

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Opsumit 10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg macitentanu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje približne 37 mg laktózy (ako monohydrát) a približne 0,06 mg sójového lecitínu (E322).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

5,5 mm okrúhle bikonvexné biele až sivobiele filmom obalené tablety na oboch stranách s vytlačenou „10“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí

Opsumit, ako monoterapia alebo v kombinácii, je indikovaný na dlhodobú liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) dospelým pacientom s triedou II až III podľa funkčnej klasifikácie WHO (pozri časť 5.1).

Pediatrická populácia

Opsumit, ako monoterapia alebo v kombinácii, je indikovaný na dlhodobú liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) pediatrickým pacientom vo veku menej ako 18 rokov a s telesnou hmotnosťou ≥ 40 kg s triedou II až III podľa funkčnej klasifikácie WHO (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a monitorovať iba lekár so skúsenosťami s liečbou PAH.

Dávkovanie

Dospelí a pediatrickí pacienti vo veku do 18 rokov s hmotnosťou najmenej 40 kg

Odporúčaná dávka je 10 mg jedenkrát denne. Opsumit sa má užívať každý deň približne v rovnakom čase.

Ak pacient vynechá dávku Opsumitu, má ju užiť čo najskôr a potom má užiť ďalšiu dávku v pravidelnom plánovanom čase. Pacienta treba upozorniť, aby neužíval dve dávky naraz, ak jednu dávku vynechal.

10 mg filmom obalené tablety sa odporúčajú len pediatrickým pacientom s hmotnosťou najmenej 40 kg. Pre pediatrických pacientov s hmotnosťou nižšou ako 40 kg je k dispozícii nižšia sila

dispergovateľných tabliet 2,5 mg. Pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku Opsumit dispergovateľné tablety.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

U pacientov starších ako 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Na základe farmakokinetických údajov nie je potrebná úprava dávky u pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2). Avšak nie sú klinické skúsenosti s užívaním macitentanu u pacientov s PAH so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene. Opsumit nesmú začať užívať pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene alebo s klinicky signifikantne zvýšenou hladinou pečeňových aminotransferáz (vyššia ako 3-násobok hornej hranice normy ($> 3 \times \text{HHN}$)) (pozri časti 4.3 a 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Na základe farmakokinetických údajov u pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Nie sú klinické skúsenosti s používaním macitentanu u pacientov s PAH a so závažnou poruchou funkcie obličiek. Užívanie Opsumitu u dialyzovaných pacientov sa neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Dávkovanie a účinnosť macitentanu u detí mladších ako 2 roky neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale nie je možné vydať žiadne odporúčanie na dávkovanie.

Spôsob podávania

Filmom obalené tablety sa nedelia, prehltajú sa celé a zapíjajú sa vodou. Môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, sóju alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Gravidita (pozri časť 4.6).
- Ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú spoľahlivé metódy antikoncepcie (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Dojčenie (pozri časť 4.6).
- Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene (s cirhózou alebo bez nej) (pozri časť 4.2).
- Počiatočné hodnoty pečeňových aminotransferáz (aspartátaminotransferázy (AST) a/alebo alanínaminotransferázy (ALT) $> 3 \times \text{HHN}$) (pozri časti 4.2 a 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pomer prínos/riziko macitentanu sa nestanovil u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou triedy I podľa funkčnej klasifikácie WHO.

Funkcia pečene

Zvýšené hladiny pečeňových aminotransferáz (AST, ALT) sa spájali s PAH a s antagonistami endotelínových receptorov (ERA, z angl. endothelin receptor antagonist). Opsumit sa nemá začať podávať u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene alebo so zvýšenými hladinami pečeňových aminotransferáz ($> 3 \times \text{HHN}$) (pozri časti 4.2 a 4.3) a neodporúča sa u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Pred začiatkom liečby Opsumitom sa majú vykonať testy pečeňových enzýmov.

U pacientov sa majú monitorovať prejavy porúch funkcie pečene a odporúča sa mesačne sledovať hladiny ALT a AST. Ak sa zaznamená trvalé, nevysvetliteľné, klinicky významné zvýšenie hladín aminotransferáz alebo je zvýšenie sprevádzané zvýšením hladiny bilirubínu $> 2 \times$ HHN alebo klinickými príznakmi poruchy pečene (napr. žltáčka), liečba Opsumitom sa má prerušiť.

Opätovné začatie liečby Opsumitom možno zvážiť, ak sa hladiny pečeňových enzýmov vrátia k norme u pacientov, u ktorých sa nezaznamenali klinické príznaky poruchy funkcie pečene. Odporúča sa konzultácia hepatológa.

Koncentrácia hemoglobínu

S antagonistami endotelínových receptorov (ERA) vrátane macitentanu sa spája pokles koncentrácie hemoglobínu (pozri časť 4.8). V placebom kontrolovaných klinických štúdiách pokles koncentrácie hemoglobínu súvisiaci s macitentanom nebol progresívny, stabilizoval sa po 4 až 12 týždňoch liečby a ostal stabilný počas dlhodobej liečby. Pri macitentanе a iných ERA boli zaznamenané prípady anémie, ktoré si vyžadovali transfúziu krvných buniek. Začatie liečby Opsumitom sa neodporúča u pacientov so závažnou anémiou. Odporúča sa merať hladiny hemoglobínu pred začiatkom liečby a počas liečby opakovať vyšetrenia v klinicky indikovaných intervaloch.

Pľúcna venookluzívna choroba

Boli hlásené prípady pľúcneho edému u vazodilatancií (najmä prostacyklínov), ak sa používali u pacientov s pľúcnou venookluzívnou chorobou. Preto, ak sa pri liečbe pacientov s PAH macitentanom vyskytne pľúcny edém, má sa zvážiť možnosť pľúcnej venookluzívnej choroby.

Používanie u žien vo fertilnom veku

Liečbu Opsumitom u žien vo fertilnom veku možno začať len v prípade, ak bolo potvrdené, že žena nie je tehotná, boli jej poskytnuté potrebné informácie o antikoncepcii a používa spoľahlivý spôsob antikoncepcie (pozri časti 4.3 a 4.6). Ženy nesmú otehotnieť 1 mesiac po ukončení liečby Opsumitom. Na skoré zistenie gravidity sa počas liečby Opsumitom odporúčajú mesačné testy gravidity.

Súbežné užívanie silných induktorov CYP3A4

Za prítomnosti silných induktorov CYP3A4 sa môže vyskytnúť znížená účinnosť macitentanu. Treba sa vyhnúť kombinácii macitentanu so silnými induktormi enzýmu CYP3A4 (napr. rifampicín, ľubovník bodkovaný, karbamazepín a fenytoín) (pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie silných inhibítorov CYP3A4

Pozornosť sa má venovať, keď sa macitentan podáva súbežne so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. itakonazol, ketokonazol, vorikonazol, klaritromycín, telitromycín, nefazodón, ritonavir a sakvinavir) (pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie so stredne silnými duálnymi alebo kombinovanými inhibítormi CYP3A4 a CYP2C9

Pri súbežnom podávaní macitentanu so stredne silnými duálnymi inhibítormi CYP3A4 a CYP2C9 (napr. flukonazol a amiodarón) je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.5).

Opatrnosť je potrebná aj pri súbežnom podávaní macitentanu so stredne silným inhibítorom CYP3A4 (napr. ciprofloxacín, cyklosporín, diltiazem, erytromycín, verapamil) a stredne silným inhibítorom CYP2C9 (napr. mikonazol, piperín) (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie obličiek

Počas liečby macitentanom môžu mať pacienti s poruchou funkcie obličiek vyššie riziko hypotenzie a anémie. Preto sa má zvážiť monitorovanie tlaku krvi a hemoglobínu. Nie sú žiadne klinické skúsenosti

s používaním macitentanu u pacientov s PAH so závažnou poruchou funkcie obličiek. Opatrnosť sa odporúča pri tejto skupine pacientov. Nie sú žiadne skúsenosti s používaním macitentanu u dialyzovaných pacientov, preto sa Opsumit v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pomocné látky so známymi účinkami

Opsumit obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Opsumit obsahuje sójový lecitín. Ak sú pacienti alergickí na sóju, Opsumit nesmú užívať (pozri časť 4.3).

Ďalšie pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

In vitro štúdie

Cytochróm P450 CYP3A4 je hlavným enzýmom, ktorý sa podieľa na metabolizme macitentanu a na tvorbe jeho aktívneho metabolitu apocitentanu, s malým podielom enzýmov CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19 (pozri časť 5.2). Macitentan a jeho aktívny metabolit nemajú klinicky významný efekt na inhibičnú a indukčnú aktivitu cytochrómu P450.

Macitentan a jeho aktívny metabolit nie sú v klinicky významnej koncentrácii inhibítormi pečenej alebo obličkových transportérov spätného vychytávania vrátane organických aniónových transportných polypeptidov (OATP1B1 a OATP1B3). Macitentan a jeho aktívny metabolit nie sú významnými substrátmi OATP1B1 a OATP1B3, avšak pasívnou difúziou prestupujú do pečene.

Macitentan a jeho aktívny metabolit nie sú v klinicky významných koncentráciách inhibítormi pečenej a obličkových efluxných púmp vrátane multirezistentných proteínov (P-gp, MDR-1) a transportérov extrúzie viacerých liekov a toxínov (MATE1 a MATE2-K). Macitentan nie je substrátom P-gp/MDR-1.

V klinicky významných koncentráciách macitentan a jeho aktívny metabolit neinteragujú s proteínmi aktívnymi v transporte pečenej a žlčových solí, napr. exportná pumpa pečenej a žlčových solí (BSEP) a sodíkovo závislý taurocholát kotransportný polypeptid (NTCP).

In vivo štúdie

Silné induktory CYP3A4

Súbežná liečba rifampicínom 600 mg denne, silným induktorom CYP3A4, znížila rovnovážnu expozíciu macitentanu o 79 %, ale neovplyvnila expozíciu aktívnemu metabolitu. Treba zvážiť zníženú účinnosť macitentanu za prítomnosti silného induktora CYP3A4 ako je rifampicín. Je potrebné sa vyhnúť kombinácii macitentanu so silnými induktormi CYP3A4 (pozri časť 4.4).

Ketokonazol

V prítomnosti silného inhibítora CYP3A4 ketokonazolu 400 mg jedenkrát denne stúpila expozícia macitentanu na približne 2-násobok. Predpokladaný nárast bol približne 3-násobný v prítomnosti ketokonazolu 200 mg dvakrát denne pri použití fyziologického farmakokinetického modelovania (PBPK). Treba zohľadniť nepresnosti takéhoto modelovania. Expozícia aktívnemu metabolitu macitentanu klesla o približne 26 %. Treba postupovať opatrne, keď sa macitentan podáva súbežne so silnými inhibítormi CYP3A4 (pozri časť 4.4).

Flukonazol

V prítomnosti flukonazolu 400 mg denne, čo je stredne silný duálny inhibítor CYP3A4 a CYP2C9, sa môže na základe PBPK modelovania expozícia macitentanu zvýšiť približne 3,8-násobne. V expozícii aktívnemu metabolitu macitentanu sa však nezaznamenala žiadna klinicky významná zmena. Je potrebné zvážiť neistoty takéhoto modelovania. Pri súbežnom podávaní macitentanu so stredne silnými duálnymi inhibítormi CYP3A4 a CYP2C9 (napr. flukonazol a amiodarón) je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Opatrnosť je potrebná aj pri súbežnom podávaní macitentanu so stredne silným inhibítorom CYP3A4 (napr. ciprofloxacín, cyklosporín, diltiazem, erytromycín, verapamil) a stredne silným inhibítorom CYP2C9 (napr. mikonazol, piperín) (pozri časť 4.4).

Warfarín

Macitentan podávaný v opakovaných dávkach po 10 mg jedenkrát denne nemal žiadny vplyv na expozíciu S-warfarínu (CYP2C9 substrát) alebo R-warfarínu (CYP3A4 substrát) po jednorazovom podaní 25 mg warfarínu. Farmakodynamický účinok warfarínu na medzinárodný normalizovaný pomer (International Normalised Ratio, INR) nebol macitentanom ovplyvnený. Farmakokinetika macitentanu a jeho aktívneho metabolitu nebola warfarínom ovplyvnená.

Sildenafil

V rovnovážnej koncentrácii sa expozícia sildenafilu 20 mg trikrát denne zvýšila o 15 % počas súbežného podávania macitentanu v dávke 10 mg jedenkrát denne. Sildenafil, substrát CYP3A4, neovplyvnil farmakokinetiku macitentanu, kým bolo zaznamenané 15 % zníženie expozície aktívnemu metabolitu macitentanu. Tieto zmeny sa nepovažujú za klinicky významné. V placebom kontrolovanej klinickej štúdii u pacientov s PAH sa preukázala účinnosť a bezpečnosť macitentanu v kombinácii so sildenafilom.

Cyklosporín A

Súbežná liečba s cyklosporínom A 100 mg dvakrát denne v kombinácii s inhibítorom CYP3A4 a OATP neovplyvnila v klinicky významnom rozsahu rovnovážnu expozíciu macitentanu a jeho aktívnemu metabolitu.

Hormonálna antikoncepcia

Macitentan v dávke 10 mg jedenkrát denne nemal vplyv na farmakokinetiku perorálnej antikoncepcie (noretisterón 1 mg a etinylestradiol 35 µg).

Substráty proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP)

Macitentan 10 mg jedenkrát denne nemal vplyv na farmakokinetiku substrátov BCRP (riociguat 1 mg; rosuvastatín 10 mg).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Použitie u žien vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Liečba Opsumitom u žien vo fertilnom veku sa má začať, len ak bolo potvrdené, že žena nie je tehotná, bolo jej poskytnuté vhodné poradenstvo o antikoncepcii a používa spoľahlivú antikoncepciu (pozri časti 4.3 a 4.4). Ženy nesmú otehotnieť 1 mesiac po ukončení liečby Opsumitom. Počas liečby Opsumitom sa odporúča vykonávať tehotenské testy v mesačných intervaloch, aby sa zabezpečilo skoré zistenie tehotenstva.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o používaní macitentanu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí je stále neznáme. Opsumit je kontraindikovaný počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú spoľahlivú antikoncepciu (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa macitentan vylučuje do ľudského mlieka. U potkanov sa macitentan a jeho metabolity vylučujú do mlieka počas laktácie (pozri časť 5.3). Riziko pre dojčené dieťa nie je možné vylúčiť. Opsumit je kontraindikovaný počas laktácie (pozri časť 4.3).

Fertilita mužov

Po liečbe macitentanom sa pozoroval rozvoj testikulárnej tubulárnej atrofie u samcov zvierat (pozri časť 5.3). U pacientov užívajúcich ERA sa pozorovalo zníženie počtu spermií. Macitentan, podobne ako iné ERA, môže mať u mužov nepriaznivý vplyv na spermatogézu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Macitentan má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Neboli vykonané žiadne štúdie účinkov na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Môžu sa však vyskytnúť nežiaduce účinky (napr. bolesť hlavy, hypotenzia), čo môže mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v štúdiu SERAPHIN boli nazofaryngitída (14 %), bolesť hlavy (13,6 %) a anémia (13,2 %, pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Bezpečnosť macitentanu bola hodnotená v dlhodobej placebom kontrolovanej štúdiu so 742 dospelými a dospievajúcimi pacientmi so symptomatickou PAH (štúdia SERAPHIN). Priemerná dĺžka liečby bola 103,9 týždňa v skupine s dávkou 10 mg macitentanu a 85,3 týždňa v placebovej skupine. Nežiaduce reakcie súvisiace s macitentanom získané z tejto klinickej štúdie sú uvedené v tabuľke nižšie. Uvádzajú sa aj nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh.

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Nazofaryngitída
	Veľmi časté	Bronchitída
	Časté	Faryngitída
	Časté	Chríпка
	Časté	Infekcia močových ciest
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Anémia, pokles hemoglobínu ⁵
	Časté	Leukopénia ⁶

	Časté	Trombocytopénia ⁷
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Hypersenzitívne reakcie (napr. angioedém, svrbenie a vyrážka) ¹
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
Poruchy ciev	Časté	Hypotenzia ² , sčervenanie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Kongescia nosovej sliznice ¹
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Zvýšenie aminotransferáz ⁴
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Časté	Zvýšené krvácanie z maternice ⁸
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Edém, zadržiavanie tekutín ³

¹ Údaje získané zo súhrnných placebom kontrolovaných štúdií.

⁸ Zahŕňa preferované termíny silné menštruačné krvácanie, abnormálne krvácanie z maternice, intermenštruačné krvácanie, krvácanie z maternice/vagíny, polymenorea a nepravidelná menštruácia. Frekvencia na základe expozície u žien.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

² Hypotenzia súvisela s používaním ERA vrátane macitentanu. V dlhodobej dvojito zaslepenej štúdii SERAPHIN u pacientov s PAH bola hypotenzia hlásená u 7,0 % pacientov liečených 10 mg macitentanu a 4,4 % pacientov s placebom. Toto korešponduje s 3,5 udalosťami/100 pacientorokov v skupine pacientov liečených 10 mg macitentanu v porovnaní s 2,7 udalosťami/100 pacientorokov v skupine s placebom.

³ Edém/zadržiavanie tekutín súviselo s používaním ERA vrátane macitentanu. V dlhodobej dvojito zaslepenej štúdii SERAPHIN u pacientov s PAH bola incidencia nežiaduceho účinku edém v skupinách pacientov liečených macitentanom 10 mg 21,9 % a v skupine s placebom 20,5 %. V dvojito zaslepenej štúdii u dospelých pacientov s idiopatickou pľúcnou fibrózou bol výskyt nežiaducich účinkov periférneho edému v skupine pacientov liečených macitentanom 11,8 % a v skupine s placebom 6,8 %. V dvoch dvojito zaslepených klinických štúdiách u dospelých pacientov so systémovou sklerózou s vredovou chorobou prstov bol výskyt nežiaduceho účinku periférny edém v rozmedzí od 13,4 % do 16,1 % v skupine pacientov liečených macitentanom 10 mg a od 6,2 % do 4,5 % v skupine s placebom.

Laboratórne odchýlky

⁴ Pečeňové aminotransferázy

V dvojito zaslepenej štúdii SERAPHIN u pacientov s PAH bola incidencia zvýšenia hladín aminotransferáz (ALT/AST) > 3 × HHN 3,4 % v skupine s macitentanom 10 mg a 4,5 % v skupine s placebom. Zvýšenie > 5 × HHN sa vyskytlo u 2,5 % pacientov na macitentan 10 mg oproti 2 % pacientov v skupine s placebom.

⁵ Hemoglobín

V dvojito zaslepenej štúdii SERAPHIN u pacientov s PAH bol macitentan 10 mg spájaný s priemerným poklesom hemoglobínu 1 g/dl oproti placebo. Pokles koncentrácie hemoglobínu oproti

východiskovým hodnotám na hodnotu pod 10 g/dl bol hlásený u 8,7 % pacientov liečených macitentanom 10 mg a 3,4 % pacientov v skupine s placebom.

⁶ Leukocyty

V dvojito zaslepenej štúdii SERAPHIN u pacientov s PAH sa macitentan 10 mg spájal s poklesom priemerného počtu leukocytov $0,7 \times 10^9/l$ oproti východiskovým hodnotám v porovnaní so žiadnou zmenou u pacientov s placebom.

⁷ Trombocyty

V dvojito zaslepenej štúdii SERAPHIN u pacientov s PAH sa macitentan 10 mg spájal s priemerným poklesom počtu trombocytov $17 \times 10^9/l$ v porovnaní s priemerným poklesom $11 \times 10^9/l$ v skupine liečenej placebom.

Dlhodobá bezpečnosť

Zo 742 pacientov, ktorí sa zúčastnili na pívotnej dvojito zaslepenej štúdii SERAPHIN, 550 pacientov vstúpilo do dlhodobej otvorenej (OL, z angl. open label) predĺženej štúdie. (Kohorta v OL zahŕňala 182 pacientov, ktorí pokračovali v užívaní macitentanu 10 mg, a 368 pacientov, ktorí dostávali placebo alebo macitentan 3 mg a prešli na macitentan 10 mg).

Dlhodobé sledovanie týchto 550 pacientov pri mediáne expozície 3,3 roka a maximálnej expozícii 10,9 roka ukázalo bezpečnostný profil, ktorý bol konzistentný s vyššie opísaným profilom počas dvojito zaslepenej fázy štúdie SERAPHIN.

Pediatrická populácia (vo veku ≥ 2 rokov až menej ako 18 rokov)

Bezpečnosť macitentanu bola hodnotená v štúdii fázy 3 TOMORROW u pediatrických pacientov s PAH. Celkovo bolo randomizovaných 72 pacientov vo veku ≥ 2 rokov až menej ako 18 rokov, ktorí dostávali Opsumit. Priemerný vek pri zaradení do štúdie bol 10,5 roka (rozsah 2,1 až 17,9 roka). Medián trvania liečby v randomizovanej štúdii bol 168,4 týždňa (rozsah 12,9 týždňa až 312,4 týždňa) v skupine s Opsumitom.

Celkovo bol bezpečnostný profil v tejto pediatrickej populácii konzistentný s profilom pozorovaným v dospeljej populácii. Okrem nežiaducich reakcií uvedených v tabuľke vyššie boli hlásené nasledujúce pediatrické nežiaduce reakcie: infekcia horných dýchacích ciest (31,9 %), rinitída (8,3 %) a gastroenteritída (11,1 %).

Ďalších 5 japonských pacientov (vo veku ≥ 2 roky až menej ako 18 rokov) bolo liečených macitentanom v otvorenej štúdii fázy 3 PAH3001. Medián veku pri zaradení do štúdie bol 9 rokov (rozsah 2 až 13 rokov). Medián trvania liečby macitentanom v štúdii bol 51,1 týždňa (rozsah 50,1 týždňa až 52,6 týždňa). Celkovo bol bezpečnostný profil v tejto pediatrickej populácii konzistentný s profilom pozorovaným v štúdii TOMORROW.

Pediatrická populácia (vo veku ≥ 1 mesiac až menej ako 2 roky)

Ďalších 11 pacientov vo veku ≥ 1 mesiac až menej ako 2 roky bolo zaradených na liečbu Opsumitom bez randomizácie, 9 pacientov z otvorenej skupiny štúdie TOMORROW a 2 japonskí pacienti zo štúdie PAH3001. Pri zaradení bol vekový rozsah pacientov zo štúdie TOMORROW od 1,2 roka do 1,9 roka a medián trvania liečby bol 37,1 týždňa (rozsah 7,0 – 72,9 týždňa). Vek 2 pacientov zo štúdie PAH3001 bol pri zaradení 21 mesiacov a 22 mesiacov a ich liečba trvala 52,7 týždňa a 51,6 týždňa, v uvedenom poradí.

Celkovo bol bezpečnostný profil v tejto pediatrickej populácii konzistentný s profilom pozorovaným v populácii dospelých a v pediatrickej populácii vo veku ≥ 2 roky až menej ako 18 rokov, avšak na

stanovenie spoľahlivého záveru o bezpečnosti v pediatrickej populácii mladšej ako 2 roky je k dispozícii veľmi málo údajov o klinickej bezpečnosti.

Bezpečnosť macitentanu u detí mladších ako 2 roky nebola stanovená (pozri časť 4.2).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Zdravým osobám sa macitentan podával ako jednorazová dávka až do 600 mg. Pozorovali sa nežiaduce účinky ako bolesť hlavy, nevoľnosť a vracanie. V prípade predávkovania musia byť podľa potreby vykonané štandardné podporné opatrenia. Kvôli vysokému stupňu väzby macitentanu na bielkoviny nie je pravdepodobné, že by dialýza bola účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihypertenzíva, antihypertenzíva na pľúcnu artériovú hypertenziu, ATC kód: C02KX04.

Mechanizmus účinku

Endotelín (ET)-1 a jeho receptory (ET_A a ET_B) sprostredkujú viacero účinkov, ako je vazokonstrikcia, fibróza, proliferácia, hypertrofia a zápal. Pri chorobách ako je PAH dochádza k zvýšeniu aktivity lokálneho ET systému a podieľa sa na cievnej hypertrofii a orgánovom poškodení.

Macitentan je perorálne aktívny silný antagonista endotelínových receptorov, aktívny na oboch typoch receptorov ET_A a ET_B a *in vitro* je približne 100-krát selektívnejší na ET_A v porovnaní s ET_B receptormi. Macitentan sa vyznačuje vysokou afinitou a dlhodobou väzbou na ET receptory v ľudských bunkách hladkých svalov pľúcnych artérií. Toto zabráni endotelínom sprostredkovanej aktivácii systému druhých poslov, ktorá vedie k vazokonstrikcii a proliferácii buniek hladkých svalov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou

Multicentrická, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná paralelná štúdia fázy 3 zameraná na sledovanie príhod (AC-055-302/SERAPHIN) bola vykonaná u 742 pacientov so symptomatickou PAH, ktorí boli randomizovaní do 3 liečebných skupín (placebo [N = 250], 3 mg [N = 250] alebo 10 mg [N = 242] macitentanu jedenkrát denne) s cieľom určiť dlhodobý účinok na morbiditu a mortalitu.

Na začiatku bola väčšina zaradených pacientov (64 %) liečená stabilnou dávkou terapie špecifickej pre PAH, buď perorálnymi inhibítormi fosfodiesterázy (61 %) a/alebo inhalačnými/perorálnymi prostanoidmi (6 %).

Primárnym cieľovým ukazovateľom bol čas do prvého výskytu udalosti morbidita alebo mortality až do konca dvojito zaslepenej liečby, definovaný ako smrť alebo atriálna septostómia, transplantácia pľúc alebo zavedenie intravenózne (i.v.) alebo subkutánnej (s.c.) terapie prostanoidmi alebo iné zhoršenie PAH. Iné zhoršenie PAH bolo definované ako prítomnosť všetkých troch nasledujúcich zložiek: trvalý pokles v 6 minútovom teste chôdze (6MWD) minimálne o 15 % voči východiskovej

hodnote, zhoršenie príznakov PAH (zhoršenie funkčnej triedy WHO alebo pravostranné zlyhávanie srdca) a potreba novej liečby PAH. Všetky príhody boli potvrdené nezávislou komisiou posudzovateľov, ktorá nemala informácie o pridelenej liečbe.

Vitálny stav bol sledovaný u všetkých pacientov až do konca štúdie (end-of-study (EOS)). EOS bol určený ako dosiahnutie vopred definovaného počtu primárnych cieľových ukazovateľov. V období medzi ukončením liečby a ukončením štúdie mohli pacienti užívať 10 mg macitentanu odslepene alebo alternatívnu liečbu PAH. Celkový medián trvania dvojito zaslepenej liečby bol 115 týždňov (maximálne 188 týždňov liečby macitentanom).

Stredná hodnota veku všetkých pacientov bola 46 rokov (rozpätie 12 až 85 rokov vrátane 20 pacientov mladších ako 18 rokov, 706 pacientov vo veku od 18 až 74 rokov a 16 pacientov vo veku 75 rokov a viac) s väčšinou belochovcov (55 %) a belošíek (77 %). Približne 52 % bolo vo WHO funkčnej triede II, 46 % bolo vo WHO funkčnej triede III a 2 % pacientov boli vo WHO funkčnej triede IV.

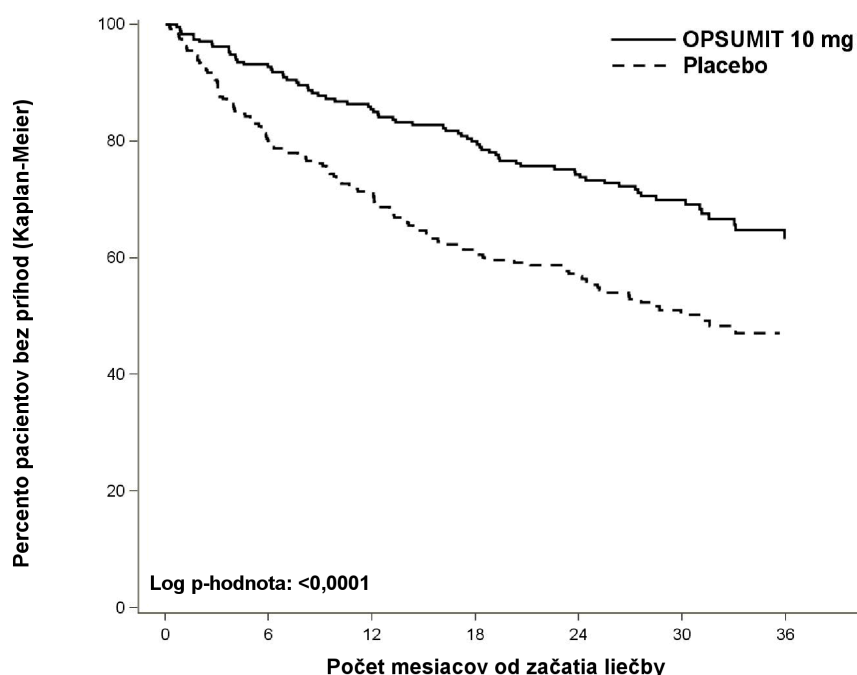
Najčastejšia etiológia u hodnotenej populácie bola idiopatická alebo dedičná PAH (57 %), nasledovala PAH v súvislosti s poruchami spojivového tkaniva (31 %), PAH v súvislosti s korigovanou jednoduchou vrodenou chorobou srdca (8 %) a PAH spojená s inou etiológiou (lieky a toxíny [3 %] a HIV [1 %]).

Cieľové ukazovatele

Liečba macitentanom 10 mg viedla do bodu ukončenia liečby v porovnaní s placebom k 45 % poklesu rizika (miera rizika - hazard ratio [HR] 0,55; 97,5 % interval spoľahlivosti (IS): 0,39 až 0,76; logrank $p < 0,0001$) kombinovaných cieľových ukazovateľov morbidita a mortality [Obrázok 1 a Tabuľka 1]. Liečebný účinok bol stanovený skoro a udržal sa.

Účinnosť macitentanu 10 mg na primárny cieľový ukazovateľ bola konzistentná vo všetkých podskupinách podľa veku, pohlavia, etnickej príslušnosti, geografického pôvodu, etiológie, v monoterapii alebo v kombinovanej terapii s inými liekmi na PAH podľa WHO funkčnej triedy (I/II a III/IV).

Obrázok 1 Kaplan-Meier odhad prvej príhody morbidita/mortality v SERAPHIN



Počet pacientov vystavených riziku

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

Tabuľka 1: Súhrn cieľových udalostí

Cieľové ukazovatele a štatistika	Pacienti s príhodami		Porovnanie liečby: macitentan 10 mg vs placebo			
	Placebo (N = 250)	Macitentan 10 mg (N = 242)	Absolútne zníženie rizika	Relatívne zníženie rizika (97,5 % IS)	HR ^a (97,5 % IS)	Hodnota p logrank testu
Udalosť morbidita-mortalita^b	53 %	37 %	16 %	45 % (24 %; 61 %)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Úmrtia^c n (%)	19 (7,6 %)	14 (5,8 %)	2 %	36 % (-42 %; 71 %)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Zhoršenie PAH n (%)	93 (37,2 %)	59 (24,4 %)	13 %	49 % (27 %; 65 %)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
i.v./s.c. iniciácia prostanoidu n (%)	6 (2,4 %)	1 (0,4 %)	2 %			

^ana základe Coxovej regresnej analýzy

^b% pacientov s príhodou do 36 mesiacov = $100 \times (1 - \text{KM odhad})$

^cvšetky príčiny úmrtia až do ukončenia štúdie bez ohľadu na predchádzajúce zhoršovanie

Počet úmrtí zo všetkých príčin do ukončenia štúdie (EOS) v skupine liečenej macitentanom 10 mg bol 35 oproti 44 v skupine s placebom (HR 0,77; 97,5 % IS: 0,46 až 1,28).

Riziko smrti alebo hospitalizácie v súvislosti s PAH sa do ukončenia liečby znížilo o 50 % (HR 0,50; 97,5 % IS: 0,34 až 0,75; logrank $p < 0,0001$) (EOT) u pacientov liečených macitentanom 10 mg (50 udalostí) v porovnaní s placebom (84 udalostí). Po 36 mesiacoch bolo hospitalizovaných v súvislosti s PAH alebo zomrelo z dôvodu súvisiaceho s PAH 44,6 % pacientov v skupine s placebom a 29,4 % pacientov v skupine s macitentanom 10 mg (zníženie absolútneho rizika 15,2 %).

Symptomatické cieľové ukazovatele

Námahová kapacita bola hodnotená ako sekundárny cieľový ukazovateľ. Liečba macitentanom 10 mg vyústila v 6. mesiaci do placebom korigovaného nárastu strednej hodnoty v 6 minútovom teste chôdze (6MWD) o 22 metrov (97,5 % IS: 3 až 41; $p = 0,0078$). Vyhodnotenie 6 minútového testu chôdze podľa funkčnej triedy viedlo v 6. mesiaci k zvýšeniu placebom korigovanej strednej hodnoty predĺženia o 37 metrov (97,5 % IS: 5 až 69) voči východiskovým hodnotám u pacientov funkčnej triedy III/IV, respektíve o 12 metrov (97,5 % IS: -8 až 33) u pacientov funkčnej triedy I/II. Predĺženie 6MWD dosiahnuté s macitentanom sa udržalo v priebehu trvania štúdie.

Liečba macitentanom 10 mg viedla v 6. mesiaci k 74 % vyššej pravdepodobnosti zlepšenia WHO funkčnej triedy (risk ratio (RR) 1,74; 97,5 % IS: 1,10 až 2,74; $p = 0,0063$).

Macitentan 10 mg zlepšoval kvalitu života hodnotenú dotazníkom SF-36.

Hemodynamické výsledky

Hemodynamické parametre boli hodnotené v podskupine pacientov (placebo [N = 67], macitentan 10 mg [N = 57]) po 6 mesiacoch liečby. Pacienti liečení macitentanom 10 mg dosiahli oproti placebovej skupine medián zníženia pľúcnej vaskulárnej rezistencie 36,5 % (97,5 % IS: 21,7 až 49,2 %) a zvýšenie srdcového indexu 0,58 l/min/m² (97,5 % IS: 0,28 až 0,93 l/min/m²).

Dlhodobé údaje týkajúce sa PAH

V dlhodobom sledovaní 242 pacientov, ktorí boli liečení macitentanom 10 mg v dvojito zaslepenej (DB, z angl. double-blind) fáze štúdie SERAPHIN, z ktorých 182 pokračovalo v užívaní macitentanu v otvorenej (OL) predĺženej štúdii (SERAPHIN OL) (kohorta DB/OL), boli Kaplanove-Meierove odhady prežívania po 1, 2, 5, 7 a 9 rokoch 95 %, 89 %, 73 %, 63 % a 53 % v uvedenom poradí. Medián času sledovania bol 5,9 roka.

Pediatrická populácia

Účinnosť v pediatrickej populácii sa zakladá najmä na extrapolácii založenej na expozičnom porovnaní s rozsahom účinných dávok pre dospelých vzhľadom na podobnosť ochorenia u detí a dospelých, ako aj na podporných údajoch o účinnosti a bezpečnosti zo štúdie fázy 3 TOMORROW opísaných nižšie.

Uskutočnila sa multicentrická otvorená randomizovaná štúdia fázy 3 s otvoreným predĺžením s jednou skupinou pacientov (TOMORROW) s cieľom posúdiť farmakokinetiku, účinnosť a bezpečnosť macitentanu u pediatrických pacientov so symptomatickou PAH.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola charakteristika farmakokinetiky (pozri časť 5.2).

Kľúčovým sekundárnym kombinovaným cieľovým ukazovateľom bol čas do prvej progresie ochorenia potvrdenej výborom pre klinické udalosti (CEC), ku ktorej došlo medzi randomizáciou a návštevou na konci základného obdobia (EOCP), definovanej ako úmrtie (všetky príčiny) alebo atriálna septostómia alebo Pottsova anastomóza alebo registrácia na zozname pacientov po transplantácii pľúc alebo hospitalizácia z dôvodu zhoršenia PAH alebo klinického zhoršenia PAH. Klinické zhoršenie PAH bolo definované ako: potreba alebo začatie novej liečby špecifickej pre PAH alebo intravenózných diuretik alebo nepretržitého používania kyslíka A aspoň 1 z nasledujúcich prípadov: zhoršenie triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO alebo nový výskyt alebo zhoršenie synkopy, alebo nový výskyt alebo zhoršenie aspoň 2 príznakov PAH alebo nový výskyt alebo zhoršenie príznakov pravostranného zlyhávania srdca nereagujúceho na perorálne diuretiká.

Ďalšie sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali čas do prvej hospitalizácie potvrdenej CEC pre PAH, čas do úmrtia potvrdeného CEC v dôsledku PAH v oboch prípadoch medzi randomizáciou a EOCP, čas do úmrtia zo všetkých príčin medzi randomizáciou a EOCP, zmenu triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO a údaje o N-terminálnom prohormóne mozgového natriuretického peptidu (NT-proBNP).

Pediatrická populácia (vo veku ≥ 2 roky až menej ako 18 rokov)

Celkovo 148 pacientov vo veku ≥ 2 roky až < 18 rokov bolo randomizovaných v pomere 1:1, aby dostávali buď macitentan, alebo štandardnú starostlivosť (SoC, z angl. standard of care). SoC zahŕňala nešpecifickú liečbu PAH a/alebo najviac 2 lieky špecifické pre PAH (vrátane iného ERA) s výnimkou macitentanu a i.v./s.c. prostanooidov. Priemerný vek bol 9,8 roka (rozsah 2,1 roka až 17,9 roka), pričom 35 (23,6 %) pacientov bolo vo veku ≥ 2 až < 6 rokov, 61 (41,2 %) vo veku ≥ 6 až < 12 rokov a 52 (35,1 %) vo veku ≥ 12 až < 18 rokov. Väčšina pacientov boli belosi (51,4 %) a ženy (59,5 %). Pacienti patrili do triedy I podľa funkčnej klasifikácie WHO (25,0 %), do triedy II (56,1 %) alebo do triedy III (18,9 %).

Najčastejšou etiológiou v skúmanej populácii bola idiopatická PAH (48,0 %), po ktorej nasledovala PAH spojená s pooperačnou vrodenou srdcovou chybou (28,4 %), PAH s koincidenčnou vrodenou srdcovou chybou (17,6 %), dedičná PAH (4,1 %) a PAH spojená s ochorením spojivového tkaniva (2,0 %). Medzi koincidenčné CHD patrili len typicky malé koincidenčné chyby, ako sú pre-trikuspidálne, post-trikuspidálne skraty, defekt predsieňového septa, defekt komorového septa, ductus arteriosus patens, pričom žiadna z nich sa nepovažovala za príčinu stupňa PAH.

Priemerná dĺžka liečby v randomizovanej štúdii bola 183,4 týždňa v skupine s macitentanom a 130,6 týždňa v skupine so SoC.

V skupine s macitentanom sa pozorovalo menej udalostí (21 udalostí/73 pacientov, 29 %) pre kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ, ktorým bola progresia ochorenia potvrdená CEC, v porovnaní so skupinou so SoC (24 udalostí/75 pacientov, 32 %), absolútne zníženie rizika o 3 %. Pomer rizika bol 0,828 (95 % IS 0,460; 1,492; 2-stranná stratifikovaná hodnota $p = 0,567$). Numerický trend smerom k prínosu bol spôsobený najmä klinickým zhoršením PAH.

Ďalšie sekundárne analýzy účinnosti

V oboch skupinách bol pozorovaný rovnaký počet udalostí prvej potvrdenej hospitalizácie pre PAH (macitentan 11 oproti SoC 11; upravený HR = 0,912; 95 % IS = [0,393; 2,118]). Z hľadiska času do úmrtia potvrdeného CEC v dôsledku PAH a úmrtia zo všetkých príčin bolo v skupine s macitentanom pozorovaných celkovo 7 úmrtí (z toho 6 v dôsledku PAH podľa CEC) v porovnaní so 6 úmrtiami (z toho 4 v dôsledku PAH podľa CEC) v skupine so SoC.

V skupine s macitentanom bol v 12. týždni v porovnaní so skupinou so SoC zaznamenaný numericky vyšší podiel pacientov s triedou I alebo II podľa funkčnej klasifikácie WHO (88,7 % v skupine s macitentanom oproti 81,7 % v skupine so SoC) a v 24. týždni (90,0 % v skupine s macitentanom oproti 82,5 % v skupine so SoC).

Liečba macitentanom mala tendenciu znížiť percento východiskovej hodnoty NT-proBNP (pmol/l) v 12. týždni v porovnaní so skupinou so SoC (pomer geometrických priemerov: 0,72; 95 % IS: 0,49 až 1,05), ale výsledky neboli štatisticky významné (2-stranná hodnota $p = 0,086$). Nevýznamný trend bol menej výrazný v 24. týždni (pomer geometrických priemerov: 0,97; 95 % IS: 0,66 až 1,43; 2-stranná hodnota $p = 0,884$).

Ďalších 5 japonských pacientov (vo veku ≥ 2 roky až menej ako 18 rokov) bolo liečených macitentanom v štúdii PAH3001. PAH3001 bola multicentrická, otvorená, jednoramenná štúdia fázy 3 s japonskými pediatrickými účastníkmi (vo veku ≥ 3 mesiace až < 15 rokov) s PAH, ktorá sa uskutočnila s cieľom posúdiť farmakokinetiku a účinnosť macitentanu. Medián veku pri zaradení do štúdie bol 9 rokov (rozsah 2 až 13 rokov). Medián násobnej zmeny NT-proBNP oproti východiskovej hodnote bol 1,81 (rozsah 0,53 až 3,47) v 12. týždni a 1,26 (rozsah 0,52 až 1,90) v 24. týždni. Priemerné zníženie PVRI (index pľúcnej vaskulárnej rezistencie) oproti východiskovej hodnote v 24. týždni bolo 0,21 WU m^2 (Woodove jednotky na meter štvorcový) (rozsah: zníženie o 5 až zvýšenie o 2,84).

Výsledky účinnosti u pacientov vo veku ≥ 2 roky až menej ako 18 rokov boli podobné ako u dospelých pacientov.

Pediatrická populácia (vo veku ≥ 1 mesiac až menej ako 2 roky)

Ďalších 11 pacientov vo veku ≥ 1 mesiac až menej ako 2 roky bolo zaradených na liečbu macitentanom bez randomizácie, 9 pacientov z otvorenej skupiny štúdie TOMORROW a 2 japonskí pacienti zo štúdie PAH3001.

Na začiatku štúdie TOMORROW bolo 6 pacientov na liečbe PDE5i. Pri zaradení do štúdie sa vekový rozsah pacientov pohyboval od 1,2 roka do 1,9 roka. Pacienti patrili buď do triedy II podľa funkčnej klasifikácie WHO (4), alebo do triedy I (5). Najčastejšou etiológiou bola PAH spojená s vrodenou srdcovou chybou (5 pacientov), po ktorej nasledovala idiopatická PAH (4 pacienti). Počiatočne podávaná denná dávka bola 2,5 mg macitentanu, kým pacienti nedosiahli vek 2 roky. Po mediáne sledovania 37,3 týždňa sa u žiadneho z pacientov nevyskytla udalosť progresie ochorenia potvrdená CEC, hospitalizácia potvrdená CEC pre PAH, úmrtie potvrdené CEC v dôsledku PAH alebo úmrtie zo všetkých príčin. Hladina NT-proBNP sa znížila o 42,9 % ($N = 6$) v 12. týždni, o 53,2 % ($N = 5$) v 24. týždni a o 26,1 % ($N = 6$) v 36. týždni.

Na začiatku štúdie bol 1 japonský pacient zo štúdie PAH3001 liečený PDE5i. Oba japonskí pacienti boli muži a ich vek pri zaradení do štúdie bol 21 mesiacov a 22 mesiacov. Hlavnou etiológiou u oboch pacientov bola pooperačná PAH. Úvodná podávaná denná dávka bola 2,5 mg macitentanu, pokým pacient nedosiahol vek 2 roky. V 24. týždni bolo pozorované zníženie východiskových hladín NT-proBNP o -3,894 pmol/l a -16,402 pmol/l. U 1 pacienta bolo zníženie PVRI oproti východiskovej hodnote v 24. týždni 2,64 WU m². U druhého pacienta bolo zníženie PVRI oproti východiskovej hodnote stanovené v 39. týždni a bolo 5,39 WU m². Oba pacienti zostali podľa panamskej funkčnej klasifikácie stabilní do 52. týždňa, pričom si udržali východiskovú funkčnú klasifikáciu ochorenia triedy II resp. I.

V tejto vekovej skupine nebola stanovená zhoda expozície s dospelými pacientmi (pozri časti 4.2 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika macitentanu a jeho aktívneho metabolitu bola dokumentovaná predovšetkým u zdravých dospelých osôb. Expozícia macitentanu u pacientov s PAH bola približne 1,2-krát väčšia ako u zdravých osôb. Expozícia pacientov aktívnemu metabolitu, ktorý je približne 5-krát menej účinný ako macitentan, bola približne 1,3-krát vyššia ako u zdravých osôb. Farmakokinetika macitentanu u pacientov s PAH nebola ovplyvnená závažnosťou choroby.

Farmakokinetika macitentanu je po opakovanom podávaní závislá na dávke do 30 mg vrátane.

Absorpcia

Maximálne plazmatické koncentrácie macitentanu sa dosiahnu asi za 8 – 9 hodín po podaní filmom obalených tabliet a dispergovateľných tabliet. Potom plazmatické hladiny macitentanu a jeho aktívneho metabolitu pomaly klesajú so zdanlivým polčasom eliminácie 16 respektíve 48 hodín.

U zdravých osôb sa expozícia macitentanu a jeho aktívnemu metabolitu nemení za prítomnosti jedla, a preto možno macitentan užívať s jedlom aj bez jedla.

Distribúcia

Macitentan a jeho aktívny metabolit aprocitentan majú vysokú väzbu na plazmatické bielkoviny (> 99 %), prevažne na albumíny a v menšom rozsahu na alfa 1 kyslý glykoproteín. Macitentan a jeho aktívny metabolit aprocitentan sa dobre distribuujú do tkanív ako ukazuje zdanlivý distribučný objem (V_{ss}/F) macitentanu približne 50 litrov a 40 litrov u aprocitentanu.

Biotransformácia

Macitentan má štyri primárne metabolické cesty. Oxidatívnu depropyláciu sulfamidov, ktorá vedie k farmakologicky aktívnym metabolitom aprocitentanom. Táto reakcia je závislá na systéme cytochrómu P450, najmä CYP3A4 (približne 99 %) s minimálnym podielom CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19. Aktívny metabolit cirkuluje v ľudskej plazme a môže prispievať k farmakologickému účinku. Ďalšie metabolické cesty vedú k farmakologicky inaktívnym metabolitom. V týchto cestách hrá hlavnú úlohu CYP2C9 s malými príspevkami CYP2C8, CYP2C19 a CYP3A4.

Eliminácia

Macitentan sa vylučuje len po intenzívnom metabolizme. Dominantná cesta eliminácie je močom, ktorým sa vylúči približne 50 % dávky.

Porovnanie liekových foriem filmom obalené tablety a dispergovateľné tablety

Bioekvivalencia macitentanu 10 mg bola stanovená medzi filmom obalenou tabletou a 4 x 2,5 mg dispergovateľnými tabletami v štúdiu s 28 zdravými osobami.

Osobitné skupiny pacientov

Vek, pohlavie a etnická skupina nemajú klinicky významný účinok na farmakokinetiku macitentanu a jeho aktívneho metabolitu.

Porucha funkcie obličiek

U dospelých pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek stúpila expozícia macitentanu a jeho aktívneho metabolitu na 1,3- resp. 1,6-násobok. Tento nárast sa nepovažuje za klinicky významný (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

U dospelých osôb s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene klesla hladina macitentanu o 21 %, 34 % a 6 % a hladina aktívneho metabolitu o 20 %, 25 % a 25 %, v tomto poradí. Tento pokles sa nepovažuje za klinicky významný (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pediatrická populácia (vo veku $\geq$ 1 mesiac až menej ako 18 rokov)

Farmakokinetika macitentanu a jeho aktívneho metabolitu apocitentanu bola charakterizovaná u 52 pediatrických pacientov, ktorí mali $\geq$ 2 roky, a u 11 pacientov, ktorí mali $\geq$ 1 mesiac až menej ako 2 roky. To zahŕňa 5 a 2 japonských pacientov v príslušných vekových kategóriách zo štúdie PAH3001.

Dávkovacie režimy macitentanu založené na hmotnosti viedli k pozorovaným/simulovaným expozíciám u pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov do menej ako 18 rokov, ktoré boli porovnateľné s expozíciami pozorovanými u dospelých pacientov s PAH a u zdravých osôb, ktorí dostávali 10 mg jedenkrát denne.

Expozície macitentanu porovnateľné s expozíciami dospelých pacientov s PAH, ktorí dostávali 10 mg jedenkrát denne, neboli vo vekovej skupine $\geq$ 1 mesiac až menej ako 2 roky dosiahnuté (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U psov znižoval macitentan tlak krvi pri expozícii podobnej ľudskej terapeutickej dávke. Zhrubnutie intimy koronárnych artérií bolo pozorované pri 17-násobku expozície u ľudí po 4 – 39 týždňoch liečby. S ohľadom na špecifickú druhovú senzitivitu a bezpečnostnú rezervu sa tento záver nepovažuje za významný pre ľudí.

U myší, potkanov a psov bola po liečbe macitentanom pozorovaná zvýšená hmotnosť pečene a hepatocelulárna hypertrofia. Tieto zmeny boli väčšinou reverzibilné a nepovažovali sa za nežiaducu adaptáciu pečene na zvýšené metabolické nároky.

V štúdií karcinogenity u myší macitentan indukoval vo všetkých dávkach minimálnu až miernu hyperpláziu mukózy a zápalovú infiltráciu submukózy nosovej dutiny. Počas 3-mesačnej štúdie toxicity na potkanoch a psoch neboli zaznamenané žiadne nálezy v nosovej dutine.

V štandardnej sérii *in vitro* a *in vivo* testov nebol macitentan genotoxický. Macitentan nebol fototoxický v *in vivo* podmienkach po jednorazovej dávke pri expozíciách až do 24-násobku ľudskej expozície. Dvojročné štúdie karcinogenity na potkanoch a myšiach neodhalili karcinogénny potenciál pri expozícii 18- a 116-násobne vyššej oproti expozícii u ľudí, v uvedenom poradí.

V štúdiách dlhodobej toxicity bola na samcoch potkanov a psov pozorovaná testikulárna tubulárna dilatácia s bezpečnostnou rezervou 11,6 respektíve 5,8. Tubulárna dilatácia bola úplne reverzibilná. Po dvoch rokoch liečby bola u potkanov pri 4-násobku expozície u ľudí pozorovaná testikulárna tubulárna atrofia. Hypospermatogenéza bola pozorovaná v dlhodobých štúdiách karcinogenity

na potkanoch a v štúdiách toxicity pri opakovanom podaní psom, pri expozícii s mierou bezpečnosti 9,7 na potkanoch a 23 na psoch. Miera bezpečnosti pre fertilitu pre samcov potkanov bola 18 a pre samice potkanov 44. Nezaznamenali sa žiadne testikulárne nálezy u myši pri liečbe do 2 rokov.

Macitentan bol teratogénny u králikov a potkanov vo všetkých testovaných dávkach. U oboch druhov boli zaznamenané kardiovaskulárne abnormality a abnormality fúzie mandibulárneho oblúka.

Podávanie macitentanu samiciam potkanov v období od neskorej gravidity až do obdobia laktácie pri expozícii matky 5-násobne vyššej oproti expozícii u ľudí spôsobilo znížené prežívanie mláďat a poškodenie reprodukčnej schopnosti potomkov, ktorí boli vystavení macitentanu počas neskorého intrauterinného obdobia a prostredníctvom mlieka počas sania.

Liečba juvenilných mláďat potkanov od postnatálneho 4. dňa do 114. dňa spôsobila zníženie prírastku celkovej hmotnosti vedúcemu k sekundárnym účinkom na vývoj (mierne oneskorenie zostupu semenníkov, reverzibilné skrátenie dĺžky dlhých kostí, predĺženie estrogénového cyklu). Pri expozícii 7-násobne vyššej oproti expozícii u ľudí sa pozoroval: mierny nárast pre- a post-implantačných strát, pokles priemerného počtu mláďat, zníženie hmotnosti semenníkov a nadsemenníkov. Pri 3,8-násobku expozície u ľudí bola pozorovaná testikulárna tubulárna atrofia a minimálne účinky na reprodukčné schopnosti a morfológiu spermií.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Laktóza, monohydrát
Mikrokryštalická celulóza (E460i)
Karboxymetylškrob A, sodná soľ
Povidón
Stearát horečnatý (E470b)
Polysorbát 80 (E433)

Filmotvorný obal

Polyvinylalkohol (E1203)
Oxid titaničitý (E171)
Mastenec (E553b)
Sójový lecitín (E322)
Xantánová guma (E415)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biele, nepriehľadné PVC/PE/PVDC/hliníkové blistre v papierových škatuliach s obsahom 15 alebo 30 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. decembra 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. augusta 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Opsumit 2,5 mg dispergovateľné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá dispergovateľná tableta obsahuje 2,5 mg macitentanu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá dispergovateľná tableta obsahuje približne 25 mg izomaltu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Dispergovateľná tableta.

Okrúhla (9 mm) biela až takmer biela dispergovateľná tableta s vyrazeným označením „2.5“ na jednej strane a s označením „Mn“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Opsumit, ako monoterapia alebo v kombinácii, je indikovaný na dlhodobú liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) pediatrickým pacientom vo veku 2 roky až menej ako 18 rokov s triedou II až III podľa funkčnej klasifikácie WHO (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a monitorovať iba lekár so skúsenosťami s liečbou PAH.

Dávkovanie

Pediatrická populácia (vo veku ≥ 2 roky až menej ako 18 rokov)

Odporúčaná denná dávka Opsumitu je založená na telesnej hmotnosti (tabuľka 1). Opsumit sa má užívať každý deň približne v rovnakom čase.

Tabuľka 1: Dávkovací režim založený na telesnej hmotnosti

Telesná hmotnosť (kg)	Denná dávka	Odporúčany počet tabliet, ktoré sa majú dispergovať
≥ 10 a < 20	5 mg	$2 \times 2,5$ mg
≥ 20 a < 40	7,5 mg	$3 \times 2,5$ mg
≥ 40	10 mg	$4 \times 2,5$ mg*

* Opsumit je k dispozícii aj ako 10 mg filmom obalená tableta. Opsumit podávaný vo forme jednej 10 mg filmom obalenej tablety je bioekvivalentný štyrom 2,5 mg dispergovateľným tabletám. Preto sa jedna filmom obalená tableta môže použiť ako priama náhrada u pediatrických pacientov, ktorí vážia najmenej 40 kg a sú vo veku 2 roky a viac (pozri časť 5.2). Pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku Opsumit filmom obalené tablety.

Ak pacient vynechá dávku Opsumitu, podajte ju čo najskôr a potom ďalšiu dávku v pravidelne plánovanom čase. Pacient nemá užívať dve dávky naraz, ak jednu dávku vynechal.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

U pacientov starších ako 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Na základe farmakokinetických údajov nie je potrebná úprava dávky u pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2). Avšak nie sú klinické skúsenosti s užívaním macitentanu u pacientov s PAH so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene. Opsumit nesmú začať užívať pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene alebo s klinicky signifikantne zvýšenou hladinou pečenej aminotransferáz (vyššia ako 3-násobok hornej hranice normy ($> 3 \times \text{HHN}$)) (pozri časti 4.3 a 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Na základe farmakokinetických údajov u pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Nie sú klinické skúsenosti s používaním macitentanu u pacientov s PAH a so závažnou poruchou funkcie obličiek. Užívanie Opsumitu u dialyzovaných pacientov sa neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Dávkovanie a účinnosť macitentanu u detí mladších ako 2 roky neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale nie je možné vydať žiadne odporúčanie na dávkovanie.

Spôsob podávania

Opsumit sa má užívať perorálne jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla.

Dispergovateľná tableta (tablety) Opsumitu sa musí dispergovať v tekutinách izbovej teploty a má sa užívať len ako perorálna suspenzia. Perorálna suspenzia sa musí pripraviť a podať buď s použitím lyžice, alebo malého pohára. Treba dbať na to, aby sa užila celá dávka lieku. Ak sa liek nepodá ihneď, má sa zlikvidovať a má sa pripraviť nová dávka lieku. Ruky sa musia pred prípravou lieku a po nej dôkladne umyť a osušiť (pozri časť 6.6).

Podávanie lyžicou

Predpísaná denná dávka dispergovateľnej tablety (dispergovateľných tabliet) sa má pridať do pitnej vody izbovej teploty v lyžici, aby vznikla biela zakalená tekutina. Tekutinu možno jemne miešať 1 až 3 minúty pomocou hrotu noža, aby sa urýchlilo rozpúšťanie. Buď liek podajte pacientovi ihneď, alebo ho ďalej zmiešajte s malou porciou jablkového pretlaku alebo jogurtu, aby ste uľahčili podávanie. Na lyžicu sa má pridať potom ešte trochu vody alebo jablkového pretlaku či jogurtu a zmes sa má podať pacientovi, aby sa zabezpečilo, že sa užila celá dávka lieku.

Alternatívne sa namiesto pitnej vody môže perorálna suspenzia pripraviť v pomarančovom džúze, jablkovej šťave alebo odtučnenom mlieku.

Podávanie v pohári

Predpísaná denná dávka dispergovateľných tabliet sa má vložiť do malého pohára s malým objemom (maximálne 100 ml) pitnej vody izbovej teploty, aby sa vytvorila biela zakalená tekutina. Tekutina sa môže jemne premiešať lyžičkou 1 až 2 minúty. Liek podajte pacientovi ihneď. Do pohára sa má pridať potom ešte trochu vody a má sa premiešať tou istou lyžicou, aby sa zvyšky lieku znovu rozpustili. Celý obsah pohára sa má podať pacientovi, aby sa zabezpečilo, že sa užil všetok liek.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Gravidita (pozri časť 4.6).

- Ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú spoľahlivé metódy antikoncepcie (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Dojčenie (pozri časť 4.6).
- Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene (s cirhózou alebo bez nej) (pozri časť 4.2).
- Počiatočné hodnoty pečeňových aminotransferáz (aspartátaminotransferázy (AST) a/alebo alanínaminotransferázy (ALT) $> 3 \times \text{HHN}$) (pozri časti 4.2 a 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pomer prínos/riziko macitentanu sa nestanovil u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou triedy I podľa funkčnej klasifikácie WHO.

Funkcia pečene

Zvýšené hladiny pečeňových aminotransferáz (AST, ALT) sa spájali s PAH a s antagonistami endotelínových receptorov (ERA, z angl. endothelin receptor antagonist). Opsumit sa nemá začať podávať u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene alebo so zvýšenými hladinami pečeňových aminotransferáz ($> 3 \times \text{HHN}$) (pozri časti 4.2 a 4.3) a neodporúča sa u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Pred začiatkom liečby Opsumitom sa majú vykonať testy pečeňových enzýmov.

U pacientov sa majú monitorovať prejavy porúch funkcie pečene a odporúča sa mesačne sledovať hladiny ALT a AST. Ak sa zaznamená trvalé, nevysvetliteľné, klinicky významné zvýšenie hladín aminotransferáz alebo je zvýšenie sprevádzané zvýšením hladiny bilirubínu $> 2 \times \text{HHN}$ alebo klinickými príznakmi poruchy pečene (napr. žltacka), liečba Opsumitom sa má prerušiť.

Opätovné začatie liečby Opsumitom možno zvážiť, ak sa hladiny pečeňových enzýmov vrátia k norme u pacientov, u ktorých sa nezaznamenali klinické príznaky poruchy funkcie pečene. Odporúča sa konzultácia hepatológa.

Koncentrácia hemoglobínu

S antagonistami endotelínových receptorov (ERA) vrátane macitentanu sa spája pokles koncentrácie hemoglobínu (pozri časť 4.8). V placebom kontrolovaných klinických štúdiách pokles koncentrácie hemoglobínu súvisiaci s macitentanom nebol progresívny, stabilizoval sa po 4 až 12 týždňoch liečby a ostal stabilný počas dlhodobej liečby. Pri macitentanе a iných ERA boli zaznamenané prípady anémie, ktoré si vyžadovali transfúziu krvných buniek. Začatie liečby Opsumitom sa neodporúča u pacientov so závažnou anémiou. Odporúča sa merať hladiny hemoglobínu pred začiatkom liečby a počas liečby opakovať vyšetrenia v klinicky indikovaných intervaloch.

Pľúcna venookluzívna choroba

Boli hlásené prípady pľúcneho edému u vazodilatancií (najmä prostacyklínov), ak sa používali u pacientov s pľúcnou venookluzívnou chorobou. Preto, ak sa pri liečbe pacientov s PAH macitentanom vyskytne pľúcny edém, má sa zvážiť možnosť pľúcnej venookluzívnej choroby.

Používanie u žien vo fertilnom veku

Liečbu Opsumitom u žien vo fertilnom veku možno začať len v prípade, ak bolo potvrdené, že žena nie je tehotná, boli jej poskytnuté potrebné informácie o antikoncepcii a používa spoľahlivý spôsob antikoncepcie (pozri časti 4.3 a 4.6). Ženy nesmú otehotnieť 1 mesiac po ukončení liečby Opsumitom. Na skoré zistenie gravidity sa počas liečby Opsumitom odporúčajú mesačné testy gravidity.

Súbežné užívanie silných induktorov CYP3A4

Za prítomnosti silných induktorov CYP3A4 sa môže vyskytnúť znížená účinnosť macitentanu. Treba sa vyhnúť kombinácii macitentanu so silnými induktormi enzýmu CYP3A4 (napr. rifampicín, ľubovník bodkovaný, karbamazepín a fenytoín) (pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie silných inhibítorov CYP3A4

Pozornosť sa má venovať, keď sa macitentan podáva súbežne so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, klaritromycín, telitromycín, nefazodón, ritonavir a sakvinavir) (pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie so stredne silnými duálnymi alebo kombinovanými inhibítormi CYP3A4 a CYP2C9

Pri súbežnom podávaní macitentanu so stredne silnými duálnymi inhibítormi CYP3A4 a CYP2C9 (napr. flukonazol a amiodarón) je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.5).

Opatrnosť je potrebná aj pri súbežnom podávaní macitentanu so stredne silným inhibítorom CYP3A4 (napr. ciprofloxacín, cyklosporín, diltiazem, erytromycín, verapamil) a stredne silným inhibítorom CYP2C9 (napr. mikonazol, piperín) (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie obličiek

Počas liečby macitentanom môžu mať pacienti s poruchou funkcie obličiek vyššie riziko hypotenzie a anémie. Preto sa má zvážiť monitorovanie tlaku krvi a hemoglobínu. Nie sú žiadne klinické skúsenosti s používaním macitentanu u pacientov s PAH so závažnou poruchou funkcie obličiek. Opatrnosť sa odporúča pri tejto skupine pacientov. Nie sú žiadne skúsenosti s používaním macitentanu u dialyzovaných pacientov, preto sa Opsumit v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pomocné látky so známymi účinkami

Opsumit dispergovateľné tablety obsahujú izomalt. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami fruktózovej intolerancie nesmú užívať tento liek.

Ďalšie pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

In vitro štúdie

Cytochróm P450 CYP3A4 je hlavným enzýmom, ktorý sa podieľa na metabolizme macitentanu a na tvorbe jeho aktívneho metabolitu aprocitentanu, s malým podielom enzýmov CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19 (pozri časť 5.2). Macitentan a jeho aktívny metabolit nemajú klinicky významný efekt na inhibičnú a indukčnú aktivitu cytochrómu P450.

Macitentan a jeho aktívny metabolit nie sú v klinicky významnej koncentrácii inhibítormi pečenejších alebo obličkových transportérov spätného vychytávania vrátane organických aniónových transportných polypeptidov (OATP1B1 a OATP1B3). Macitentan a jeho aktívny metabolit nie sú významnými substrátmi OATP1B1 a OATP1B3, avšak pasívnou difúziou prestupujú do pečene.

Macitentan a jeho aktívny metabolit nie sú v klinicky významných koncentráciách inhibítormi pečenejších a obličkových efluxných púmp vrátane multirezistentných proteínov (P-gp, MDR-1) a transportérov extrúzie viacerých liekov a toxínov (MATE1 a MATE2-K). Macitentan nie je substrátom P-gp/MDR-1.

V klinicky významných koncentráciách macitentan a jeho aktívny metabolit neinteragujú s proteínmi aktívnymi v transporte pečenevo žľových solí, napr. exportná pumpa pečenevých solí (BSEP) a sodíkovo závislý taurocholát kotransportný polypeptid (NTCP).

In vivo štúdie

Silné induktory CYP3A4

Súbežná liečba rifampicínom 600 mg denne, silným induktorom CYP3A4, znížila rovnovážnu expozíciu macitentanu o 79 %, ale neovplyvnila expozíciu aktívnemu metabolitu. Treba zvážiť zníženú účinnosť macitentanu za prítomnosti silného induktora CYP3A4 ako je rifampicín. Je potrebné sa vyhnúť kombinácii macitentanu so silnými induktormi CYP3A4 (pozri časť 4.4).

Ketokonazol

V prítomnosti silného inhibítora CYP3A4 ketokonazolu 400 mg jedenkrát denne stúpila expozícia macitentanu na približne 2-násobok. Predpokladaný nárast bol približne 3-násobný v prítomnosti ketokonazolu 200 mg dvakrát denne pri použití fyziologického farmakokinetického modelovania (PBPK). Treba zohľadniť nepresnosti takéhoto modelovania. Expozícia aktívnemu metabolitu macitentanu klesla o približne 26 %. Treba postupovať opatrne, keď sa macitentan podáva súbežne so silnými inhibítormi CYP3A4 (pozri časť 4.4).

Flukonazol

V prítomnosti flukonazolu 400 mg denne, čo je stredne silný duálny inhibítor CYP3A4 a CYP2C9, sa môže na základe PBPK modelovania expozícia macitentanu zvýšiť približne 3,8-násobne. V expozícii aktívnemu metabolitu macitentanu sa však nezaznamenala žiadna klinicky významná zmena. Je potrebné zvážiť neistoty takéhoto modelovania. Pri súbežnom podávaní macitentanu so stredne silnými duálnymi inhibítormi CYP3A4 a CYP2C9 (napr. flukonazol a amiodarón) je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Opatrnosť je potrebná aj pri súbežnom podávaní macitentanu so stredne silným inhibítorom CYP3A4 (napr. ciprofloxacín, cyklosporín, diltiazem, erytromycín, verapamil) a stredne silným inhibítorom CYP2C9 (napr. mikonazol, piperín) (pozri časť 4.4).

Warfarín

Macitentan podávaný v opakovaných dávkach po 10 mg jedenkrát denne nemal žiadny vplyv na expozíciu S-warfarínu (CYP2C9 substrát) alebo R-warfarínu (CYP3A4 substrát) po jednorazovom podaní 25 mg warfarínu. Farmakodynamický účinok warfarínu na medzinárodný normalizovaný pomer (International Normalised Ratio, INR) nebol macitentanom ovplyvnený. Farmakokinetika macitentanu a jeho aktívneho metabolitu nebola warfarínom ovplyvnená.

Sildenafil

V rovnovážnej koncentrácii sa expozícia sildenafilu 20 mg trikrát denne zvýšila o 15 % počas súbežného podávania macitentanu v dávke 10 mg jedenkrát denne. Sildenafil, substrát CYP3A4, neovplyvnil farmakokinetiku macitentanu, kým bolo zaznamenané 15 % zníženie expozície aktívnemu metabolitu macitentanu. Tieto zmeny sa nepovažujú za klinicky významné. V placebom kontrolovanej klinickej štúdii u dospelých pacientov s PAH sa preukázala účinnosť a bezpečnosť macitentanu v kombinácii so sildenafilom.

Cyklosporín A

Súbežná liečba s cyklosporínom A 100 mg dvakrát denne v kombinácii s inhibítorom CYP3A4 a OATP neovplyvnila v klinicky významnom rozsahu rovnovážnu expozíciu macitentanu a jeho aktívnemu metabolitu.

Hormonálna antikoncepcia

Macitentan v dávke 10 mg jedenkrát denne nemal vplyv na farmakokinetiku perorálnej antikoncepcie (noretisterón 1 mg a etinylestradiol 35 µg).

Substráty proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP)

Macitentan 10 mg jedenkrát denne nemal vplyv na farmakokinetiku substrátov BCRP (riociguat 1 mg; rosuvasatín 10 mg).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Použitie u žien vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Liečba Opsumitom u žien vo fertilnom veku sa má začať, len ak bolo potvrdené, že žena nie je tehotná, bolo jej poskytnuté vhodné poradenstvo o antikoncepcii a používa spoľahlivú antikoncepciu (pozri časti 4.3 a 4.4). Ženy nesmú otehotnieť 1 mesiac po ukončení liečby Opsumitom. Počas liečby Opsumitom sa odporúča vykonávať tehotenské testy v mesačných intervaloch, aby sa zabezpečilo skoré zistenie tehotenstva.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o používaní macitentanu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí je stále neznáme. Opsumit je kontraindikovaný počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú spoľahlivú antikoncepciu (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa macitentan vylučuje do ľudského mlieka. U potkanov sa macitentan a jeho metabolity vylučujú do mlieka počas laktácie (pozri časť 5.3). Riziko pre dojčené dieťa nie je možné vylúčiť. Opsumit je kontraindikovaný počas laktácie (pozri časť 4.3).

Fertilita mužov

Po liečbe macitentanom sa pozoroval rozvoj testikulárnej tubulárnej atrofie u samcov zvierat (pozri časť 5.3). U pacientov užívajúcich ERA sa pozorovalo zníženie počtu spermií. Macitentan, podobne ako iné ERA, môže mať u mužov nepriaznivý vplyv na spermatogézu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Macitentan má malý vplyv na schopnosť jazdiť na bicykli, viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Neboli vykonané žiadne štúdie účinkov na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Môžu sa však vyskytnúť nežiaduce účinky (napr. bolesť hlavy, hypotenzia), čo môže mať vplyv na schopnosť jazdiť na bicykli, viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v štúdii SERAPHIN boli nazofaryngitída (14 %), bolesť hlavy (13,6 %) a anémia (13,2 %, pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Bezpečnosť macitentanu bola hodnotená v dlhodobej placebom kontrolovanej štúdii so 742 dospelými a dospievajúcimi pacientmi so symptomatickou PAH (štúdia SERAPHIN). Priemerná dĺžka liečby bola 103,9 týždňa v skupine s dávkou 10 mg macitentanu a 85,3 týždňa v placebovej skupine.

Nežiaduce reakcie súvisiace s macitentanom získané z tejto klinickej štúdie sú uvedené v tabuľke nižšie. Uvádzajú sa aj nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh.

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Nazofaryngitída
	Veľmi časté	Bronchitída
	Časté	Faryngitída
	Časté	Chríпка
	Časté	Infekcia močových ciest
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Anémia, pokles hemoglobínu ⁵
	Časté	Leukopénia ⁶
	Časté	Trombocytopénia ⁷
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Hypersenzitívne reakcie (napr. angioedém, svrbenie a vyrážka) ¹
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
Poruchy ciev	Časté	Hypotenzia ² , sčervenanie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Kongescia nosovej sliznice ¹
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Zvýšenie aminotransferáz ⁴
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Časté	Zvýšené krvácanie z maternice ⁸
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Edém, zadržiavanie tekutín ³

¹ Údaje získané zo súhrnných placebom kontrolovaných štúdií.

⁸ Zahŕňa preferované termíny silné menštruačné krvácanie, abnormálne krvácanie z maternice, intermenštruačné krvácanie, krvácanie z maternice/vagíny, polymenorea a nepravidelná menštruácia. Frekvencia na základe expozície u žien.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

² Hypotenzia súvisela s používaním ERA vrátane macitentanu. V dlhodobej dvojito zaslepenej štúdiu u pacientov s PAH bola hypotenzia hlásená u 7,0 % pacientov liečených 10 mg macitentanu a 4,4 % pacientov s placebom. Toto korešponduje s 3,5 udalosťami/100 pacientorokov v skupine pacientov liečených 10 mg macitentanu v porovnaní s 2,7 udalosťami/100 pacientorokov v skupine s placebom.

³ Edém/zadržiavanie tekutín súviselo s používaním ERA vrátane macitentanu. V dlhodobej dvojito zaslepenej štúdiu SERAPHIN u pacientov s PAH bola incidencia nežiaduceho účinku edém v skupinách pacientov liečených macitentanom 10 mg 21,9 % a v skupine s placebom 20,5 %. V dvojito zaslepenej štúdiu u dospelých pacientov s idiopatickou pľúcnou fibrózou bol výskyt nežiaducich účinkov periférneho edému v skupine pacientov liečených macitentanom 11,8 % a v skupine s placebom 6,8 %. V dvoch dvojito zaslepených klinických štúdiách u dospelých pacientov so systémovou sklerózou s vredovou chorobou prstov bol výskyt nežiaduceho účinku

periférny edém v rozmedzí od 13,4 % do 16,1 % v skupine pacientov liečených macitentanom 10 mg a od 6,2 % do 4,5 % v skupine s placebom.

Laboratórne odchýlky

⁴ Pečeňové aminotransferázy

V dvojito zaslepenej štúdii SERAPHIN u dospelých pacientov s PAH bola incidencia zvýšenia hladín aminotransferáz (ALT/AST) $> 3 \times \text{HHN}$ 3,4 % v skupine s macitentanom 10 mg a 4,5 % v skupine s placebom. Zvýšenie $> 5 \times \text{HHN}$ sa vyskytlo u 2,5 % pacientov na macitentan 10 mg oproti 2 % pacientov v skupine s placebom.

⁵ Hemoglobín

V dvojito zaslepenej štúdii SERAPHIN u dospelých pacientov s PAH bol macitentan 10 mg spájaný s priemerným poklesom hemoglobínu 1 g/dl oproti placebo. Pokles koncentrácie hemoglobínu oproti východiskovým hodnotám na hodnotu pod 10 g/dl bol hlásený u 8,7 % pacientov liečených macitentanom 10 mg a 3,4 % pacientov v skupine s placebom.

⁶ Leukocyty

V dvojito zaslepenej štúdii SERAPHIN u dospelých pacientov s PAH sa macitentan 10 mg spájal s poklesom priemerného počtu leukocytov $0,7 \times 10^9/\text{l}$ oproti východiskovým hodnotám v porovnaní so žiadnou zmenou u pacientov s placebom.

⁷ Trombocyty

V dvojito zaslepenej štúdii SERAPHIN u dospelých pacientov s PAH sa macitentan 10 mg spájal s priemerným poklesom počtu trombocytov $17 \times 10^9/\text{l}$ v porovnaní s priemerným poklesom $11 \times 10^9/\text{l}$ v skupine liečenej placebom.

Dlhodobá bezpečnosť

Zo 742 pacientov, ktorí sa zúčastnili na pívotnej dvojito zaslepenej štúdii SERAPHIN, 550 pacientov vstúpilo do dlhodobej otvorenej (OL, z angl. open label) predĺženej štúdie. (Kohorta v OL zahŕňala 182 pacientov, ktorí pokračovali v užívaní macitentanu 10 mg, a 368 pacientov, ktorí dostávali placebo alebo macitentan 3 mg a prešli na macitentan 10 mg).

Dlhodobé sledovanie týchto 550 pacientov pri mediáne expozície 3,3 roka a maximálnej expozícii 10,9 roka ukázalo bezpečnostný profil, ktorý bol konzistentný s vyššie opísaným profilom počas dvojito zaslepenej fázy štúdie SERAPHIN.

Pediatrická populácia (vo veku ≥ 2 rokov až menej ako 18 rokov)

Bezpečnosť macitentanu bola hodnotená v štúdii fázy 3 TOMORROW u pediatrických pacientov s PAH. Celkovo bolo randomizovaných 72 pacientov vo veku ≥ 2 rokov až menej ako 18 rokov, ktorí dostávali Opsumit. Priemerný vek pri zaradení do štúdie bol 10,5 roka (rozsah 2,1 až 17,9 roka). Medián trvania liečby v randomizovanej štúdii bol 168,4 týždňa (rozsah 12,9 týždňa až 312,4 týždňa) v skupine s Opsumitom.

Celkovo bol bezpečnostný profil v tejto pediatrickej populácii konzistentný s profilom pozorovaným v dospelej populácii. Okrem nežiaducich reakcií uvedených v tabuľke vyššie boli hlásené nasledujúce pediatrické nežiaduce reakcie: infekcia horných dýchacích ciest (31,9 %), rinitída (8,3 %) a gastroenteritída (11,1 %).

Ďalších 5 japonských pacientov (vo veku ≥ 2 roky až menej ako 18 rokov) bolo liečených macitentanom v otvorenej štúdii fázy 3 PAH3001. Medián veku pri zaradení do štúdie bol 9 rokov

(rozsah 2 až 13 rokov). Medián trvania liečby macitentanom v štúdií bol 51,1 týždňa (rozsah 50,1 týždňa až 52,6 týždňa). Celkovo bol bezpečnostný profil v tejto pediatrickej populácii konzistentný s profilom pozorovaným v štúdií TOMORROW.

Pediatrická populácia (vo veku ≥ 1 mesiac až menej ako 2 roky)

Ďalších 11 pacientov vo veku ≥ 1 mesiac až menej ako 2 roky bolo zaradených na liečbu Opsumitom bez randomizácie, 9 pacientov z otvorenej skupiny štúdie TOMORROW a 2 japonskí pacienti zo štúdie PAH3001. Pri zaradení bol vekový rozsah pacientov zo štúdie TOMORROW od 1,2 roka do 1,9 roka a medián trvania liečby bol 37,1 týždňa (rozsah 7,0 až 72,9 týždňa). Vek 2 pacientov zo štúdie PAH3001 bol pri zaradení 21 mesiacov a 22 mesiacov a ich liečba trvala 52,7 týždňa a 51,6 týždňa, v uvedenom poradí.

Celkovo bol bezpečnostný profil v tejto pediatrickej populácii konzistentný s profilom pozorovaným v populácii dospelých a v pediatrickej populácii vo veku ≥ 2 roky až menej ako 18 rokov, avšak na stanovenie spoľahlivého záveru o bezpečnosti v pediatrickej populácii mladšej ako 2 roky je k dispozícii veľmi málo údajov o klinickej bezpečnosti.

Bezpečnosť macitentanu u detí mladších ako 2 roky nebola stanovená (pozri časť 4.2).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Zdravým osobám sa macitentan podával ako jednorazová dávka až do 600 mg. Pozorovali sa nežiaduce účinky ako bolesť hlavy, nevoľnosť a vracanie. V prípade predávkovania musia byť podľa potreby vykonané štandardné podporné opatrenia. Kvôli vysokému stupňu väzby macitentanu na bielkoviny nie je pravdepodobné, že by dialýza bola účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihypertenzíva, antihypertenzíva na pľúcnu artériovú hypertenziu, ATC kód: C02KX04.

Mechanizmus účinku

Endotelín (ET)-1 a jeho receptory (ET_A a ET_B) sprostredkujú viacero účinkov, ako je vazokonstrikcia, fibróza, proliferácia, hypertrofia a zápal. Pri chorobách ako je PAH dochádza k zvýšeniu aktivity lokálneho ET systému a podieľa sa na cievnej hypertrofii a orgánovom poškodení.

Macitentan je perorálne aktívny silný antagonista endotelínových receptorov, aktívny na oboch typoch receptorov ET_A a ET_B a *in vitro* je približne 100-krát selektívnejší na ET_A v porovnaní s ET_B receptormi. Macitentan sa vyznačuje vysokou afinitou a dlhodobou väzbou na ET receptory v ľudských bunkách hladkých svalov pľúcnych artérií. Toto zabráni endotelínom sprostredkovanú aktiváciu systému druhých poslov, ktorá vedie k vazokonstrikcii a proliferácii buniek hladkých svalov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou

Multicentrická, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná paralelná štúdia fázy 3 zameraná na sledovanie príhod (AC-055-302/SERAPHIN) bola vykonaná u 742 pacientov so symptomatickou PAH, ktorí boli randomizovaní do 3 liečebných skupín (placebo [N = 250], 3 mg [N = 250] alebo 10 mg [N = 242] macitentanu jedenkrát denne) s cieľom určiť dlhodobý účinok na morbiditu a mortalitu.

Na začiatku bola väčšina zaradených pacientov (64 %) liečená stabilnou dávkou terapie špecifickej pre PAH, buď perorálnymi inhibítormi fosfodiesterázy (61 %) a/alebo inhalačnými/perorálnymi prostanoidmi (6 %).

Primárnym cieľovým ukazovateľom bol čas do prvého výskytu udalosti morbidita alebo mortality až do konca dvojito zaslepenej liečby, definovaný ako smrť alebo atriálna septostómia, transplantácia pľúc alebo zavedenie intravenózne (i.v.) alebo subkutánnej (s.c.) terapie prostanoidmi alebo iné zhoršenie PAH. Iné zhoršenie PAH bolo definované ako prítomnosť všetkých troch nasledujúcich zložiek: trvalý pokles v 6 minútovom teste chôdze (6MWD) minimálne o 15 % voči východiskovej hodnote, zhoršenie príznakov PAH (zhoršenie funkčnej triedy WHO alebo pravostranné zlyhávanie srdca) a potreba novej liečby PAH. Všetky príhody boli potvrdené nezávislou komisiou posudzovateľov, ktorá nemala informácie o pridelení liečby.

Vitálny stav bol sledovaný u všetkých pacientov až do konca štúdie (end-of-study (EOS)). EOS bol určený ako dosiahnutie vopred definovaného počtu primárnych cieľových ukazovateľov. V období medzi ukončením liečby a ukončením štúdie mohli pacienti užívať 10 mg macitentanu odslepene alebo alternatívnu liečbu PAH. Celkový medián trvania dvojito zaslepenej liečby bol 115 týždňov (maximálne 188 týždňov liečby macitentanom).

Stredná hodnota veku všetkých pacientov bola 46 rokov (rozpätie 12 až 85 rokov vrátane 20 pacientov mladších ako 18 rokov, 706 pacientov vo veku od 18 až 74 rokov a 16 pacientov vo veku 75 rokov a viac) s väčšinou belochovcov (55 %) a belošíek (77 %). Približne 52 % bolo vo WHO funkčnej triede II, 46 % bolo vo WHO funkčnej triede III a 2 % pacientov boli vo WHO funkčnej triede IV.

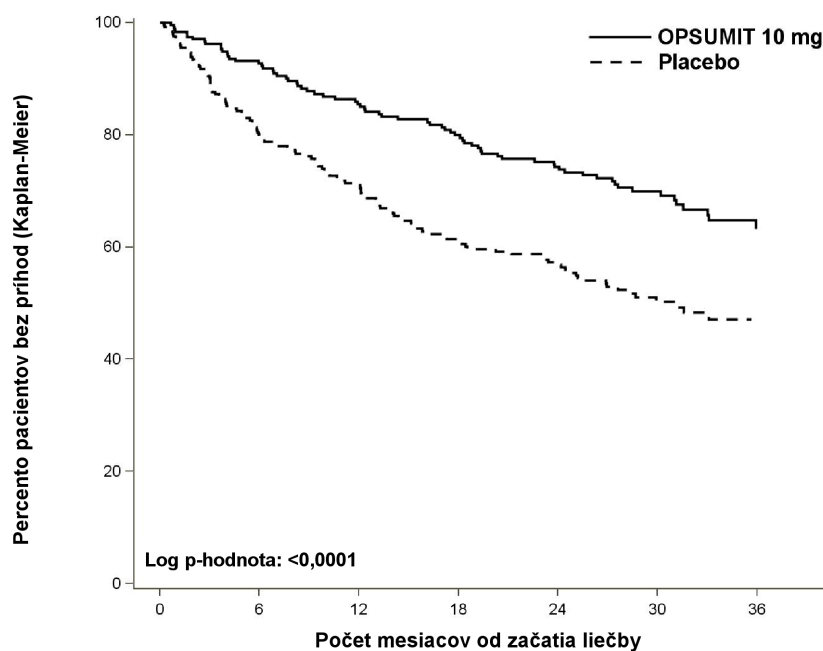
Najčastejšia etiológia u hodnotenej populácie bola idiopatická alebo dedičná PAH (57 %), nasledovala PAH v súvislosti s poruchami spojivového tkaniva (31 %), PAH v súvislosti s korigovanou jednoduchou vrodenou chorobou srdca (8 %) a PAH spojená s inou etiológiou (lieky a toxíny [3 %] a HIV [1 %]).

Cieľové ukazovatele

Liečba macitentanom 10 mg viedla do bodu ukončenia liečby v porovnaní s placebom k 45 % poklesu rizika (miera rizika - hazard ratio [HR] 0,55; 97,5 % interval spoľahlivosti (IS): 0,39 až 0,76; logrank $p < 0,0001$) kombinovaných cieľových ukazovateľov morbidita a mortality [Obrázok 1 a Tabuľka 2]. Liečebný účinok bol stanovený skoro a udržal sa.

Účinnosť macitentanu 10 mg na primárny cieľový ukazovateľ bola konzistentná vo všetkých podskupinách podľa veku, pohlavia, etnickej príslušnosti, geografického pôvodu, etiológie, v monoterapii alebo v kombinovanej terapii s inými liekmi na PAH podľa WHO funkčnej triedy (I/II a III/IV).

Obrázok 1 Kaplan-Meier odhad prvej príhody morbidity/mortality v SERAPHIN



Počet pacientov vystavených riziku

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

Tabuľka 2: Súhrn cieľových udalostí

Cieľové ukazovatele a štatistika	Pacienti s príhodami		Porovnanie liečby: macitentan 10 mg vs placebo			
	Placebo (N = 250)	Macitentan 10 mg (N = 242)	Absolútne zníženie rizika	Relatívne zníženie rizika (97,5 % IS)	HR ^a (97,5 % IS)	Hodnota p logrank testu
Udalosť morbidity-mortalita ^b	53 %	37 %	16 %	45 % (24 %; 61 %)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Úmrtia ^c n (%)	19 (7,6 %)	14 (5,8 %)	2 %	36 % (-42 %; 71 %)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Zhoršenie PAH n (%)	93 (37,2 %)	59 (24,4 %)	13 %	49 % (27 %; 65 %)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
i.v./s.c. iniciácia prostanoиду n (%)	6 (2,4 %)	1 (0,4 %)	2 %			

^ana základe Coxovej regresnej analýzy

^b% pacientov s príhodou do 36 mesiacov = $100 \times (1 - \text{KM odhad})$

^cvšetky príčiny úmrtia až do ukončenia štúdie bez ohľadu na predchádzajúce zhoršovanie

Počet úmrtí zo všetkých príčin do ukončenia štúdie (EOS) v skupine liečenej macitentanom 10 mg bol 35 oproti 44 v skupine s placebom (HR 0,77; 97,5 % IS: 0,46 až 1,28).

Riziko smrti alebo hospitalizácie v súvislosti s PAH sa do ukončenia liečby znížilo o 50 % (HR 0,50; 97,5 % IS: 0,34 až 0,75; logrank p < 0,0001) (EOT) u pacientov liečených macitentanom 10 mg (50 udalostí) v porovnaní s placebom (84 udalostí). Po 36 mesiacoch bolo hospitalizovaných

v súvislosti s PAH alebo zomrelo z dôvodu súvisiaceho s PAH 44,6 % pacientov v skupine s placebom a 29,4 % pacientov v skupine s macitentanom 10 mg (zníženie absolútneho rizika 15,2 %).

Symptomatické cieľové ukazovatele

Námahová kapacita bola hodnotená ako sekundárny cieľový ukazovateľ. Liečba macitentanom 10 mg vyústila v 6. mesiaci do placebom korigovaného nárastu strednej hodnoty v 6 minútovom teste chôdze (6MWD) o 22 metrov (97,5 % IS: 3 až 41; $p = 0,0078$). Vyhodnotenie 6 minútového testu chôdze podľa funkčnej triedy viedlo v 6. mesiaci k zvýšeniu placebom korigovanej strednej hodnoty predĺženia o 37 metrov (97,5 % IS: 5 až 69) voči východiskovým hodnotám u pacientov funkčnej triedy III/IV, respektíve o 12 metrov (97,5 % IS: -8 až 33) u pacientov funkčnej triedy I/II. Predĺženie 6MWD dosiahnuté s macitentanom sa udržalo v priebehu trvania štúdie.

Liečba macitentanom 10 mg viedla v 6. mesiaci k 74 % vyššej pravdepodobnosti zlepšenia WHO funkčnej triedy (risk ratio (RR) 1,74; 97,5 % IS: 1,10 až 2,74; $p = 0,0063$).

Macitentan 10 mg zlepšoval kvalitu života hodnotenú dotazníkom SF-36.

Hemodynamické výsledky

Hemodynamické parametre boli hodnotené v podskupine pacientov (placebo [N = 67], macitentan 10 mg [N = 57]) po 6 mesiacoch liečby. Pacienti liečení macitentanom 10 mg dosiahli oproti placebovej skupine medián zníženia pľúcnej vaskulárnej rezistencie 36,5 % (97,5 % IS: 21,7 až 49,2 %) a zvýšenie srdcového indexu 0,58 l/min/m² (97,5 % IS: 0,28 až 0,93 l/min/m²).

Dlhodobé údaje týkajúce sa PAH

V dlhodobom sledovaní 242 pacientov, ktorí boli liečení macitentanom 10 mg v dvojito zaslepenej (DB, z angl. double-blind) fáze štúdie SERAPHIN, z ktorých 182 pokračovalo v užívaní macitentanu v otvorenej (OL) predĺženej štúdii (SERAPHIN OL) (kohorta DB/OL), boli Kaplanove-Meierove odhady prežívania po 1, 2, 5, 7 a 9 rokoch 95 %, 89 %, 73 %, 63 % a 53 % v uvedenom poradí. Medián času sledovania bol 5,9 roka.

Pediatrická populácia

Účinnosť v pediatrickej populácii sa zakladá najmä na extrapolácii založenej na expozičnom porovnaní s rozsahom účinných dávok pre dospelých vzhľadom na podobnosť ochorenia u detí a dospelých, ako aj na podporných údajoch o účinnosti a bezpečnosti zo štúdie fázy 3 TOMORROW opísaných nižšie.

Uskutočnila sa multicentrická otvorená randomizovaná štúdia fázy 3 s otvoreným predĺžením s jednou skupinou pacientov (TOMORROW) s cieľom posúdiť farmakokinetiku, účinnosť a bezpečnosť macitentanu u pediatrických pacientov so symptomatickou PAH.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola charakteristika farmakokinetiky (pozri časť 5.2).

Kľúčovým sekundárnym kombinovaným cieľovým ukazovateľom bol čas do prvej progresie ochorenia potvrdený výborom pre klinické udalosti (CEC), ku ktorej došlo medzi randomizáciou a návštevou na konci základného obdobia (EOCP), definovanej ako úmrtie (všetky príčiny) alebo atriálna septostómia alebo Pottsova anastomóza alebo registrácia na zozname pacientov po transplantácii pľúc alebo hospitalizácia z dôvodu zhoršenia PAH alebo klinického zhoršenia PAH. Klinické zhoršenie PAH bolo definované ako: potreba alebo začatie novej liečby špecifickej pre PAH alebo intravenózných diuretík alebo nepretržitého používania kyslíka A aspoň 1 z nasledujúcich prípadov: zhoršenie triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO alebo nový výskyt alebo zhoršenie synkopy, alebo nový výskyt alebo zhoršenie aspoň 2 príznakov PAH alebo nový výskyt alebo zhoršenie príznakov pravostranného zlyhávania srdca nereagujúceho na perorálne diuretiká.

Ďalšie sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali čas do prvej hospitalizácie potvrdenej CEC pre PAH, čas do úmrtia potvrdeného CEC v dôsledku PAH v oboch prípadoch medzi randomizáciou a EOCP, čas do úmrtia zo všetkých príčin medzi randomizáciou a EOCP, zmenu triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO a údaje o N-terminálnom prohormóne mozgového natriuretického peptidu (NT-proBNP).

Pediatrická populácia (vo veku ≥ 2 roky až menej ako 18 rokov)

Celkovo 148 pacientov vo veku ≥ 2 roky až < 18 rokov bolo randomizovaných v pomere 1:1, aby dostávali buď macitentan, alebo štandardnú starostlivosť (SoC, z angl. standard of care). SoC zahŕňala nešpecifickú liečbu PAH a/alebo najviac 2 lieky špecifické pre PAH (vrátane iného ERA) s výnimkou macitentanu a i.v./s.c. prostanooidov. Priemerný vek bol 9,8 roka (rozsah 2,1 roka až 17,9 roka), pričom 35 (23,6 %) pacientov bolo vo veku ≥ 2 až < 6 rokov, 61 (41,2 %) vo veku ≥ 6 až < 12 rokov a 52 (35,1 %) vo veku ≥ 12 až < 18 rokov. Väčšina pacientov boli belosi (51,4 %) a ženy (59,5 %). Pacienti patrili do triedy I podľa funkčnej klasifikácie WHO (25,0 %), do triedy II (56,1 %) alebo do triedy III (18,9 %).

Najčastejšou etiológiou v skúmanej populácii bola idiopatická PAH (48,0 %), po ktorej nasledovala PAH spojená s pooperačnou vrodenou srdcovou chybou (28,4 %), PAH s koincidenčnou vrodenou srdcovou chybou (17,6 %), dedičná PAH (4,1 %) a PAH spojená s ochorením spojivového tkaniva (2,0 %). Medzi koincidenčné CHD patrili len typicky malé koincidenčné chyby, ako sú pre-trikuspidálne, post-trikuspidálne skraty, defekt predsieňového septa, defekt komorového septa, ductus arteriosus patens, pričom žiadna z nich sa nepovažovala za príčinu stupňa PAH.

Priemerná dĺžka liečby v randomizovanej štúdii bola 183,4 týždňa v skupine s macitentanom a 130,6 týždňa v skupine so SoC.

V skupine s macitentanom sa pozorovalo menej udalostí (21 udalostí/73 pacientov, 29 %) pre kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ, ktorým bola progresia ochorenia potvrdená CEC, v porovnaní so skupinou so SoC (24 udalostí/75 pacientov, 32 %), absolútne zníženie rizika o 3 %. Pomer rizika bol 0,828 (95 % IS 0,460; 1,492; 2-stranná stratifikovaná hodnota $p = 0,567$). Numerický trend smerom k prínosu bol spôsobený najmä klinickým zhoršením PAH.

Ďalšie sekundárne analýzy účinnosti

V oboch skupinách bol pozorovaný rovnaký počet udalostí prvej potvrdenej hospitalizácie pre PAH (macitentan 11 oproti SoC 11; upravený HR = 0,912; 95 % IS = [0,393; 2,118]). Z hľadiska času do úmrtia potvrdeného CEC v dôsledku PAH a úmrtia zo všetkých príčin bolo v skupine s macitentanom pozorovaných celkovo 7 úmrtí (z toho 6 v dôsledku PAH podľa CEC) v porovnaní so 6 úmrtiami (z toho 4 v dôsledku PAH podľa CEC) v skupine so SoC.

V skupine s macitentanom bol v 12. týždni v porovnaní so skupinou so SoC zaznamenaný numericky vyšší podiel pacientov s triedou I alebo II podľa funkčnej klasifikácie WHO (88,7 % v skupine s macitentanom oproti 81,7 % v skupine so SoC) a v 24. týždni (90,0 % v skupine s macitentanom oproti 82,5 % v skupine so SoC).

Liečba macitentanom mala tendenciu znížiť percento východiskovej hodnoty NT-proBNP (pmol/l) v 12. týždni v porovnaní so skupinou so SoC (pomer geometrických priemerov: 0,72; 95 % IS: 0,49 až 1,05), ale výsledky neboli štatisticky významné (2-stranná hodnota $p 0,086$). Nevýznamný trend bol menej výrazný v 24. týždni (pomer geometrických priemerov: 0,97; 95 % IS: 0,66 až 1,43; 2-stranná hodnota $p 0,884$).

Ďalších 5 japonských pacientov (vo veku ≥ 2 roky až menej ako 18 rokov) bolo liečených macitentanom v štúdii PAH3001. PAH3001 bola multicentrická, otvorená, jednoramenná štúdia fázy 3 s japonskými pediatrickými účastníkmi (vo veku ≥ 3 mesiace až < 15 rokov) s PAH, ktorá sa uskutočnila s cieľom posúdiť farmakokinetiku a účinnosť macitentanu. Medián veku pri zaradení do štúdie bol 9 rokov (rozsah 2 až 13 rokov). Medián násobnej zmeny NT-proBNP oproti východiskovej

hodnote bol 1,81 (rozsah 0,53 až 3,47) v 12. týždni a 1,26 (rozsah 0,52 až 1,90) v 24. týždni. Priemerné zníženie PVRI (index pľúcnej vaskulárnej rezistencie) oproti východiskovej hodnote v 24. týždni bolo 0,21 WU m² (Woodove jednotky na meter štvorcový) (rozsah: zníženie o 5 až zvýšenie o 2,84).

Výsledky účinnosti u pacientov vo veku ≥ 2 roky až menej ako 18 rokov boli podobné ako u dospelých pacientov.

Pediatrická populácia (vo veku ≥ 1 mesiac až menej ako 2 roky)

Ďalších 11 pacientov vo veku ≥ 1 mesiac až menej ako 2 roky bolo zaradených na liečbu macitentanom bez randomizácie, 9 pacientov z otvorenej skupiny štúdie TOMORROW a 2 japonskí pacienti zo štúdie PAH3001.

Na začiatku štúdie TOMORROW bolo 6 pacientov na liečbe PDE5i. Pri zaradení do štúdie sa vekový rozsah pacientov pohyboval od 1,2 roka do 1,9 roka. Pacienti patrili buď do triedy II podľa funkčnej klasifikácie WHO (4), alebo do triedy I (5). Najčastejšou etiológiou bola PAH spojená s vrodenou srdcovou chybou (5 pacientov), po ktorej nasledovala idiopatická PAH (4 pacienti). Počiatočne podávaná denná dávka bola 2,5 mg macitentanu, kým pacienti nedosiahli vek 2 roky. Po mediáne sledovania 37,3 týždňa sa u žiadneho z pacientov nevyskytla udalosť progresie ochorenia potvrdená CEC, hospitalizácia potvrdená CEC pre PAH, úmrtie potvrdené CEC v dôsledku PAH alebo úmrtie zo všetkých príčin. Hladina NT-proBNP sa znížila o 42,9 % (N = 6) v 12. týždni, o 53,2 % (N = 5) v 24. týždni a o 26,1 % (N = 6) v 36. týždni.

Na začiatku štúdie bol 1 japonský pacient zo štúdie PAH3001 liečený PDE5i. Obaja japonskí pacienti boli muži a ich vek pri zaradení do štúdie bol 21 mesiacov a 22 mesiacov. Hlavnou etiológiou u oboch pacientov bola pooperačná PAH. Úvodná podávaná denná dávka bola 2,5 mg macitentanu, pokým pacient nedosiahol vek 2 roky. V 24. týždni bolo pozorované zníženie východiskových hladín NT-proBNP o -3,894 pmol/l a -16,402 pmol/l. U 1 pacienta bolo zníženie PVRI oproti východiskovej hodnote v 24. týždni 2,64 WU m². U druhého pacienta bolo zníženie PVRI oproti východiskovej hodnote stanovené v 39. týždni a bolo 5,39 WU m². Obaja pacienti zostali podľa panamskej funkčnej klasifikácie stabilní do 52. týždňa, pričom si udržali východiskovú funkčnú klasifikáciu ochorenia triedy II resp. I.

V tejto vekovej skupine nebola stanovená zhoda expozície s dospelými pacientmi (pozri časti 4.2 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika macitentanu a jeho aktívneho metabolitu bola dokumentovaná predovšetkým u zdravých dospelých osôb. Expozícia macitentanu u dospelých pacientov s PAH bola približne 1,2-krát väčšia ako u zdravých osôb. Expozícia pacientov aktívnemu metabolitu, ktorý je približne 5-krát menej účinný ako macitentan, bola približne 1,3-krát vyššia ako u zdravých osôb. Farmakokinetika macitentanu u pacientov s PAH nebola ovplyvnená závažnosťou choroby.

Farmakokinetika macitentanu je po opakovanom podávaní závislá na dávke do 30 mg vrátane.

Absorpcia

Maximálne plazmatické koncentrácie macitentanu sa dosiahnu asi za 8 – 9 hodín po podaní filmom obalených tabliet a dispergovateľných tabliet. Potom plazmatické hladiny macitentanu a jeho aktívneho metabolitu pomaly klesajú so zdanlivým polčasom eliminácie 16 respektíve 48 hodín.

U zdravých dospelých osôb sa expozícia macitentanu a jeho aktívnemu metabolitu nemení za prítomnosti jedla, a preto možno macitentan užívať s jedlom aj bez jedla.

Distribúcia

Macitentan a jeho aktívny metabolit aprocitentan majú vysokú väzbu na plazmatické bielkoviny (> 99 %), prevažne na albumíny a v menšom rozsahu na alfa 1 kyslý glykoproteín. Macitentan a jeho aktívny metabolit aprocitentan sa dobre distribuujú do tkanív ako ukazuje zdanlivý distribučný objem (V_{ss}/F) macitentanu približne 50 litrov a 40 litrov u aprocitentanu.

Biotransformácia

Macitentan má štyri primárne metabolické cesty. Oxidatívnu depropyláciu sulfamidov, ktorá vedie k farmakologicky aktívnym metabolitom aprocitentanom. Táto reakcia je závislá na systéme cytochrómu P450, najmä CYP3A4 (približne 99 %) s minimálnym podielom CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19. Aktívny metabolit cirkuluje v ľudskej plazme a môže prispievať k farmakologickému účinku. Ďalšie metabolické cesty vedú k farmakologicky inaktívnym metabolitom. V týchto cestách hrá hlavnú úlohu CYP2C9 s malými príspevkami CYP2C8, CYP2C19 a CYP3A4.

Eliminácia

Macitentan sa vylučuje len po intenzívnom metabolizme. Dominantná cesta eliminácie je močom, ktorým sa vylúči približne 50 % dávky.

Porovnanie liekových foriem filmom obalené tablety a dispergovateľné tablety

Bioekvivalencia macitentanu 10 mg bola stanovená medzi filmom obalenou tabletou a 4 x 2,5 mg dispergovateľnými tabletami v štúdiu s 28 zdravými osobami.

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie a etnická skupina nemajú klinicky významný účinok na farmakokinetiku macitentanu a jeho aktívneho metabolitu.

Porucha funkcie obličiek

U dospelých pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek stúpila expozícia macitentanu a jeho aktívnemu metabolitu na 1,3- resp. 1,6-násobok. Tento nárast sa nepovažuje za klinicky významný (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

U dospelých osôb s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene klesla hladina macitentanu o 21 %, 34 % a 6 % a hladina aktívneho metabolitu o 20 %, 25 % a 25 %, v tomto poradí. Tento pokles sa nepovažuje za klinicky významný (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pediatrická populácia (vo veku ≥ 1 mesiac až menej ako 18 rokov)

Farmakokinetika macitentanu a jeho aktívneho metabolitu aprocitentanu bola charakterizovaná u 52 pediatrických pacientov, ktorí mali ≥ 2 roky, a u 11 pacientov, ktorí mali ≥ 1 mesiac až menej ako 2 roky. To zahŕňa 5 a 2 japonských pacientov v príslušných vekových kategóriách zo štúdie PAH3001.

Dávkovacie režimy macitentanu založené na hmotnosti viedli k pozorovaným/simulovaným expozíciám u pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov do menej ako 18 rokov, ktoré boli porovnateľné s expozíciami pozorovanými u dospelých pacientov s PAH a u zdravých osôb, ktorí dostávali 10 mg jedenkrát denne.

Expozície macitentanu porovnateľné s expozíciami dospelých pacientov s PAH, ktorí dostávali 10 mg jedenkrát denne, neboli vo vekovej skupine ≥ 1 mesiac až menej ako 2 roky dosiahnuté (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U psov znižoval macitentan tlak krvi pri expozícii podobnej ľudskej terapeutickej dávke. Zhrubnutie intimy koronárnych artérií bolo pozorované pri 17-násobku expozície u ľudí po 4 – 39 týždňoch liečby. S ohľadom na špecifickú druhovú senzitivitu a bezpečnostnú rezervu sa tento záver nepovažuje za významný pre ľudí.

U myší, potkanov a psov bola po liečbe macitentanom pozorovaná zvýšená hmotnosť pečene a hepatocelulárna hypertrofia. Tieto zmeny boli väčšinou reverzibilné a nepovažovali sa za nežiaducu adaptáciu pečene na zvýšené metabolické nároky.

V štúdií karcinogenity u myší macitentan indukoval vo všetkých dávkach minimálnu až miernu hyperpláziu mukózy a zápalovú infiltráciu submukózy nosovej dutiny. Počas 3-mesačnej štúdie toxicity na potkanoch a psoch neboli zaznamenané žiadne nálezy v nosovej dutine.

V štandardnej sérii *in vitro* a *in vivo* testov nebol macitentan genotoxický. Macitentan nebol fototoxický v *in vivo* podmienkach po jednorazovej dávke pri expozíciách až do 24-násobku ľudskej expozície. Dvojročné štúdie karcinogenity na potkanoch a myšiach neodhalili karcinogénny potenciál pri expozícii 18- a 116-násobne vyššej oproti expozícii u ľudí, v uvedenom poradí.

V štúdiách dlhodobej toxicity bola na samcoch potkanov a psov pozorovaná testikulárna tubulárna dilatácia s bezpečnostnou rezervou 11,6 respektíve 5,8. Tubulárna dilatácia bola úplne reverzibilná. Po dvoch rokoch liečby bola u potkanov pri 4-násobku expozície u ľudí pozorovaná testikulárna tubulárna atrofia. Hypospermatogenéza bola pozorovaná v dlhodobých štúdiách karcinogenity na potkanoch a v štúdiách toxicity pri opakovanom podaní psom, pri expozícii s mierou bezpečnosti 9,7 na potkanoch a 23 na psoch. Miera bezpečnosti pre fertilitu pre samcov potkanov bola 18 a pre samice potkanov 44. Nezaznamenali sa žiadne testikulárne nálezy u myší pri liečbe do 2 rokov.

Macitentan bol teratogénny u králikov a potkanov vo všetkých testovaných dávkach. U obidvoch druhov boli zaznamenané kardiovaskulárne abnormality a abnormality fúzie mandibulárneho oblúka.

Podávanie macitentanu samiciam potkanov v období od neskorej gravidity až do obdobia laktácie pri expozícii matky 5-násobne vyššej oproti expozícii u ľudí spôsobilo znížené prežívanie mláďat a poškodenie reprodukčnej schopnosti potomkov, ktorí boli vystavení macitentanu počas neskorého intrauterinného obdobia a prostredníctvom mlieka počas sania.

Liečba juvenilných mláďat potkanov od postnatálneho 4. dňa do 114. dňa spôsobila zníženie prírastku celkovej hmotnosti vedúcemu k sekundárnym účinkom na vývoj (mierne oneskorenie zostupu semenníkov, reverzibilné skrátenie dĺžky dlhých kostí, predĺženie estrogénového cyklu). Pri expozícii 7-násobne vyššej oproti expozícii u ľudí sa pozoroval: mierny nárast pre- a post-implantačných strát, pokles priemerného počtu mláďat, zníženie hmotnosti semenníkov a nadsemenníkov. Pri 3,8-násobku expozície u ľudí bola pozorovaná testikulárna tubulárna atrofia a minimálne účinky na reprodukčnú schopnosť a morfológiu spermií.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol (E421)

Izomalt (E953)

Sodná soľ kroskarmelózy (E468)

Stearát horečnatý (E470b)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

30 x 1 dispergovateľná tableta v Alu/Alu perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami pozostávajúcich z hliníkovej fólie tvarovanej za studena s integrovaným vysúšadlom a hliníkovou pretláčacou krycou fóliou.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Perorálna suspenzia sa musí pripraviť pridaním dispergovateľnej tablety (dispergovateľných tabliet) do malého množstva tekutiny izbovej teploty na lyžici alebo v malom pohári, aby vznikol tekutý liek. Keď sa tableta úplne disperguje, podajte pripravenú tekutinu pacientovi (pozri časť 4.2).

Ruky sa musia pred prípravou lieku a po nej dôkladne umyť a osušiť.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/893/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. decembra 2013
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. augusta 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

MAH má zabezpečiť, že v každom členskom štáte, kde je Opsumit uvedený na trh, dostanú všetci pacienti, ktorí budú používať Opsumit, nasledovný edukačný materiál:

- Karta pacienta

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
ŠKATULE NA BLISTRE**

1. NÁZOV LIEKU

Opsumit 10 mg filmom obalené tablety
macitentan

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg macitentanu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež laktózu a sójový lecitín (E322). **Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

15 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Opsumit 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA na BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Opsumit 2,5 mg dispergovateľné tablety
macitentan

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá dispergovateľná tableta obsahuje 2,5 mg macitentanu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj izomalt. Pre ďalšie informácie pozrite písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Dispergovateľná tableta

30 x 1 dispergovateľná tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B 2340 Beerse
Belgicko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/893/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Opsumit 2,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Opsumit 10 mg tablety

macitentan

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag Int

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Opsumit 2,5 mg dispergovateľné tablety
macitentan

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag Int

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Lot

5. INÉ

Karta pacienta

Strana 1

Karta pacienta

Táto kartička obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, o ktorých musíte byť oboznámený pred liečbou Opsumitom. Noste túto kartičku vždy so sebou a ukážte ju každému ošetrojúcemu lekárovi.

Opsumit®
macitentan

SK

Strana 2

Je dôležité, aby ste svojmu ošetrojúcemu lekárovi počas liečby Opsumitom okamžite hlásili každé tehotenstvo alebo vedľajší účinok.

Liečebné centrum: _____

Meno predpisujúceho lekára: _____

Telefónne číslo predpisujúceho lekára: _____

Strana 3

Tehotenstvo

Opsumit môže poškodiť vývoj plodu. Preto nesmiete užívať Opsumit, ak ste tehotná a tiež nesmiete otehotnieť, ak užívate Opsumit. Navyše, ak máte pľúcnu artériovú hypertenziu, tehotenstvo môže vážne zhoršiť príznaky vašej choroby.

Antikoncepcia

Počas liečby Opsumitom potrebujete spoľahlivú antikoncepciu. S každou otázkou sa neváhajte obrátiť na svojho lekára.

Strana 4

Pred začiatkom liečby Opsumitom a každý nasledujúci mesiac si musíte urobiť tehotenský test, a to aj vtedy, ak si myslíte, že nie ste tehotná.

Podobne ako ostatné lieky z tejto skupiny, Opsumit môže mať vplyv na pečeň. Pred začiatkom liečby a počas liečby Opsumitom vám váš lekár vykoná krvné testy, aby zistil či vaša pečeň pracuje správne.

Strana 5

Prejavy toho, že vaša pečeň nepracuje správne, môžu byť:

- nevoľnosť (nutkanie na vracanie)
- vracanie
- horúčka (vysoká telesná teplota)
- bolesti žalúdka (brucha)
- žltáčka (žltnutie kože a očných bielkov)
- tmavý moč
- svrbenie kože
- letargia alebo únava (neobvyklá únava alebo vyčerpanie)
- syndróm podobný chrípke (bolesti kĺbov, svalov, horúčka)

Strana 6

Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto prejavov, okamžite informujte svojho lekára. Ak máte akékoľvek otázky o vašej liečbe, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Opsumit 10 mg filmom obalené tablety macitentan

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Opsumit a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Opsumit
3. Ako užívať Opsumit
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Opsumit
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Opsumit a na čo sa používa

Opsumit obsahuje liečivo macitentan, ktoré patrí do skupiny liekov nazývanej „antagonisti endotelínových receptorov“.

Opsumit sa používa na dlhodobú liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH):

- dospelých pacientov s ochorením II. až III. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO
- detí do 18 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg s ochorením II. až III. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO.

Môže sa užívať samostatne alebo s inými liekmi na PAH. PAH je vysoký krvný tlak v krvných cievach, ktoré transportujú krv zo srdca do pľúc (pľúcne tepny). U ľudí s PAH sa tieto tepny zužujú, takže srdce musí pracovať silnejšie, aby nimi prečerpalo krv. To spôsobuje u ľudí pocit únavy, závrat a dýchavičnosť.

Opsumit rozširuje pľúcne tepny, uľahčuje tak srdcu čerpanie krvi pľúcnyimi tepnami. Toto znižuje tlak krvi, zmierňuje príznaky a zlepšuje priebeh choroby.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Opsumit

Neužívajte Opsumit

- ak ste alergický na macitentan, sóju alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste tehotná, plánujete otehotnieť alebo môžete otehotnieť, pretože nepoužívate spoľahlivú antikoncepciu metódou. Pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie“.
- ak dojčíte. Pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie“.
- ak máte ochorenie pečene alebo ak máte veľmi vysoké hladiny pečeňových enzýmov v krvi. Oznámte to svojmu lekárovi, ktorý rozhodne, či je tento liek pre vás vhodný.

Ak sa vás týka niektorý zo spomínaných bodov, oznámte to svojmu lekárovi.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Opsumit, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Váš lekár rozhodne, kedy si máte dať urobiť krvné vyšetrenie:

Predtým, ako začnete užívať Opsumit a v pravidelných intervaloch počas jeho užívania, vám váš lekár urobí vyšetrenie krvi, aby zistil:

- či máte anémiu (znížené množstvo červených krviniek).
- či vaša pečeň správne funguje.

Ak máte anémiu (znížený počet červených krviniek), môžete mať nasledujúce prejavy:

- závraty
- únava/malátnosť/slabosť
- zrýchlená činnosť srdca/búšenie srdca
- bledosť

Ak spozorujete akýkoľvek z týchto prejavov, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Prejavy toho, že vaša pečeň nefunguje správne, zahŕňajú:

- nevoľnosť (nauzea)
- vracanie
- horúčka
- bolesť žalúdka (brucha)
- žltnutie kože alebo očných bielkov (žltáčka)
- tmavo sfarbený moč
- svrbenie kože
- neobvyklá únava alebo vyčerpanie (letargia alebo únava)
- príznaky podobné chrípke (bolesť kĺbov a svalov s horúčkou)

Ak spozorujete akýkoľvek z týchto prejavov, **povedzte to ihneď svojmu lekárovi.**

Ak máte problémy s obličkami, povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako začnete užívať Opsumit. Macitentan môže viesť u pacientov s problémami obličiek k ďalšiemu poklesu tlaku krvi a zníženiu hladiny hemoglobínu.

U pacientov s pľúcnou venookluzívnou chorobou (upchatie pľúcnych žíl) môže užívanie liekov na liečbu PAH, vrátane Opsumitu, viesť k opuchu pľúc. Ak máte prejavy pľúcneho edému pri užívaní Opsumitu, ako náhly, výrazný nárast dýchavičnosti a nedostatku kyslíka, **ihneď to povedzte svojmu lekárovi.** Váš lekár vám môže urobiť ďalšie testy a určí pre vás najvhodnejší liečebný režim.

Deti a dospelí

Nedávajte tento liek deťom mladším ako 2 roky, pretože účinnosť a bezpečnosť neboli stanovené.

Iné lieky a Opsumit

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Opsumit môže ovplyvniť iné lieky.

Ak užívate Opsumit spolu s inými liekmi vrátane liekov uvedených nižšie, účinky Opsumitu alebo iných liekov môžu byť ovplyvnené. Označte, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate niektoré z nasledujúcich liekov:

- rifampicín, klaritromycín, telitromycín, ciprofloxacín, erytromycín (antibiotiká, používané na liečbu infekcií),
- fenytoín (liek používaný na liečbu záchvatov),

- karbamazepín (používaný na liečbu depresie a epilepsie),
- ľubovník bodkovaný (rastlinný prípravok používaný na liečbu depresie),
- ritonavir, sakvinavir (používané na liečbu infekcie HIV),
- nefazodón (používaný na liečbu depresie),
- ketokonazol (okrem šampónu), flukonazol, itrakonazol, mikonazol, vorikonazol (lieky používané proti plesňovým infekciám)
- amiodarón (na kontrolu srdcového rytmu),
- cyklosporín (používa sa na prevenciu odmietnutia orgánu po transplantácii),
- diltiazem, verapamil (na liečbu vysokého krvného tlaku alebo špecifických problémov so srdcom).

Opsumit a jedlo

Ak užívate piperín ako výživový doplnok, môže to zmeniť spôsob, akým telo reaguje na niektoré lieky vrátane Opsumitu. V takom prípade sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Opsumit môže poškodiť plod, počatý pred, počas alebo krátko po liečbe.

- Ak je možné, že by ste mohli počas užívania Opsumitu otehotnieť, používajte spoľahlivý spôsob zabránenia počatiu (antikoncepciu). Porozprávajte sa o tom so svojím lekárom.
- Neužívajte Opsumit, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť.
- Ak počas užívania Opsumitu alebo krátko po ukončení užívania Opsumitu (do 1 mesiaca) otehotníte alebo si myslíte, že by ste mohli byť tehotná, ihneď navštívte svojho lekára.

Ak ste žena, ktorá by mohla otehotnieť, váš lekár vás požiada, aby ste si dali urobiť tehotenský test predtým, ako začnete užívať Opsumit a v pravidelných intervaloch (raz za mesiac) počas užívania tohto lieku.

Nie je známe, či Opsumit prechádza do materského mlieka. Počas užívania Opsumitu nedojčíte. Porozprávajte sa o tom so svojím lekárom.

Plodnosť

Ak ste muž užívajúci Opsumit, je možné, že tento liek môže znížiť množstvo vašich spermií. Ak máte nejaké otázky alebo obavy, obráťte sa na svojho lekára.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Opsumit môže spôsobiť vedľajšie účinky ako bolesť hlavy a nízky tlak krvi (uvedené v časti 4) a zároveň príznaky vášho ochorenia môžu taktiež znížiť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Opsumit obsahuje laktózu, sójový lecitín a sodík

Opsumit obsahuje cukor nazývaný laktóza. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred prvým užitím tohto lieku.

Opsumit obsahuje lecitín získaný zo sóje. Neužívajte tento liek, ak ste alergický na sóju (pozri časť 2 „Neužívajte Opsumit“).

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Opsumit

Opsumit má predpisovať iba lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pľúcnej artériovej hypertenzie.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Dospelí a deti vo veku menej ako 18 rokov s hmotnosťou najmenej 40 kg

Odporúčaná dávka Opsumitu je jedna 10 mg tableta jedenkrát denne. Tabletu prehltajte vcelku a zapite pohárom vody, tabletu nežujte ani nelámate. Opsumit môžete užívať s jedlom alebo bez jedla. Najlepšie je užívať Opsumit každý deň v rovnakom čase.

Pre deti s hmotnosťou nižšou ako 40 kg je Opsumit dostupný ako 2,5 mg dispergovateľné tablety. Váš lekár vám odporučí dávkovanie.

Ak užijete viac Opsumitu, ako máte

Ak užijete viac tabliet Opsumitu, ako ste mali, môže sa u vás objaviť bolesť hlavy, nevoľnosť alebo vracanie. Poradte sa so svojím lekárom.

Ak zabudnete užiť Opsumit

Ak zabudnete užiť Opsumit, užite dávku ihneď, ako si spomeniete, potom pokračujte v užívaní svojich tabliet vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Opsumit

Opsumit je liek, ktorý budete musieť užívať pravidelne, aby ste zvládli svoju pľúcnu artériovú hypertenziu. Neprestávajúce užívať Opsumit, pokiaľ vám k tomu nedal súhlas váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Menej časté závažné vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- alergické reakcie (opuch okolo očí, tváre, pier, jazyka alebo hrdla, svrbenie a/alebo vyrážka)
- Ak spozorujete niektorý z týchto prejavov, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- anémia (znížený počet červených krviniek) alebo pokles hemoglobínu
- bolesť hlavy
- bronchitída (zápal dýchacích ciest)
- nazofaryngitída (zápal sliznice nosohltanu)
- opuch (zdurenie), najmä členkov a chodidiel

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- faryngitída (zápal hltanu)
- chrípka
- infekcie močového systému (infekcie močového mechúra)
- hypotenzia (nízky tlak krvi)
- upchatý nos
- zvýšené pečeňové testy
- leukopénia (znížený počet bielych krviniek)
- trombocytopenia (znížený počet krvných doštičiek)
- sčervenanie (sčervenanie kože)

- zvýšené krvácanie z maternice

Vedľajšie účinky u detí a dospelých

Uvedené vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť aj u detí. Medzi ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa veľmi často vyskytujú u detí, patria infekcie horných dýchacích ciest (infekcia nosových dutín alebo hrdla) a gastroenteritída (zápal žalúdka a čriev). U detí sa často vyskytovala rinitída (svrbenie nosa, nádcha alebo upchatý nos).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Opsumit

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Opsumit obsahuje

- Liečivo je macitentan. Každá tableta obsahuje 10 mg macitentanu.
- Ďalšie zložky sú laktóza, monohydrát (pozri časť 2 „Opsumit obsahuje laktózu, sójový lecitín a sodík“), mikrokryštalická celulóza (E460i), povidón, karboxymetylškrob A, sodná soľ (pozri časť 2 „Opsumit obsahuje laktózu, sójový lecitín a sodík“), stearát horečnatý (E470b), polysorbát 80 (E433), polyvinylalkohol (E1203), oxid titaničitý (E171), mastenec (E553b), sójový lecitín (E322; pozri časť 2 „Opsumit obsahuje laktózu, sójový lecitín a sodík“) a xantánová guma (E415).

Ako vyzerá Opsumit a obsah balenia

Opsumit 10 mg filmom obalené tablety sú biele až sivobiele, obojstranne vypuklé, okrúhle tablety s „10“ na oboch stranách.

Opsumit je dodávaný ako 10 mg filmom obalené tablety v blistroch po 15 alebo 30 tabletách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse

Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.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
medinfo-de@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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@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

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 Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Opsumit 2,5 mg dispergovateľné tablety macitentan

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie. Táto písomná informácia bola napísaná pre pacienta („vy“) a rodiča alebo opatrovateľa, ktorý bude podávať tento liek dieťaťu.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Opsumit a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete alebo podáte Opsumit
3. Ako užívať alebo podávať Opsumit
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Opsumit
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Opsumit a na čo sa používa

Opsumit obsahuje liečivo macitentan, ktoré patrí do skupiny liekov nazývanej „antagonisti endotelínových receptorov“.

Opsumit sa používa na dlhodobú liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) u detí vo veku 2 roky až menej ako 18 rokov s ochorením II. až III. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO.

Môže sa užívať samostatne alebo s inými liekmi na PAH. PAH je vysoký krvný tlak v krvných cievach, ktoré transportujú krv zo srdca do pľúc (pľúcne tepny). U ľudí s PAH sa tieto tepny zužujú, takže srdce musí pracovať silnejšie, aby nimi prečerpalo krv. To spôsobuje u ľudí pocit únavy, závrat a dýchavičnosť.

Opsumit rozširuje pľúcne tepny, uľahčuje tak srdcu čerpanie krvi pľúcnyimi tepnami. Toto znižuje tlak krvi, zmierňuje príznaky a zlepšuje priebeh choroby.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete alebo podáte Opsumit

Neužívajte alebo nepodávajte Opsumit

- ak ste alergický na macitentan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste tehotná, plánujete otehotnieť alebo môžete otehotnieť, pretože nepoužívate spoľahlivú antikoncepčnú metódu. Pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie“.
- ak dojčíte. Pozri časť „Tehotenstvo a dojčenie“.
- ak máte ochorenie pečene alebo ak máte veľmi vysoké hladiny pečeňových enzýmov v krvi. Oznámte to svojmu lekárovi, ktorý rozhodne, či je tento liek pre vás vhodný.

Ak sa vás týka niektorý zo spomínaných bodov, oznámte to svojmu lekárovi.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať alebo podávať Opsumit, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Váš lekár rozhodne, kedy si máte dať urobiť krvné vyšetrenie:

Predtým, ako začnete užívať Opsumit, a počas jeho užívania vám váš lekár odoberie krv, aby zistil:

- či máte anémiu (znížené množstvo červených krviniek).
- či vaša pečeň správne funguje.

Ak máte anémiu (znížený počet červených krviniek), môžete mať nasledujúce prejavy:

- závraty
- únava/malátnosť/slabosť
- zrýchlená činnosť srdca/búšenie srdca
- bledosť

Ak spozorujete akýkoľvek z týchto prejavov, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Prejavy toho, že vaša pečeň nefunguje správne, zahŕňajú:

- nevoľnosť (nauzea)
- vracanie
- horúčka
- bolesť žalúdka (brucha)
- žltnutie kože alebo očných bielkov (žltáčka)
- tmavo sfarbený moč
- svrbenie kože
- neobvyklá únava alebo vyčerpanie (letargia alebo únava)
- príznaky podobné chrípke (bolesť kĺbov a svalov s horúčkou)

Ak spozorujete akýkoľvek z týchto prejavov, **povedzte to ihneď svojmu lekárovi.**

Ak máte problémy s obličkami, povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako začnete užívať Opsumit. Macitentan môže viesť u pacientov s problémami obličiek k ďalšiemu poklesu tlaku krvi a zníženiu hladiny hemoglobínu.

U pacientov s pľúcnou venooklúzií (upchatie pľúcnych žíl) môže užívanie liekov na liečbu PAH, vrátane Opsumitu, viesť k opuchu pľúc. Ak máte prejavy pľúcneho edému pri užívaní Opsumitu, ako náhly, výrazný nárast dýchavičnosti a nedostatku kyslíka, **ihneď to povedzte svojmu lekárovi.** Váš lekár vám môže urobiť ďalšie testy a určí pre vás najvhodnejší liečebný režim.

Deti a dospievajúci

Nedávajte tento liek deťom mladším ako 2 roky, pretože účinnosť a bezpečnosť neboli stanovené.

Iné lieky a Opsumit

Ak vy alebo vaše dieťa teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Opsumit môže ovplyvniť iné lieky.

Ak užívate alebo podávate Opsumit spolu s inými liekmi vrátane liekov uvedených nižšie, účinky Opsumitu alebo iných liekov môžu byť ovplyvnené. Oznámte, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate niektoré z nasledujúcich liekov:

- rifampicín, klaritromycín, telitromycín, ciprofloxacín, erytromycín (antibiotiká, používané na liečbu infekcií),
- fenytoín (liek používaný na liečbu záchvatov),
- karbamazepín (používaný na liečbu depresie a epilepsie),
- ľubovník bodkovaný (rastlinný prípravok používaný na liečbu depresie),

- ritonavir, sakvinavir (používané na liečbu infekcie HIV),
- nefazodón (používaný na liečbu depresie),
- ketokonazol (okrem šampónu), flukonazol, itrakonazol, mikonazol, vorikonazol (lieky používané proti plesňovým infekciám)
- amiodarón (na kontrolu srdcového rytmu),
- cyklosporín (používa sa na prevenciu odmietnutia orgánu po transplantácii),
- diltiazem, verapamil (na liečbu vysokého krvného tlaku alebo špecifických problémov so srdcom).

Opsumit a jedlo

Ak užívate piperín ako výživový doplnok, môže to zmeniť spôsob, akým telo reaguje na niektoré lieky vrátane Opsumitu. V takom prípade sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Opsumit môže poškodiť plod, počatý pred, počas alebo krátko po liečbe.

- Ak je možné, že by ste mohli počas užívania Opsumitu otehotnieť, používajte spoľahlivý spôsob zabránenia počatiu (antikoncepciu). Porozprávajte sa o tom so svojim lekárom.
- Neužívajte Opsumit, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť.
- Ak počas užívania Opsumitu alebo krátko po ukončení užívania Opsumitu (do 1 mesiaca) otehotníte alebo si myslíte, že by ste mohli byť tehotná, ihneď navštívte svojho lekára.

Ak ste žena, ktorá by mohla otehotnieť, váš lekár vás požiada, aby ste si dali urobiť tehotenský test predtým, ako začnete užívať Opsumit a v pravidelných intervaloch (raz za mesiac) počas užívania tohto lieku.

Nie je známe, či Opsumit prechádza do materského mlieka. Počas užívania Opsumitu nedojčíte. Porozprávajte sa o tom so svojim lekárom.

Plodnosť

Ak ste muž užívajúci Opsumit, je možné, že tento liek môže znížiť množstvo vašich spermií. Ak máte nejaké otázky alebo obavy, obráťte sa na svojho lekára.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Opsumit môže spôsobiť vedľajšie účinky ako bolesť hlavy a nízky tlak krvi (uvedené v časti 4) a zároveň príznaky vášho ochorenia môžu taktiež znížiť vašu schopnosť jazdiť na bicykli, viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Opsumit obsahuje izomalt a sodík

Opsumit obsahuje náhradu cukru nazývanú izomalt. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred prvým užitím tohto lieku.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať alebo podávať Opsumit

Opsumit má predpisovať iba lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pľúcnej artériovej hypertenzie.

Vždy užívajte alebo podávajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Odporúčaná dávka

Lekár určí počet tabliet Opsumitu v závislosti od telesnej hmotnosti dieťaťa.

Ako užívať alebo podávať tento liek

- Opsumit dispergovateľné tablety užívajte alebo podávajte jedenkrát denne.
- Užívajte alebo podávajte ich každý deň približne v rovnakom čase.
- Môžu sa užívať alebo podávať s jedlom alebo bez jedla.

Opsumit dispergovateľné tablety užívajte alebo podávajte len ako perorálnu suspenziu

Dispergovateľné tablety Opsumitu sa musia pred podaním pacientom rozpustiť v tekutinách, aby sa vytvorila perorálna suspenzia. Perorálna suspenzia sa môže pripraviť v lyžici alebo v malom pohári. Dbajte na to, aby sa prehltila celá dávka. Ruky sa musia pred prípravou lieku a po nej dôkladne umyť a osušiť.

Ako pripraviť a užiť alebo podať perorálnu suspenziu s použitím lyžice

1. Perorálnu suspenziu pripravte pridaním predpísaného počtu dispergovateľných tabliet do pitnej vody izbovej teploty v lyžici.
2. Tekutinu jemne miešajte 1 až 3 minúty pomocou hrotu noža. Vzniknutú bielu zakalenú tekutinu podajte dieťaťu ihneď alebo ju ďalej zmiešajte s malou porciou jablkového pretlaku alebo jogurtu, aby ste uľahčili podávanie.
3. Na lyžicu potom pridajte ešte trochu vody alebo jablkového pretlaku či jogurtu a zmes dajte dieťaťu prehltnúť, aby ste zabezpečili, že užilo všetok liek.
4. Ak sa liek neužije ihneď, liek zlikvidujte a pripravte novú dávku.

Alternatívne sa namiesto pitnej vody môže perorálna suspenzia pripraviť v pomarančovom džúze, jablkovej šťave alebo odtučnenom mlieku.

Ako pripraviť a užiť alebo podať perorálnu suspenziu s použitím malého pohára

1. Perorálnu suspenziu pripravte pridaním predpísaného počtu dispergovateľných tabliet do malého množstva (maximálne 100 ml) pitnej vody izbovej teploty v malom pohári.
2. Jemne premiešajte lyžičkou 1 až 2 minúty. Výslednú bielu zakalenú tekutinu dajte dieťaťu ihneď vypiť.
3. Potom pridajte do malého pohára ešte trochu vody, premiešajte tou istou lyžičkou a dajte dieťaťu vypiť celý obsah pohára, aby ste zabezpečili, že užilo všetok liek.
4. Ak sa liek neužije ihneď, liek zlikvidujte a pripravte novú dávku.

Osobitné informácie pre opatrovateľov

Opatrovateľom sa odporúča vyhnúť sa kontaktu so suspenziou dispergovateľných tabliet Opsumitu. Pred prípravou suspenzie a po nej si dôkladne umyte ruky.

Ak užijete alebo podáte viac Opsumitu, ako máte

Ak užijete alebo podáte viac tabliet Opsumitu, ako ste mali, môže sa u vás objaviť bolesť hlavy, nevoľnosť alebo vracanie. Poradte sa so svojím lekárom.

Ak zabudnete užiť alebo podať Opsumit

Ak zabudnete užiť alebo podať Opsumit, užite alebo podajte dávku ihneď, ako si spomeniete, potom pokračujte v užívaní alebo podávaní tabliet vo zvyčajnom čase. Neužívajte alebo nepodávajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechané tablety.

Ak prestanete užívať alebo podávať Opsumit

Opsumit je liek, ktorý budete musieť užívať pravidelne, aby ste zvládli svoju plŕúcnu artériovú hypertenziu. Neprestávajúce užívať alebo podávať Opsumit, pokiaľ vám k tomu nedal súhlas váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Menej časté závažné vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- alergické reakcie (opuch okolo očí, tváre, pier, jazyka alebo hrdla, svrbenie a/alebo vyrážka)
- Ak spozorujete niektorý z týchto prejavov, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- anémia (znížený počet červených krviniek) alebo pokles hemoglobínu
- bolesť hlavy
- bronchitída (zápal dýchacích ciest)
- nazofaryngitída (zápal sliznice nosohltana)
- opuch (zdurenie), najmä členkov a chodidiel

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- faryngitída (zápal hltanu)
- chrípka
- infekcie močového systému (infekcie močového mechúra)
- hypotenzia (nízky tlak krvi)
- upchatý nos
- zvýšené pečeňové testy
- leukopénia (znížený počet bielych krviniek)
- trombocytopénia (znížený počet krvných doštičiek)
- sčervenanie (sčervenanie kože)
- zvýšené krvácanie z maternice

Vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

Uvedené vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť aj u detí. Medzi ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa veľmi často vyskytujú u detí, patria infekcie horných dýchacích ciest (infekcia nosových dutín alebo hrdla) a gastroenteritída (zápal žalúdka a čriev). U detí sa často vyskytovala rinitída (svrbenie nosa, nádcha alebo upchatý nos).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Opsumit

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Opsumit obsahuje

- Liečivo je macitentan. Každá dispergovateľná tableta obsahuje 2,5 mg macitentanu.
- Ďalšie zložky sú manitol (E421), izomalt (E953), sodná soľ kroskarmelózy (E468), stearát horečnatý (E470b) (pozri časť 2 „Opsumit obsahuje izomalt a sodík“).

Ako vyzerá Opsumit a obsah balenia

Opsumit 2,5 mg dispergovateľné tablety sú biele až takmer biele, okrúhle, s označením „2.5“ na jednej strane a s označením „Mn“ na druhej strane.

Opsumit sa dodáva ako 2,5 mg dispergovateľné tablety v perforovanom blistri (hliník/hliník) s jednotlivými dávkami a s obsahom 30 x 1 dispergovateľná tableta.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.jnj.com

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.