšanas laikā vai neilgi pēc ārstēšanas beigām.

- Ja Jums var iestāties grūtniecība, Opsumit lietošanas laikā lietojiet efektīvu pretapaugļošanās metodi (kontracepcijas metodi). Konsultējieties par to ar ārstu.
- Nelietojiet Opsumit, ja Jums iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību.
- Ja Opsumit lietošanas laikā vai drīz pēc Opsumit lietošanas beigām (līdz 1 mēnesim) Jums iestājas grūtniecība vai ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, nekavējoties apmeklējiet ārstu.

Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, pirms Opsumit lietošanas uzsākšanas un regulāri (vienu reizi mēnesī) Opsumit lietošanas laikā ārsts lūgs Jums veikt grūtniecības testu.

Nav zināms, vai Opsumit izdalās cilvēka pienā. Nebarojiet bērnu ar krūti Opsumit lietošanas laikā. Konsultējieties par to ar ārstu.

Fertilitāte
Ja esat vīrietis, kurš lieto Opsumit, šīs zāles var samazināt spermatozoīdu skaitu spermā. Aprunājieties ar savu ārstu, ja Jums ir jautājumi vai Jūs tas uztrauc.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Opsumit var radīt tādas blakusparādības kā galvassāpes un hipotensija (uzskaitītas 4. punktā), kā arī simptomus, kas arī var apgrūtināt transportlīdzekļu vadīšanu vai darbu ar iekārtām.

Opsumit satur laktozi, sojas lecitīnu un nātriju
Opsumit tabletes satur cukuru, ko sauc par laktozi. Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir kādu cukuru nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Opsumit satur no sojas iegūtu lecitīnu. Nelietojiet šīs zāles, ja Jums ir alerģija pret soju (skatīt „Nelietojiet Opsumit šādos gadījumos” 2. punktā).

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Opsumit

Opsumit drīkst nozīmēt tikai ārsts ar pieredzi plaušu arteriālās hipertensijas ārstēšanā.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Pieaugušie un bērni līdz 18 gadu vecumam un ķermeņa masu vismaz 40 kg
Ieteicamā Opsumit deva ir viena 10 mg tablete vienu reizi dienā. Norijiet tableti veselu, uzdzerot glāzi ūdens; nekošļājiet vai nesalauziet tableti. Opsumit var lietot kopā ar uzturu vai tukšā dūšā. Vislabāk tableti ir lietot katru dienu vienā un tajā pašā laikā.

Bērniem, kuri sver mazāk par 40 kg, Opsumit ir pieejams 2,5 mg disperģējamu tablešu formā. Piemēroto devu ieteiks ārsts.

Ja esat lietojis Opsumit vairāk nekā noteikts
Ja esat lietojis vairāk tabletes nekā nozīmēts, Jums var rasties galvassāpes, slikta dūša vai vemšana. Lūdziet padomu ārstam.

Ja esat aizmirsis lietot Opsumit
Ja esat aizmirsis lietot Opsumit, lietojiet devu, tiklīdz par to atcerieties, pēc tam turpiniet tablešu lietošanu parastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja pārtraucat lietot Opsumit
Opsumit ir zāles, kas Jums jāturpina lietot, lai kontrolētu PAH. Nepārtrauciet Opsumit lietošanu, ja vien neesat par to vienojies ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Retākas nopietnas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):
- paaugstinātas jutības reakcijas (acu zonas, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums, nieze un/vai izsitumi).

Ja novērojat kādu no šīm pazīmēm, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- anēmija (zems sarkano asins šūnu skaits) vai hemoglobīna līmeņa samazināšanās;
- galvassāpes;
- bronhīts (elpceļu iekaisums);
- nazofaringīts (rīkles un deguna eju iekaisums);
- tūska (pietūkums), īpaši potīšu un pēdu.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):
- faringīts (rīkles iekaisums);
- gripa (saaukstēšanās);
- urīnceļu infekcija (urīnpūšļa infekcija);
- hipotensija (pazemināts asinsspiediens);
- aizlikts deguns;
- paaugstinātas vērtības aknu analīžu rezultātos;
- leikopēnija (samazināts balto asins šūnu skaits);
- trombocitopēnija (samazināts trombocītu skaits);
- pietvīkums (ādas apsārtums);
- pastiprināta dzemdes asiņošana.

Blakusparādības bērniem un pusaudžiem
Iepriekšminētās nevēlamās blakusparādības var rasties arī bērniem. Pārējās bērniem ļoti bieži novērotās blakusparādības ir augšējo elpceļu infekcija (deguna blakusdobumu vai rīkles infekcijas) un gastroenterīts (kuņģa un zarnu iekaisums). Rinītu (niezi, iesnas vai deguna aizlikumu) bērniem novēroja bieži.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Opsumit

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot Opsumit pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc „EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Opsumit satur
- Aktīvā viela ir macitentāns. Katra tablete satur 10 mg macitentāna.
- Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktu "Opsumit satur laktozi, sojas lecitīnu un nātriju"), mikrokristāliskā celuloze (E460i), povidons, A tipa nātrija cietes glikolāts (skatīt 2. punktu "Opsumit satur laktozi, sojas lecitīnu un nātriju"), magnija stearāts (E470b), polisorbāts 80 (E433), polivinilspirts (E1203), titāna dioksīds (E171), talks (E553b), sojas pupiņu lecitīns (E322; skatīt 2. punktu "Opsumit satur laktozi, sojas lecitīnu un nātriju") un ksantāna sveķi (E415).

Opsumit ārējais izskats un iepakojums
Opsumit 10 mg apvalkotās tabletes ir baltas līdz gandrīz baltas, abpusēji izliektas, apaļas, ar iespiedumu "10" abās pusēs.

Opsumit tiek piegādāts kā 10 mg apvalkotās tabletes blisteru iepakojumos ar 15 vai 30 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

Ražotājs
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor 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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Opsumit 2,5 mg disperģējamās tabletes
macitentanum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju. Šī lietošanas instrukcija ir sagatavota pacientam ("Jums") un kādam no vecākiem vai aprūpētājam, kas šīs zāles dos bērnam.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Opsumit un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Opsumit lietošanas vai došanas bērnam
3. Kā lietot vai dot bērnam Opsumit
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Opsumit
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Opsumit un kādam nolūkam to lieto

Opsumit satur aktīvo vielu macitentānu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par "endotelīna receptoru antagonistiem".

Opsumit izmanto ilgstošai plaušu arteriālās hipertensijas (PAH), kas atbilst PVO definētajai 2.–3. funkcionālajai klasei, ārstēšanai bērniem no divu līdz mazāk nekā 18 gadu vecumam.

To var lietot vienu pašu vai kopā ar citām zālēm PAH ārstēšanai. PAH ir augsts asinsspiediens asinsvados, kas transportē asinis no sirds uz plaušām (plaušu artērijās). Cilvēkiem, kuri slimo ar PAH, šīs artērijas sašaurinās, tādējādi sirdij ir vairāk jāstrādā, lai izsūknētu cauri tām asinis. Tas rada nogurumu, reiboni un elpas trūkumu.

Opsumit paplašina plaušu artērijas, un sirdij ir vieglāk cauri tām izsūknēt asinis. Tas samazina asinsspiedienu, mazina simptomus un uzlabo slimības gaitu.

2. Kas Jums jāzina pirms Opsumit lietošanas vai došanas bērnam

Nelietojiet un nedodiet bērnam Opsumit šādos gadījumos:
- ja Jums ir alerģija pret macitentānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs esat grūtniece, ja Jūs plānojat grūtniecību vai ja Jums var iestāties grūtniecība, jo nelietojat efektīvu pretapaugļošanās metodi (kontracepcijas metodi). Skatīt sadaļu "Grūtniecība un barošana ar krūti";
- ja barojat bērnu ar krūti. Skatīt sadaļu „Grūtniecība un barošana ar krūti";
- ja Jums ir aknu slimība vai ļoti augsts aknu enzīmu līmenis asinīs. Konsultējieties ar ārstu, kurš noteiks, vai šīs zāles ir Jums piemērotas.

Ja kāds no šiem punktiem attiecas uz Jums, lūdzu, pastāstiet ārstam.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Opsumit lietošanas vai došanas bērnam konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Jums būs jāveic asins analīzes atbilstoši ārsta norādījumiem
Ārsts pirms ārstēšanas ar Opsumit un tās laikā Jums nozīmēs asins analīzes, lai pārbaudītu:
- vai Jums nav anēmijas (samazināts sarkano asins šūnu skaits);
- vai Jums nav aknu darbības traucējumu.

Ja Jums ir anēmija (samazināts sarkano asins šūnu skaits), Jums var būt šādas pazīmes:
- reibonis;
- nogurums/vārgums/nespēks;
- paātrināta sirdsdarbība, sirdsklauves;
- bālums.

Ja novērojat kādu no šīm pazīmēm, **pastāstiet par to ārstam**.

Pazīmes, kas liecina par aknu darbības traucējumiem:
- slikta dūša (nelabums);
- vemšana;
- drudzis;
- sāpes vēderā;
- ādas vai acu baltumu dzeltena nokrāsa (dzelte);
- tumšas krāsas urīns;
- ādas nieze;
- neparasts nogurums vai spēka izsīkums (miegainība vai nespēks);
- gripai līdzīgs sindroms (locītavu un muskuļu sāpes ar drudzi).

Ja novērojat jebkuru no šīm pazīmēm, **nekavējoties pastāstiet par to ārstam**.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, pirms Opsumit lietošanas konsultējieties ar ārstu. Macitentāns var izraisīt pastiprinātu asinsspiediena pazeminināšanos un samazināt hemoglobīna līmeni pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Pacientiem ar pulmonālo vēnu okluzīvām slimībām (plaušu vēnu obstrukciju) PAH ārstēšana, lietojot zāles, tajā skaitā Opsumit, var izraisīt plaušu tūsku. Ja Jums Opsumit lietošanas laikā parādās plaušu tūskas pazīmes, piemēram, pēkšņs, būtiski pieaugošs elpas trūkums un zems skābekļa līmenis, **nekavējoties pastāstiet par to ārstam**. Iespējams, Jūsu ārsts veiks papildu analīzes un noteiks, kāds ārstēšanas režīms ir Jums vispiemērotākais.

Bērni un pusaudži
Nedodiet šīs zāles bērniem līdz 2 gadu vecumam, jo to efektivitāte un drošums bērniem nav noteikts.

Citas zāles un Opsumit
Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai lieto Jūsu bērns, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.
Opsumit var ietekmēt citu zāļu darbību.

Ja lietojat vai dodat bērnam Opsumit kopā ar citām zālēm, ieskaitot tās, kas uzskaitītas zemāk, Opsumit vai citu zāļu iedarbība var izmainīties. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja lietojat kādu no turpmāk minētajām zālēm:

- rifampicīnu, klaritromicīnu, telitromicīnu, ciprofloksacīnu, eritromicīnu (antibiotikas, ko izmanto infekciju ārstēšanai);
- fenitoīnu (zāles, ko izmanto krampju lēkmju ārstēšanai);
- karbamazepīnu (izmanto depresijas un epilepsijas ārstēšanai);

- asinszāli (augu valsts līdzeklis, ko izmanto depresijas ārstēšanai);
- ritonavīru, sahinavīru (izmanto HIV infekcijas ārstēšanai);
- nefazodonu (izmanto depresijas ārstēšanai);
- ketokonazolu (izņemot šampūnos), flukonazolu, itrakonazolu, mikonazolu, vorikonazolu (zāles, ko izmanto sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- amiodaronu (sirdsdarbības kontrolēšanai);
- ciklosporīnu (lieto orgānu atgrūšanas profilaksei pēc to transplantācijas);
- diltiazemu, verapamilu (lieto augsta asinsspiediena un noteiktu sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai).

Opsumit kopā ar ēdienu
Ja kā uztura bagātinātāju lietojat piperīnu, tas var ietekmēt organisma reakciju uz dažām zālēm, arī Opsumit. Šādā gadījumā jākonsultējas ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība un barošana ar krūti
Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Opsumit var kaitēt nedzimušam bērnam, kas ieņemts pirms ārstēšanas, ārstēšanas laikā vai neilgi pēc ārstēšanas beigām.

- Ja Jums var iestāties grūtniecība, Opsumit lietošanas laikā lietojiet efektīvu pretapaugļošanās metodi (kontracepcijas metodi). Konsultējieties par to ar ārstu.
- Nelietojiet Opsumit, ja Jums iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību.
- Ja Opsumit lietošanas laikā vai drīz pēc Opsumit lietošanas beigām (līdz 1 mēnesim) Jums iestājas grūtniecība vai ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, nekavējoties apmeklējiet ārstu.

Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, pirms Opsumit lietošanas uzsākšanas un regulāri (vienu reizi mēnesī) Opsumit lietošanas laikā ārsts lūgs Jums veikt grūtniecības testu.

Nav zināms, vai Opsumit izdalās cilvēka pienā. Nebarojiet bērnu ar krūti Opsumit lietošanas laikā. Konsultējieties par to ar ārstu.

Fertilitāte
Ja esat vīrietis, kurš lieto Opsumit, šīs zāles var samazināt spermatozoīdu skaitu spermā. Aprunājieties ar savu ārstu, ja Jums ir jautājumi vai Jūs tas uztrauc.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Opsumit var radīt tādas blakusparādības kā galvassāpes un hipotensija (uzskaitītas 4. punktā), kā arī simptomus, kas arī var apgrūtināt divriteņa vai citu transportlīdzekļu vadīšanu vai darbu ar iekārtām.

Opsumit satur izomaltu un nātriju
Opsumit tabletes satur cukura aizstājēju izomaltu. Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir kādu cukuru nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir „nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot vai dot bērnam Opsumit

Opsumit drīkst nozīmēt tikai ārsts ar pieredzi plaušu arteriālās hipertensijas ārstēšanā.

Vienmēr lietojiet vai dodiet bērnam šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

Ieteicamā deva
Jūsu ārsts Opsumit tablešu skaitu noteiks atkarībā no bērna ķermeņa masas.

Šo zāļu lietošana vai došana bērnam
- Opsumit disperģējamās tabletes jālieto vai jādod bērnam vienu reizi dienā.
- Tās katru dienu jālieto vai jādod bērnam aptuveni vienā un tajā pašā laikā.
- Šīs zāles var lietot vai dot bērnam neatkarīgi no ēdienreizēm.

Opsumit disperģējamās tabletes lietojiet vai dodiet bērnam tikai iekšķīgi lietojamas suspensijas veidā
Pirms Opsumit disperģējamās tabletes dot pacientam, tās jādisperģē šķidrumā, lai izveidotos iekšķīgi lietojama suspensija. Iekšķīgi lietojamā suspensija jāpagatavo karotē vai mazā glāzē. Parūpējieties, lai tiktu norīta visa deva. Pirms un pēc zāļu sagatavošanas rūpīgi jānomazgā un jānoslauka rokas.

Iekšķīgi lietojamās suspensijas sagatavošana un lietošana vai došana bērnam, izmantojot karoti
1. Pagatavojiet iekšķīgi lietojamo suspensiju, karotē pievienojot nozīmēto skaitu disperģējamo tablešu istabas temperatūras ūdenim.
2. 1–3 minūtes uzmanīgi pamaisiet šķidrumu ar naža galu. Iegūto balto duļķaino šķidrumu vai nu tūlīt iedodiet bērnam vai arī to vēl atšķaidiet ar nelielu daudzumu ābolu biezeņa vai jogurta, lai atvieglotu lietošanu.
3. Pievienojiet karotē vēl nedaudz ūdens, ābolu biezeņa vai jogurta un lieciet bērnam to norīt, lai būtu droši, ka viņš ir saņēmis pilnu zāļu devu.
4. Ja zāles nav tūlīt lietotas, tās jāiznīcina un jāsagatavo jauna deva.

Dzeramā ūdens vietā iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai varat lietot apelsīnu vai ābolu sulu vai vājpienu.

Iekšķīgi lietojamās suspensijas sagatavošana un lietošana vai došana bērnam, izmantojot mazu glāzi
1. Pagatavojiet iekšķīgi lietojamo suspensiju, mazā glāzē pievienojot nozīmēto skaitu disperģējamo tablešu nelielam daudzumam (ne vairāk kā 100 ml) istabas temperatūras dzeramā ūdens.
2. 1–2 minūtes uzmanīgi pamaisiet ar karoti. Lieciet bērnam tūlīt izdzert iegūto balto duļķaino šķidrumu.
3. Mazajā glāzē ielejiet vēl nedaudz ūdens un samaisiet ar to pašu karoti. Lieciet bērnam izdzert visu glāzes saturu, lai būtu droši, ka ir lietotas visas zāles.
4. Ja zāles nav tūlīt lietotas, tās jāiznīcina un jāsagatavo jauna deva.

Īpaša informācija aprūpētājiem
Aprūpētājiem ieteicams izvairīties pieskarties Opsumit disperģējamo tablešu suspensijām. Pirms un pēc suspensijas sagatavošanas rūpīgi jāmazgā rokas.

Ja esat lietojis vai iedevis bērnam Opsumit vairāk nekā noteikts
Ja esat lietojis vai iedevis bērnam vairāk tabletes nekā nozīmēts, Jums var rasties galvassāpes, slikta dūša vai vemšana. Lūdziet padomu ārstam.

Ja esat aizmirsis lietot vai iedot bērnam Opsumit
Ja esat aizmirsis lietot vai iedot bērnam Opsumit, lietojiet devu, tiklīdz par to atcerieties, un pēc tam turpiniet tablešu lietošanu vai došanu parastajā laikā. Nelietojiet un nedodiet bērnam dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās tabletes.

Ja pārtraucat lietot vai dot bērnam Opsumit
Opsumit ir zāles, kas Jums jāturpina lietot, lai kontrolētu PAH. Nepārtrauciet Opsumit lietošanu vai došanu bērnam, ja vien neesat par to vienojies ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Retākas nopietnas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):
- paaugstinātas jutības reakcijas (acu zonas, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums, nieze un/vai izsitumi).

Ja novērojat kādu no šīm pazīmēm, nekavējoties pastāstiet par to ārstam.

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):
- anēmija (zems sarkano asins šūnu skaits) vai hemoglobīna līmeņa samazināšanās;
- galvassāpes;
- bronhīts (elpceļu iekaisums);
- nazofaringīts (rīkles un deguna eju iekaisums);
- tūska (pietūkums), īpaši potīšu un pēdu.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):
- faringīts (rīkles iekaisums);
- gripa (saaukstēšanās);
- urīnceļu infekcija (urīnpūšļa infekcija);
- hipotensija (pazemināts asinsspiediens);
- aizlikts deguns;
- paaugstinātas vērtības aknu analīžu rezultātos;
- leikopēnija (samazināts balto asins šūnu skaits);
- trombocitopēnija (samazināts trombocītu skaits);
- pietvīkums (ādas apsārtums);
- pastiprināta dzemdes asiņošana.

Blakusparādības bērniem un pusaudžiem
Iepriekšminētās nevēlamās blakusparādības var rasties arī bērniem. Pārējās bērniem ļoti bieži novērotās blakusparādības ir augšējo elpceļu infekcijas (deguna blakusdobumu vai rīkles infekcijas) un gastroenterīts (kuņģa un zarnu iekaisums). Rinītu (niezi, iesnas vai deguna aizlikumu) bērniem novēroja bieži.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Opsumit

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot Opsumit pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc „EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Opsumit satur

- Aktīvā viela ir macitentāns. Katra disperģējamā tablete satur 2,5 mg macitentāna.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts (E421), izomalts (E953), kroskarmelozes nātrija sāls (E468) un magnija stearāts (E470b) (skatīt 2. punkta apakšpunktu "Opsumit satur izomaltu un nātriju").

Opsumit ārējais izskats un iepakojums

Opsumit 2,5 mg disperģējamās tabletes ir baltas vai gandrīz baltas apaļas tabletes ar iespiedumu "2.5" vienā pusē un "Mn" otrā pusē.

Opsumit tiek piegādāts kā 2,5 mg disperģējamas tabletes perforētos dozējamu vienību blisteros (alumīnijs/alumīnijs), kuri satur 30 x 1 disperģējamas tabletes.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
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

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.