

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Opsumit 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg macitentan.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje približno 37 mg laktoze (v obliki monohidrata) in približno 0,06 mg sojinega lecitina (E322).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta).

5,5 mm, okrogle, bikonveksne, bele do belkaste filmsko obložene tablete, z vtisnjeno oznako "10" na obeh straneh.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli

Zdravilo Opsumit je kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji indicirano za dolgotrajno zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH) pri odraslih bolnikih s funkcionalnim razredom (FR) II do III po SZO (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija

Zdravilo Opsumit je kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji indicirano za dolgotrajno zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH) pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 18 let in s telesno maso najmanj 40 kg ter s funkcionalnim razredom (FR) II do III po SZO (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami v zdravljenju PAH.

Odmerjanje

Odrasli in pediatrični bolniki, mlajši od 18 let s telesno maso najmanj 40 kg

Priporočen odmerek je 10 mg enkrat na dan. Zdravilo Opsumit je treba jemati vsak dan ob približno istem času.

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Opsumit, mu je treba naročiti, naj pozabljeni odmerek vzame čimprej in z naslednjim odmerkom nadaljuje kot običajno. Bolniku je treba naročiti, naj ne vzame dveh odmerkov hkrati, če je odmerek izpustil.

10-miligramske filmsko obložene tablete so priporočene samo za pediatrične bolnike s telesno maso najmanj 40 kg. Za pediatrične bolnike s telesno maso manj kot 40 kg so na voljo disperzibilne tablete manjše jakosti 2,5 mg. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za Opsumit disperzibilne tablete.

Posebne populacije

Starejši

Prilagajanje odmerka pri bolnikih, starejših od 65 let, ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Na podlagi farmakokinetičnih (FK) podatkov odmerka pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Vendar pa kliničnih izkušenj z uporabo macitentana pri bolnikih s PAH z zmerno ali hudo okvaro jeter ni. Zdravila Opsumit se ne sme uvesti bolnikom s hudo okvaro jeter ali s klinično pomembno zvišanimi jetrnimi aminotransferazami (več kot trikratna zgornja meja normalne vrednosti ($> 3 \times \text{ULN}$ (upper limit of normal))); glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Okvara ledvic

Na podlagi FK podatkov prilagoditev odmerka pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebna. Kliničnih izkušenj z uporabo macitentana pri bolnikih s PAH s hudo okvaro ledvic ni. Uporaba zdravila Opsumit ni priporočljiva pri bolnikih na dializi (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Odmerjanje in učinkovitost macitentana pri otrocih, mlajših od 2 let, nista bila dokazana. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Filmsko obloženih tablet ni mogoče prelomiti in jih je treba cele pogoltniti z vodo. Jemati jih je možno s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, sojo ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Nosečnost (glejte poglavje 4.6).
- Ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Dojenje (glejte poglavje 4.6).
- Bolniki s hudo okvaro jeter (s cirozo ali brez nje) (glejte poglavje 4.2).
- Izhodiščne vrednosti jetrnih aminotransferaz (aspartat aminotransferaze (AST) in/ali alanin aminotransferaze (ALT) $> 3 \times \text{ULN}$) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Razmerja med koristjo in tveganjem macitentana pri bolnikih s funkcionalnim razredom pljučne arterijske hipertenzije I po SZO niso ugotavljali.

Delovanje jeter

S PAH in z antagonisti endotelinskih receptorjev (ERA - endothelin receptor antagonists) je povezano zvišanje jetrnih aminotransferaz (AST, ALT). Zdravila Opsumit se ne sme uvesti pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ali zvišanimi aminotransferazami (> 3 -kratna ULN) (glejte poglavji 4.2 in 4.3) in se ne priporoča pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro. Pred uvedbo zdravila Opsumit je treba pridobiti rezultate preiskav jetrnih encimov.

Bolnike je treba spremljati za pojav znakov poškodbe jeter, priporoča pa se tudi mesečno spremljanje vrednosti ALT in AST. Če se pojavijo trdovratna, nepojasnjena, klinično pomembna zvišanja

aminotransferaz, ali če zvišanja spremlja zvišanje bilirubina $> 2 \times \text{ULN}$ ali klinični simptomi okvare jeter (npr. zlatenica), je treba zdravljenje z zdravilom Opsumit prekiniti.

O ponovni uvedbi zdravila Opsumit lahko razmislite, ko se ravni jetrnih encimov pri bolnikih, ki niso imeli kliničnih simptomov okvare jeter, normalizirajo. Priporoča se pridobitev nasveta hepatologa.

Koncentracije hemoglobina

Zdravljenje z antagonisti endotelinskih receptorjev, vključno z macitentanom, je povezano z zmanjšanjem koncentracij hemoglobina (glejte poglavje 4.8). V s placebom nadzorovanih študijah z macitentanom povezano zmanjšanje koncentracij hemoglobina ni bilo progresivno in se je po prvih 4-12 tednih zdravljenja stabiliziralo, nato pa je ostalo med kroničnim zdravljenjem stabilno. Z macitentanom in drugimi ERA so poročali o primerih anemije, zaradi katere je bilo potrebno zdravljenje s transfuzijo krvnih celic. Uvedba zdravila Opsumit ni priporočljiva pri bolnikih s hudo anemijo. Priporočljivo je, da pred uvedbo zdravljenja izmerite koncentracije hemoglobina, nato pa preiskave med zdravljenjem ponavljate, kot je klinično indicirano.

Pljučna vensko-okluzivna bolezen

Pri uporabi vazodilatatorjev (v glavnem prostaciklinov) pri bolnikih s pljučno vensko-okluzivno boleznijo so poročali o primerih pljučnega edema. Posledično je treba pomisliti na možnost pljučne vensko-okluzivne bolezni, če se pojavijo znaki pljučnega edema pri bolnikih s PAH, ki prejemajo macitentan.

Uporaba pri ženskah v rodni dobi

Zdravljenje z zdravilom Opsumit se sme pri ženskah v rodni dobi uvesti samo, če je bila odsotnost nosečnosti potrjena, če je bilo ženski ustrezno svetovano glede uporabe kontracepcije in če uporablja učinkovito kontracepcijo (glejte poglavji 4.3 in 4.6). Ženske še 1 mesec po prekinitvi uporabe zdravila Opsumit ne smejo zanositi. V času zdravljenja z zdravilom Opsumit se priporočajo mesečni testi za zgodnje odkrivanje nosečnosti.

Sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP3A4

V prisotnosti močnih induktorjev CYP3A4 se lahko učinkovitost macitentana zmanjša. Kombinaciji macitentana z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, šentjanževka, karbamazepin in fenitoin) se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP3A4

Pri sočasni uporabi macitentana z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon, ritonavir in sakvinavir), je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z zmernimi dvojnimi zaviralci CYP3A4 in CYP2C9 ali s kombinacijo zaviralcev CYP3A4 oziroma CYP2C9

Pri sočasni uporabi macitentana z zmernimi dvojnimi zaviralci CYP3A4 in CYP2C9 (npr. flukonazol in amjodaron) je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Previdnost je potrebna tudi pri sočasni uporabi macitentana s kombinacijo zmernega zaviralca CYP3A4 (npr. ciprofloksacin, ciklosporin, diltiazem, eritromicin, verapamil) in zmernega zaviralca CYP2C9 (npr. mikonazol, piperin) (glejte poglavje 4.5).

Okvara ledvic

Bolniki z okvaro ledvic so lahko med zdravljenjem z macitentanom bolj izpostavljeni tveganju hipotenzije in anemije. Zato se priporoča spremljanje krvnega tlaka in hemoglobina. Kliničnih izkušenj z uporabo macitentana pri bolnikih s PAH in hudo okvaro ledvic ni. Pri tej populaciji se priporoča previdnost. Z uporabo macitentana pri bolnikih na dializi ni izkušenj, zato uporaba zdravila Opsumit pri tej populaciji ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Zdravilo Opsumit vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Opsumit vsebuje sojin lecitin. Bolniki, preobčutljivi na sojo, zdravila Opsumit ne smejo uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Druge pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije *in vitro*

Encim, ki je v največji meri vpleten pri presnovi macitentana in nastajanju njegovega aktivnega presnovka aprocitentana, je citokrom P450 CYP3A4, v manjši meri pa sodelujejo še encimi CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19 (glejte poglavje 5.2). Macitentan in njegovi aktivni presnovki nimajo klinično pomembnega zaviralnega ali induksijskega učinka na encime citokroma P450.

Macitentan in njegov aktivni presnovek v klinično pomembnih koncentracijah nista zaviralca jetrnih ali ledvičnih privzemnih prenašalcev, vključno z organskimi anionskimi prenašalskimi polipeptidi (OATP1B1 in OATP1B3). Macitentan in njegov aktivni presnovek nista pomembna substrata za OATP1B1 in OATP1B3, vendar vstopata v jetra s pasivno difuzijo.

Macitentan in njegov aktivni presnovek v klinično pomembnih koncentracijah nista zaviralca jetrne ali ledvične iztočne črpalke, vključno s proteinom odpornosti na več zdravil (P-gp, MDR-1), prenašalci za ekstruzijo več zdravil in toksinov (MATE1 in MATE2-K). Macitentan ni substrat za P-gp/MDR-1.

Macitentan in njegov aktivni presnovek v klinično pomembnih koncentracijah ne delujeta medsebojno z beljakovinami, ki sodelujejo pri jetrnem prenosu žolčne soli, tj. z eksportno črpalko žolčne soli (BSEP - bile salt export pump) in polipeptidom, ki je soprenašalec od natrija odvisnega tavroholata (NTCP - sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide).

Študije *in vivo*

Močni induktorji CYP3A4

Sočasno zdravljenje z rifampicinom 600 mg na dan, močnim induktorjem CYP3A4, je zmanjšalo izpostavljenost macitentanu v stanju dinamičnega ravnovesja za 79%, a ni vplivalo na izpostavljenost aktivnemu presnovku. V prisotnosti močnega induktorja CYP3A4, kot je rifampicin, je treba upoštevati zmanjšano učinkovitost macitentana. Kombinaciji macitentana z močnimi induktorji CYP3A4 se je treba izogniti (glejte poglavje 4.4).

Ketokonazol

V prisotnosti ketokonazola 400 mg enkrat na dan, močnim zaviralcem CYP3A4, se je izpostavljenost macitentanu zvišala za približno 2-krat. Predvideno zvišanje je bilo približno 3-kratno v prisotnosti ketokonazola 200 mg dvakrat na dan z uporabo fiziološkega modela farmakokinetičnega modeliranja (PBPK). Upoštevati je treba negotovosti takega modeliranja. Izpostavljenost aktivnemu

presnovku macitentana se je zmanjšala za 26%. Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi macitentana z močnimi zaviralci CYP3A4 (glejte poglavje 4.4).

Flukonazol

V prisotnosti 400 mg flukonazola enkrat na dan, zmernega dvojnega zaviralca CYP3A4 in CYP2C9, se izpostavljenost macitentanu lahko zveča približno 3,8-krat na osnovi modeliranja PBPK. Vendar pa do klinično pomembne spremembe v izpostavljenosti aktivnemu presnovku macitentana ni prišlo. Upoštevati je treba negotovosti takega modeliranja. Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi macitentana z zmernimi dvojnimi zaviralci CYP3A4 in CYP2C9 (npr. flukonazol in amjodaron) (glejte poglavje 4.4).

Previdnost je potrebna tudi pri sočasni uporabi macitentana s kombinacijo zmernega zaviralca CYP3A4 (npr. ciprofloksacin, ciklosporin, diltiazem, eritromicin, verapamil) in zmernega zaviralca CYP2C9 (npr. mikonazol, piperin) (glejte poglavje 4.4).

Varfarin

Dajanje macitentana v več odmerkih po 10 mg enkrat na dan ni vplivalo na izpostavljenost S-varfarinu (substrat CYP2C9) ali R-varfarinu (substrat CYP3A4) po enem odmerku 25 mg varfarina. Macitentan ni vplival na farmakodinamični učinek varfarina na mednarodno normalizirano razmerje (INR, International Normalized Ratio). Varfarin ni vplival na farmakokinetiko macitentana in njegovega aktivnega presnovka.

Sildenafil

V stanju dinamičnega ravnovesja se je izpostavljenost sildenafilu 20 mg trikrat na dan zvečala za 15% med sočasno uporabo macitentana 10 mg enkrat na dan. Sildenafil, ki je substrat CYP3A4, ni vplival na farmakokinetiko macitentana, medtem ko se je izpostavljenost aktivnemu presnovku macitentana zmanjšala za 15%. Te spremembe niso klinično pomembne. Učinkovitost in varnost macitentana v kombinaciji s sildenafilom pri bolnikih s PAH so dokazali v s placebom nadzorovanem preskušanju.

Ciklosporin A

Sočasno zdravljenje s ciklosporinom A 100 mg dvakrat na dan, kombiniranim zaviralcem CYP3A4 in OATP, v stanju dinamičnega ravnovesja ni spremenilo izpostavljenosti macitentanu in njegovemu aktivnemu presnovku v klinično pomembnem obsegu.

Hormonski kontraceptivi

Macitentan 10 mg enkrat na dan ni vplival na farmakokinetiko peroralnega kontraceptiva (noretisteron 1 mg in etinilestradiol 35 µg).

Zdravila, ki so substrati proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP-breast cancer resistance protein)

Macitentan v odmerku 10 mg enkrat na dan ni vplival na farmakokinetiko substrata BCRP (1 mg rociguata; 10 mg rosuvastatina).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Uporaba pri ženskah v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Zdravljenje z zdravilom Opsumit se sme pri ženskah v rodni dobi uvesti samo, če je bila odsotnost nosečnosti potrjena, če je bilo ženski ustrezno svetovano glede uporabe kontracepcije in če uporablja učinkovito kontracepcijo (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Ženske še 1 mesec po prekinitvi uporabe zdravila Opsumit ne smejo zanositi. V času zdravljenja z zdravilom Opsumit se priporočajo mesečni testi nosečnosti za zgodnje ugotavljanje morebitne nosečnosti.

Nosečnost

Podatkov o uporabi macitentana pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi še ni znano. Zdravilo Opsumit je kontraindicirano med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ni znano, ali se macitentan izloča v materino mleko. Pri podganah se macitentan in njegovi presnovki med dojenjem izločajo v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Zdravilo Opsumit je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Plodnost pri moških

Po zdravljenju z macitentanom so pri samcih živali opazili razvoj testikularne tubularne atrofije (glejte poglavje 5.3). Pri bolnikih, ki so jemali ERA, so opazili zmanjšanje števila semenčic. Macitentan lahko, tako kot drugi ERA, negativno vpliva na spermatogenezo pri moških.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Macitentan ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Študij učinkov na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar se lahko pojavijo neželeni učinki (npr. glavobol, hipotenzija), ki lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali v študiji SERAPHIN, so bili nazofaringitis (14%), glavobol (13,6%) in anemija (13,2%, glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov

Varnost macitentana so ocenili v dolgotrajnem s placebom nadzorovanem preskušanju pri 742 odraslih in adolescenčnih bolnikih s simptomatsko PAH (študija SERAPHIN). Povprečno trajanje zdravljenja je bilo 103,9 tedna v skupini, ki je prejela 10 mg macitentana in 85,3 tedna v skupini s placebom. Neželeni učinki, povezani z macitentanom, pridobljeni v tej klinični študiji, so predstavljeni v spodnji preglednici. Vključeni so tudi neželeni učinki iz obdobja trženja zdravila.

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	nazofaringitis
	zelo pogosti	bronhitis
	pogosti	faringitis
	pogosti	gripa
	pogosti	okužba sečil
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	anemija, zmanjšana koncentracija hemoglobina ⁵
	pogosti	levkopenija ⁶
	pogosti	trombocitopenija ⁷

Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivostne reakcije (npr. angioedem, pruritus, izpuščaj) ¹
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol
Žilne bolezni	pogosti	hipotenzija ² , zardevanje
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	kongestija nosu ¹
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	zvišane koncentracije aminotransferaze ⁴
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti	močnejše/pogostejše krvavitve iz maternice ⁸
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	edem, zastajanje tekočine ³

¹ Podatki iz združenih, s placebom nadzorovanih študij.

⁸ Izraz vključuje naslednje prednostne izraze: močna menstrualna krvavitev, nenormalna krvavitev iz maternice, intermenstrualna krvavitev, krvavitev iz maternice/nožnice, polimenoreja in neredna menstruacija. Pogostnost temelji na izpostavljenosti pri ženskah.

Opis izbranih neželenih učinkov

² Hipotenzijo povezujejo z uporabo ERA, vključno z macitentanom. V študiji SERAPHIN, dolgotrajni, dvojno slepi študiji pri bolnikih s PAH, so o hipotenziji poročali pri 7,0% bolnikov, ki so prejeli 10 mg macitentana, in pri 4,4% bolnikov, ki so prejeli placebo. To ustreza 3,5 dogodka/100 bolnikov-let pri macitentanu 10 mg v primerjavi z 2,7 dogodka/100 bolnikov-let pri placebo.

³ Edem/zastajanje tekočine povezujejo z uporabo ERA, vključno z macitentanom. V študiji SERAPHIN, dolgotrajni, dvojno slepi študiji pri bolnikih s PAH, je bila incidenca neželenega učinka edema 21,9% v skupini, ki je prejela macitentan 10 mg, in 20,5% v skupini, ki je prejela placebo. V dvojno slepi študiji pri odraslih bolnikih z idiopatsko pljučno fibrozo je bila incidenca neželenega učinka perifernega edema 11,8% v skupini, zdravljeni z macitentanom, in 6,8% v skupini s placebom. V dveh dvojno slepih kliničnih študijah pri odraslih bolnikih z razjedami prstov, povezanih s sistemsko sklerozo, so bile incidence neželenih učinkov perifernega edema v razponu od 13,4% do 16,1% za skupino z macitentanom 10 mg in od 6,2% do 4,5% v skupini s placebom.

Nenormalni laboratorijski testi

⁴ Jetrne aminotransferaze

Incidenca zvišanja aminotransferaz (ALT/AST) $> 3 \times \text{ULN}$ je bila v študiji SERAPHIN, dvojno slepi študiji pri bolnikih s PAH, 3,4% pri macitentanu 10 mg in 4,5% pri placebo. Zvišanja $> 5 \times \text{ULN}$ so se pojavila pri 2,5% bolnikov, ki so prejeli 10 mg macitentana, v primerjavi z 2% bolnikov, ki so prejeli placebo.

⁵ Hemoglobin

V študiji SERAPHIN, dvojno slepi študiji pri bolnikih s PAH, je bila uporaba macitentana 10 mg povezana s povprečnim zmanjšanjem koncentracije hemoglobina v primerjavi s placebom 1 g/dl. O zmanjšanju koncentracije hemoglobina na manj kot 10 g/dl glede na izhodišče so poročali pri 8,7% bolnikov, zdravljenih z macitentanom 10 mg, in 3,4% bolnikov, zdravljenih s placebom.

⁶ Bele krvne celice

V študiji SERAPHIN, dvojno slepi študiji pri bolnikih s PAH, je bil macitentan 10 mg povezan z zmanjšanjem povprečnega števila levkocitov glede na izhodišče za $0,7 \times 10^9/l$ v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, pri katerih do spremembe ni prišlo.

⁷ Trombociti

V študiji SERAPHIN, dvojno slepi študiji pri bolnikih s PAH, je bil macitentan 10 mg povezan z zmanjšanjem povprečnega števila trombocitov za $17 \times 10^9/l$ v primerjavi z $11 \times 10^9/l$ pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Varnost dolgotrajne uporabe

Od 742 bolnikov, ki so sodelovali v ključni dvojno slepi študiji SERAPHIN, je 550 bolnikov vstopilo v dolgotrajno podaljšanje študije z odprtim zdravljenjem. (Kohorta z odprtim zdravljenjem je obsegala 182 bolnikov, ki so nadaljevali zdravljenje z 10 mg macitentana, in 368 bolnikov, ki so prejeli placebo ali 3 mg macitentana in nato prešli na 10 mg macitentana.)

Dolgotrajno spremljanje teh 550 bolnikov z medianim trajanjem izpostavljenosti 3,3 leta in najdaljšo izpostavljenostjo 10,9 leta je pokazalo varnostni profil, ki je bil podoben zgoraj opisanemu profilu v dvojno slepi fazi študije SERAPHIN.

Pediatrična populacija (starost od ≥ 2 leti do manj kot 18 let)

Varnost uporabe macitentana so ocenjevali v študiji TOMORROW, študiji faze 3 pri pediatričnih bolnikih s PAH. Na prejetje zdravila Opsumit so skupno randomizirali 72 bolnikov, starih od ≥ 2 leti do manj kot 18 let. Povprečna starost ob vključitvi je bila 10,5 leta (od 2,1 leta do 17,9 leta). V skupini z zdravilom Opsumit je bilo mediano trajanje zdravljenja v randomizirani študiji 168,4 tedna (od 12,9 tedna do 312,4 tedna).

Na splošno je bil varnostni profil v tej pediatrični populaciji skladen s tistim, ki so ga opazili v populaciji odraslih. Poleg zgoraj navedenih neželenih učinkov so pri pediatrični populaciji poročali še o naslednjih neželenih učinkih: okužba zgornjih dihal (31,9%), rinitis (8,3%) in gastroenteritis (11,1%).

Pediatrična populacija (starost od ≥ 1 meseca do manj kot 2 leti)

V študijo so dodatno vključili 11 bolnikov, starih od ≥ 1 meseca do manj kot 2 leti, tako da so prejeli zdravilo Opsumit brez randomizacije, 9 bolnikov iz skupine z odprtim zdravljenjem v študiji TOMORROW in 2 japonska bolnika iz študije PAH3001. Ob vključitvi so bili bolniki iz študije TOMORROW stari od 1,2 leta do 1,9 leta, mediano trajanje zdravljenja pa je bilo 37,1 tedna (od 7,0 tedna do 72,9 tedna). Starost dveh bolnikov iz študije PAH3001 je bila ob vključitvi 21 mesecev in 22 mesecev.

Na splošno je bil varnostni profil v tej pediatrični populaciji skladen s tistim, ki so ga opazili v populaciji odraslih in populaciji pediatričnih bolnikov, starih od ≥ 2 leti do manj kot 18 let, vendar je na voljo premalo kliničnih varnostnih podatkov, da bi lahko sprejeli trdne zaključke glede varnosti uporabe zdravila v populaciji pediatričnih bolnikov, mlajših od 2 let.

Varnost macitentana pri otrocih, mlajših od 2 let, ni bila dokazana (glejte poglavje 4.2).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Macitentan so dajali zdravim odraslim osebam v enkratnem odmerku do 600 mg. Od neželenih učinkov so opazili glavobol, navzeo in bruhanje. V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti standardne podpirne ukrepe, kot je potrebno. Zaradi visoke stopnje vezave macitentana na beljakovine ni verjetno, da bi bila dializa učinkovita.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihipertenzivi, antihipertenzivi za pljučno arterijsko hipertenzijo, oznaka ATC: C02KX04

Mehanizem delovanja

Endotelin (ET)-1 in njegova receptorja (ET_A in ET_B) posredujejo pri številnih učinkih, kot so vazokonstrikcija, fibroza, proliferacija, hipertrofija in vnetje. Pri boleznih, kot je PAH, se lokalni sistem ET poveča in sodeluje pri žilni hipertrofiji in poškodovanju organov.

Macitentan je peroralno aktiven močan antagonist receptorjev endotelina, ki učinkuje tako na receptorje ET_A kot ET_B in je *in vitro* približno 100-krat bolj selektiven za ET_A v primerjavi z ET_B. Macitentan kaže veliko afiniteto do receptorjev ET v celicah gladkih mišic pljučnih arterij pri človeku in vzdržuje njihovo zasedenost. Na ta način prepreči z endotelinom povzročeno aktivacijo sekundarnega sporočilnega sistema, ki ima za posledico vazokonstrikcijo in proliferacijo gladkih mišičnih celic.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo

Pri 742 bolnikih s simptomatsko PAH, ki so bili randomizirani v eno od treh skupin zdravljenja (placebo [N = 250], 3 mg [N = 250] ali 10 mg [N = 242] macitentana enkrat na dan), so opravili multicentrično, dvojno slepo, s placebom nadzorovano, od dogodkov odvisno študijo izidov zdravljenja faze 3, z vzporednimi skupinami, (AC-055-302/SERAPHIN), za oceno dolgotrajnega učinka na obolevnost ali smrtnost.

Ob izhodišču so večino vključenih bolnikov (64%) zdravili s stabilnim odmerkom specifičnega zdravila za PAH, bodisi s peroralnimi zaviralci fosfodiesteraze (61%) in/ali inhalacijskimi/peroralnimi prostanoidi (6%).

Primarni opazovani dogodek je bil čas do prvega pojava dogodka obolevnosti ali smrtnosti, do konca dvojno slepega zdravljenja, ki je bil opredeljen kot smrt ali atrijska septostomija ali presaditev pljuč ali uvedba intravenskih (i.v.) ali subkutanih (s.c.) prostanoidov ali drugo poslabšanje PAH. Drugo poslabšanje PAH je bilo opredeljeno kot prisotnost vseh treh naslednjih komponent: trajno zmanjšanje prehojene razdalje v 6 minutah (6MWD - 6-minute walk distance) za vsaj 15% od izhodišča; poslabšanje simptomov PAH (poslabšanje FR po SZO ali popuščanje desnega srčnega prekata); in potreba po novem zdravljenju PAH. Vse dogodke je potrdil neodvisni odbor za presojo, ki ni poznal oblike zdravljenja bolnika.

Pri vseh bolnikih so spremljali življenjski status do zaključka študije. Zaključek študije je bil določen, ko je bilo doseženo vnaprej določeno število dogodkov primarnega opazovanega dogodka. V obdobju med koncem zdravljenja in zaključkom študije so bolniki lahko prejeli odprto zdravljenje z 10 mg

macitentan ali alternativnim zdravilom za PAH. Celokupno mediano trajanje dvojno slepega zdravljenja je bilo 115 tednov (do največ 188 tednov na macitentanu).

Povprečna starost vseh bolnikov je bila 46 let (od 12-85 let, vključno z 20 bolniki, mlajšimi od 18 let, 706 bolniki med 18-74 let in 16 bolniki, starimi 75 let in več), pri čemer je bila večina bolnikov belcev (55%) in žensk (77%). Glede na FR po SZO je približno 52% bolnikov sodilo v razred II, 46% v razred III in 2% v razred IV.

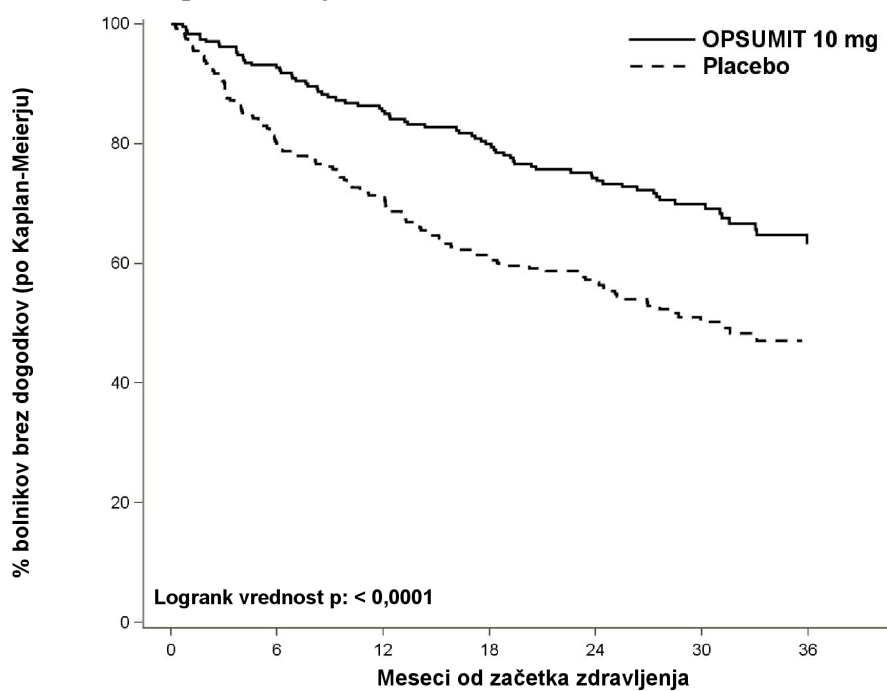
V študijski populaciji je bil najpogostejši vzrok idiopatska ali dedna PAH (57%), sledila je PAH zaradi bolezni vezivnega tkiva (31%), PAH, povezana z zdravljeno preprosto prirojeno boleznijo srca (8%) in PAH, povezana z drugimi vzroki (zdravila in toksini [3%] in HIV [1%]).

Izidi opazovanega dogodka

Zdravljenje z macitentanom 10 mg je povzročilo 45% zmanjšanje tveganja (razmerje tveganja [HR - hazard ratio] 0,55; 97,5-odstotni IZ 0,39 do 0,76; logrank vrednost $p < 0,0001$) za sestavljeni opazovani dogodek obolevnost-smrtnost do konca zdravljenja v primerjavi s placebom [Slika 1 in Preglednica 1]. Učinek zdravljenja je bil ugotovljen zgodaj in se je ohranjal.

Učinkovitost macitentana 10 mg ob primarnem opazovanem dogodku je bila v vseh podskupinah glede na starost, spol, etnično pripadnost, geografsko regijo in vzrok konsistentna, bodisi kot monoterapija ali v kombinaciji z drugim zdravljenjem PAH, in glede na FR po SZO (I/II in III/IV).

Slika 1 Ocena prvega dogodka obolevnosti-smrtnosti v študiji SERAPHIN po Kaplan-Meierju



Število, kjer obstaja tveganje

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

Preglednica 1 Povzetek izida dogodkov

Opazovani dogodek in statistika	Bolniki z dogodki		Primerjava zdravljenja: macitentan 10 mg v primerjavi s placebom			
	Placebo (N = 250)	Macitentan 10 mg (N = 242)	Zmanjšan je absolutne ga tveganja	Zmanjšanje relativnega tveganja (97,5-% IZ)	HR ^a (97,5-% IZ)	Logrank vrednost p
Dogodek obolevnosti-smrtnosti ^b	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Smrt ^c n (%)	19 (7,6%)	14 (5,8%)	2%	36% (-42 %; 71%)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Poslabšanje PAH n (%)	93 (37,2 %)	59 (24,4 %)	13 %	49% (27%; 65%)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
Uvedba i.v./s.c. prostanoida n (%)	6 (2,4 %)	1 (0,4 %)	2 %			

^a = na podlagi modela sorazmernosti ogroženosti po Coxu

^b = % bolnikov z dogodkom pri 36 mesecih = $100 \times (1 - \text{ocena po KM})$

^c = smrt iz vseh vzrokov do konca zdravljenja, ne glede na predhodno poslabšanje

Število smrti iz vseh vzrokov do konca študije z macitentanom 10 mg je bilo 35 v primerjavi s 44 na placebo (HR 0,77; 97,5% IZ: 0,46 do 1,28).

Tveganje smrti zaradi PAH ali hospitalizacije zaradi PAH do konca zdravljenja se je pri bolnikih, ki so prejeli macitentan 10 mg (50 dogodkov) v primerjavi s placebom (84 dogodkov), zmanjšalo za 50% (HR 0,50; 97,5% IZ: 0,34 do 0,75; logrank vrednost $p < 0,0001$). Pri 36 mesecih je bilo 44,6% bolnikov na placebo in 29,4% bolnikov na macitentanu 10 mg (absolutno zmanjšanje tveganja (ARR - Absolute Risk Reduction) = 15,2%) hospitaliziranih zaradi PAH ali pa je umrlo zaradi vzrokov, povezanih s PAH.

Simptomatski opazovani dogodki

Zmožnost vadbe so ocenili kot sekundarni opazovani dogodek. Zdravljenje z macitentanom 10 mg je v 6. mesecu povzročilo za placebo popravljeno povprečno zvišanje 6MWD za 22 metrov (97,5% IZ: 3 do 41; $p = 0,0078$). Ocena 6MWD glede na funkcionalni razred je pokazala za placebo popravljeno povprečno zvišanje od izhodišča do 6. meseca za 37 metrov (97,5% IZ: 5 do 69) pri bolnikih iz FR III/IV in za 12 metrov (97,5% IZ: -8 do 33) pri bolnikih iz FR I/II. Zvišanje 6MWD, doseženo z macitentanom, se je ohranilo ves čas trajanja študije.

Zdravljenje z macitentanom 10 mg je v 6. mesecu privedlo do 74% večje možnosti izboljšanja FR po SZO v primerjavi s placebom (razmerje tveganj 1,74; 97,5% IZ: 1,10 do 2,74; $p = 0,0063$).

Macitentan 10 mg je glede na ocenitev z vprašalnikom SF-36 izboljšal kakovost življenja.

Hemodinamski opazovani dogodki

Hemodinamske parametre so ocenili v podskupini bolnikov (placebo [N = 67], macitentan 10 mg [N = 57]) po 6 mesecih zdravljenja. Bolniki, zdravljeni z macitentanom 10 mg, so dosegli mediano zmanjšanje za 36,5% (97,5% IZ: 21,7 do 49,2%) pljučnega žilnega upora in zvišanje za 0,58 l/min/m² (97,5% IZ: 0,28 do 0,93 l/min/m²) v srčnem indeksu v primerjavi s placebom.

Podatki o dolgotrajnem zdravljenju pri PAH

V dolgotrajnem spremljanju 242 bolnikov, ki so v dvojno slepi fazi študije SERAPHIN prejeli 10 mg macitentan, so za 182 bolnikov, ki so nadaljevali zdravljenje z macitentanom v odprti podaljšani fazi študije (SERAPHIN odprto zdravljenje) (kohorta z dvojno slepim/odprtim zdravljenjem), Kaplan-Meierjeve ocene preživetja po 1, 2, 5, 7 in 9 letih znašale 95%, 89%, 73%, 63% oziroma 53%. Mediano trajanje spremljanja je bilo 5,9 leta.

Pediatrična populacija

Podatki o učinkovitosti pri pediatrični populaciji večinoma temeljijo na ekstrapolaciji na podlagi primerljivosti izpostavljenosti glede na tisto pri razponu učinkovitih odmerkov za odrasle, ki je mogoča zaradi podobnosti bolezni pri otrocih in odraslih, kot tudi na podlagi podpornih podatkov o učinkovitosti in varnosti iz spodaj opisane študije faze 3 TOMORROW.

Multicentrično, odprto, randomizirano študijo faze 3 z odprtim podaljšanjem z eno samo skupino preiskovancev (študijo TOMORROW) so izvedli za oceno farmakokinetike, učinkovitosti in varnosti uporabe macitentan pri pediatričnih bolnikih s simptomatsko PAH.

Primarni opazovani dogodek je bila opredelitev farmakokinetike (glejte poglavje 5.2).

Ključni sekundarni sestavljeni opazovani dogodek je bil čas do prvega CEC potrjenega (Clinical Events Committee – komisija za klinične dogodke) napredovanja bolezni v času od randomizacije do obiska ob koncu osnovnega obdobja študije (EOCP - end of the core period); pri čemer je bilo napredovanje bolezni opredeljeno kot smrt (iz katerega koli vzroka) ali atrijska septostomija ali Pottsova anastomoza ali uvrstitev na čakalni seznam za presaditev pljuč ali hospitalizacija zaradi poslabšanja PAH ali klinično poslabšanje PAH. Klinično poslabšanje PAH je bilo opredeljeno kot: potreba po novem zdravljenju ali uvedba novega za PAH specifičnega zdravila ali intravenskega diuretika ali kontinuirana uporaba kisika IN najmanj eno od naslednjega: poslabšanje FR po SZO ali pojavljanje na novo ali poslabšanje sinkope ali pojavljanje na novo ali poslabšanje najmanj dveh simptomov PAH ali pojavljanje na novo ali poslabšanje znakov desnostranskega srčnega popuščanja, ki ni odzivno na peroralne diuretike.

Drugi sekundarni opazovani dogodki so vključevali čas do prve CEC potrjene hospitalizacije zaradi PAH, čas do CEC potrjene smrti zaradi PAH (za oboje velja, da štejejo dogodki, ki se zgodijo v času od randomizacije do EOCP), čas do smrti iz katerega koli vzroka v času od randomizacije do EOCP, sprememba FR po SZO in vrednosti NT-proBNP (N-terminalni prohormon možganskega natriuretičnega peptida, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide).

Pediatrična populacija (starost od ≥ 2 leti do manj kot 18 let)

Skupno 148 bolnikov, starih od ≥ 2 leti do manj kot 18 let, so randomizirali v razmerju 1:1, tako da so prejeli bodisi macitentan ali standardno oskrbo (SoC - standard of care). Standardna oskrba je vključevala za PAH nespecifično zdravljenje in/ali največ 2 za PAH specifični zdravili (kar vključuje druge ERA) razen macitentan in intravenskih/subkutanih prostanoidov. Povprečna starost je bila 9,8 leta (od 2,1 leta do 17,9 leta), pri čemer je bilo 35 (23,6%) bolnikov starih od ≥ 2 do < 6 let, 61 (41,2%) jih je bilo starih od ≥ 6 do < 12 let in 52 (35,1%) je bilo starih od ≥ 12 do < 18 let. Večina bolnikov je bila belcev (51,4%) in ženskega spola (59,5%). Glede na FR po SZO so bolniki sodili bodisi v razred I (25,0%), razred II (56,1%) ali razred III (18,9%).

V študijski populaciji je bil najpogostejši etiološki vzrok idiopatska PAH (48,0%), sledile so PAH po operaciji prirojene srčne napake (28,4%), PAH pridružena prirojeni srčni napaki (17,6%), dedna PAH (4,1%) in PAH pridružena sistemski vezivnotkivni bolezni (2,0%). Med prirojenimi srčnimi napakami so imeli bolniki samo značilno majhne sočasne srčne napake, kot so predtrikuspidalni ter potrikuspidalni spoj, atrijski septalni defekt, ventrikularni septalni defekt ali persistentni arteriozni duktus, od katerih nobena ne predstavlja vzroka za PAH take stopnje.

Povprečno trajanje zdravljenja v randomizirani študiji je bilo 183,4 tedna v skupini z macitentanom in 130,6 tedna v skupini s SoC.

V skupini z macitentanom so opazili manj dogodkov CEC potrjenega napredovanja bolezni v sklopu ključnega sekundarnega opazovanega dogodka (21 dogodkov/73 bolnikov, 29%) kot v skupini s SoC (24 dogodkov/75 bolnikov, 32%), kar pomeni 3 odstotke absolutnega zmanjšanja tveganja. Razmerje tveganja je bilo 0,828 (95-odstotni IZ 0,460; 1,492; dvostranska stratificirana vrednost $p = 0,567$). Numerični trend v prid macitentanu je bil predvsem na račun kriterija kliničnega poslabšanja PAH.

Analize drugih sekundarnih dogodkov za oceno učinkovitosti

V obeh skupinah so opazili enako število dogodkov prvotno potrjene hospitalizacije zaradi PAH (macitentan 11 v primerjavi s SoC 11; prilagojeno HR = 0,912, 95-odstotni IZ 0,393; 2,118). Kar zadeva čas do CEC potrjene smrti zaradi PAH in smrti iz katerega koli vzroka, so v skupini z macitentanom zabeležili skupno 7 smrti (od tega 6 zaradi PAH po presoji CEC), v skupini s SoC pa 6 smrti (od tega 4 zaradi PAH po presoji CEC).

Delež bolnikov v razredu I ali II glede na FR po SZO je bil numerično večji v skupini z macitentanom kot v skupini s SoC tako v 12. tednu (88,7% v skupini z macitentanom in 81,7% v skupini s SoC) kot v 24. tednu (90,0% v skupini z macitentanom in 82,5% v skupini s SoC).

Zdravljenje z macitentanom je nekoliko bolj zmanjšalo odstotek izhodiščne vrednosti NT-proBNP (pmol/l) v 12. tednu kot uporaba standardne oskrbe (razmerje geometričnih sredin: 0,72; 95-odstotni IZ: 0,49 do 1,05), vendar rezultati niso bili statistično značilni (dvostranska vrednost $p = 0,086$). Statistično neznačilen trend je bil manj izrazit v 24. tednu (razmerje geometričnih sredin: 0,97; 95-odstotni IZ: 0,66 do 1,43; dvostranska vrednost $p = 0,884$).

Rezultati za oceno učinkovitosti so bili pri bolnikih, starih od ≥ 2 leti do manj kot 18 let podobni kot pri odraslih bolnikih.

Pediatrična populacija (starost od ≥ 1 meseca do manj kot 2 leti)

V študijo so dodatno vključili 11 bolnikov, starih od ≥ 1 meseca do manj kot 2 leti, tako da so prejeli macitentan brez randomizacije, 9 bolnikov iz skupine z odprtim zdravljenjem v študiji TOMORROW in 2 japonska bolnika iz študije PAH3001. Študija PAH3001 je bila multicentrična, odprta študija faze 3 z eno samo skupino japonskih pediatričnih preiskovancev s PAH (starih od ≥ 3 mesece do < 15 let). Študijo so izvajali z namenom ocenjevanja farmakokinetike in učinkovitosti macitentana.

Ob izhodišču je 6 bolnikov iz študije TOMORROW prejelo katerega od zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5i - phosphodiesterase 5 inhibitor). Ob vključitvi so bili bolniki stari od 1,2 leta do 1,9 leta. Glede na FR po SZO so bolniki sodili bodisi v razred II (4) ali razred I (5). Najpogostejši etiološki vzrok PAH je bila PAH pridružena prirojeni srčni napaki (5 bolnikov), sledila je idiopatska PAH (4 bolniki). Sprva so bolniki prejeli dnevni odmerek 2,5 mg macitentana, dokler niso bili stari 2 leti. Po medianem trajanju spremljanja 37,3 tedna pri nobenem od bolnikov ni prišlo do CEC potrjenega dogodka napredovanja bolezni, CEC potrjene hospitalizacije zaradi PAH, CEC potrjene smrti zaradi PAH ali smrti iz katerega koli vzroka. Vrednost NT-proBNP se je znižala za 42,9% ($n = 6$) v 12. tednu, za 53,2% ($n = 5$) v 24. tednu in za 26,1% ($n = 6$) v 36. tednu.

Ob izhodišču je en japonski bolnik iz študije PAH3001 prejel zdravljenje s PDE5i. Oba japonska bolnika sta bila moškega spola, ob vključitvi sta bila stara 21 mesecev oziroma 22 mesecev. Glede na FR po panamski razvrstitvi sta bila oba bolnika v razredih I in II, glavni etiološki vzrok PAH pa je bila PAH po operaciji. V 24. tednu so zabeležili znižanje izhodiščne vrednosti NT-proBNP za -3,894 pmol/l oziroma -16,402 pmol/l.

Primerljivost izpostavljenosti glede na tisto pri odraslih bolnikih v tej starostni skupini ni bila dokazana (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko macitentana in njegovega aktivnega presnovka so dokumentirali pretežno pri zdravih odraslih osebah. Izpostavljenost macitentanu pri bolnikih s PAH je bila približno 1,2-krat večja kot pri zdravih osebah. Izpostavljenost bolnikov aktivnemu presnovku, ki je približno 5-krat manj močan od macitentana, je bila približno 1,3-krat višja kot pri zdravih osebah. Resnost bolezni pri bolnikih s PAH ni vplivala na farmakokinetiko macitentana.

Po večkratnem dajanju je farmakokinetika macitentana sorazmerna z odmerkom do in vključno s 30 mg.

Absorpcija

Največje koncentracije macitentana v plazmi so bile dosežene približno 8-9 ur po uporabi filmsko obloženih tablet in disperzibilnih tablet. Nato se koncentracije macitentana in njegovega aktivnega presnovka v plazmi počasi zmanjšujejo, z navideznim končnim razpolovnim časom približno 16 ur oz. 48 ur.

Pri zdravih osebah se izpostavljenost macitentanu in njegovemu aktivnemu presnovku v prisotnosti hrane ne spremeni, zato se lahko macitentan uporablja s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Macitentan in njegov aktivni presnovek aprocitentan se v visoki meri vežeta na beljakovine v plazmi (> 99%), pretežno na albumin in v manjšem obsegu na alfa-1 kisli glikoprotein. Macitentan in njegov aktivni presnovek aprocitentan se v tkivu dobro porazdelita, kot kaže navidezni volumen porazdelitve (V_{ss}/F), ki je približno 50 l za macitentan in 40 l za aprocitentan.

Biotransformacija

Macitentan ima štiri primarne presnovne poti. Rezultat oksidativne depropilacije sulfamida je farmakološko aktiven presnovek aprocitentan. Ta reakcija je odvisna od sistema citokroma P450, pretežno CYP3A4 (približno 99%) z manjšimi prispevki CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19. Aktivni presnovek cirkulira v plazmi pri človeku in lahko prispeva k farmakološkemu učinku. Druge presnovne poti dajejo produkte brez farmakološke aktivnosti. V teh presnovnih poteh ima poglobljeno vlogo CYP2C9, v manjši meri pa sodelujejo encimi CYP2C8, CYP2C19 in CYP3A4.

Izločanje

Macitentan se izloča le po obsežni presnovi. Glavna pot izločanja je z urinom, ki predstavlja približno 50% odmerka.

Primerjava med filmsko obloženimi tabletami in disperzibilnimi tabletami

V študiji z 28 zdravimi preiskovanci so za macitentan 10 mg dokazali bioekvivalenco med eno filmsko obloženo tableto in 4 x 2,5-miligramskimi disperzibilnimi tabletami.

Posebne skupine bolnikov

Starost, spol ali etnična pripadnost nimajo klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko macitentana in njegovega aktivnega presnovka.

Okvara ledvic

Izpostavljenost macitentanu se je pri odraslih bolnikih s hudo okvaro ledvic zvečala za 1,3-krat in njegovemu aktivnemu presnovku za 1,6-krat. To zvečanje se ne smatra kot klinično pomembno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara jeter

Izpostavljenost macitentanu se je pri odraslih osebah z blago jetrno okvaro zmanjšala za 21%, z zmerno za 34% in s hudo za 6%, aktivnemu presnovku pa za 20% pri blagi okvari jeter, za 25% pri zmerni in za 25% pri hudi. To zmanjšanje se ne smatra kot klinično pomembno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pediatrična populacija (starost od ≥ 1 meseca do manj kot 18 let)

Farmakokinetiko macitentana in njegovega aktivnega presnovka aprocitentana so ovrednotili pri 47 pediatričnih bolnikih, ki so bili stari ≥ 2 leti, in pri 11 bolnikih, ki so bili stari od ≥ 1 meseca do manj kot 2 leti.

Na telesno maso prilagojeni odmerni režimi macitentana pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 leti do manj kot 18 let, so povzročili izmerjene/simulirane izpostavljenosti, ki so bile primerljive z izpostavljenostjo, ki so izmerili pri odraslih bolnikih s PAH in pri zdravih preiskovancih, ki so prejeli odmerek 10 mg enkrat na dan.

V starostni skupini od ≥ 1 meseca do manj kot 2 leti niso dosegli izpostavljenosti macitentanu, ki bi bila primerljiva s tisto pri odraslih bolnikih s PAH, ki prejema 10 mg macitentana enkrat na dan (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri psih je macitentan znižal krvni tlak pri izpostavljenostih, podobnih terapevtski izpostavljenosti pri ljudeh. Intimalno odebelitev koronarnih arterij so po 4. do 39. tednih zdravljenja opazili pri izpostavljenosti, 17-krat večji od izpostavljenosti pri ljudeh. Zaradi občutljivosti, specifične za živalsko vrsto, in varnostne meje ta izsledek ni pomemben za ljudi.

Pri miših, podganah in psih so po zdravljenju z macitentanom opazili povečanje mase jeter in hepatocelično hipertrofijo. Te spremembe so bile v veliki meri reverzibilne in so prilagoditev jeter na večje presnovne zahteve, kar ni neželeni učinek.

Macitentan je pri vseh odmerkih v študijah kancerogenosti pri miših induciral minimalno do blago hiperplazijo sluznice in vnetno infiltracijo v podsluznico nosne votline. V 3-mesečni študiji toksičnosti pri miših ali v študijah pri podganah in psih niso opazili toksičnosti v nosni votlini.

Macitentan ni bil genotoksičen v standardnem nizu raziskav *in vitro* in *in vivo*. Macitentan *in vivo* ni bil fototoksičen po enem odmerku v izpostavljenosti, ki je bila do 24-krat večja od izpostavljenosti pri ljudeh.

Študije kancerogenosti, ki so trajale 2 leti, niso razkrile kancerogenega potenciala pri izpostavljenosti, ki je bila pri podganah 18-krat in pri miših 116-krat večja kot pri ljudeh.

V študijah kronične toksičnosti so pri podganjih samcih in psih opazili testikularno tubularno dilatacijo z varnostno mejo 11,6 pri podganah oz. 5,8 pri psih. Tubularna dilatacija je bila v celoti reverzibilna. Po 2 letih zdravljenja so pri podganah opazili testikularno tubularno atrofijo pri izpostavljenosti, ki je bila 4-krat večja kot pri ljudeh.

Hipospematogenezo so opazili v doživljenjskih študijah kancerogenosti pri podganah in v študijah s ponavljajočimi odmerki pri psih pri izpostavljenostih z varnostno mejo 9,7 pri podganah in 23 pri psih. Varnostna meja za plodnost je bila 18 za samce in 44 za samice podgan. Pri miših po zdravljenju, ki je trajalo do 2 leti, niso opazili sprememb na testisih.

Macitentan je bil pri kuncih in podganah v vseh testiranih odmerkih teratogen. Pri obeh vrstah so opazili kardiovaskularne nenormalnosti in nenormalnosti v fuziji mandibularnega loka.

Dajanje macitentana podganjim samicam od pozne brejosti in ves čas laktacije je pri izpostavljenosti matere, ki je bila 5-krat večja od izpostavljenosti pri ljudeh, povzročilo manjše preživetje mladičev in zmanjšano sposobnost razmnoževanja mladičev, ki so bili izpostavljeni macitentanu v poznem obdobju v maternici in z mlekom v obdobju laktacije.

Zdravljenje juvenilnih podgan od 4. dneva do 114. dneva po rojstvu je povzročilo zmanjšano pridobivanje telesne mase, kar je pri razvoju povzročilo sekundarne učinke (rahlje zamik v spuščanju mod, reverzibilno zmanjšanje dolžine dolgih kosti, podaljšan estrusni cikel). Pri izpostavljenosti, ki je bila 7-krat večja kot izpostavljenost pri ljudeh, so opazili rahlo povečanje pred- in poimplantacijske izgube zarodkov, zmanjšano povprečno število mladičev in zmanjšano maso mod in epididimisa. Pri izpostavljenosti, ki je bila 3,8-krat večja kot izpostavljenost pri ljudeh, so opazili testikularno tubularno atrofijo in minimalni učinek na spremenljivke reprodukcije in morfologijo sperme.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460i)
natrijev karboksimetilškrob vrste A
povidon
magnezijev stearat (E470b)
polisorbat 80 (E433)

Filmska obloga

poli (vinilalkohol) (E1203)
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
sojin lecitin (E322)
ksantanski gumi (E415)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Beli, neprozorni pretisni omoti iz PVC/PE/PVdC/aluminija v škatlah, ki vsebujejo po 15 ali 30 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. december 2013
Datum zadnjega podaljšanja: 23 avgust 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Opsumit 2,5 mg disperzibilne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena disperzibilna tableta vsebuje 2,5 mg macitentana.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena disperzibilna tableta vsebuje približno 25 mg izomalta.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Disperzibilna tableta.

Okrogla (premera 9 mm) bela do skoraj bela disperzibilna tableta, z vtisnjeno oznako "2.5" na eni strani in "Mn" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Opsumit je kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji indicirano za dolgotrajno zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH) pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 leti do manj kot 18 let, s funkcionalnim razredom (FR) II do III po SZO (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami v zdravljenju PAH.

Odmerjanje

Pediatrična populacija (starost od ≥ 2 leti do manj kot 18 let)

Priporočeni dnevni odmerek zdravila Opsumit je odvisen od telesne mase (Preglednica 1). Zdravilo Opsumit je treba jemati vsak dan ob približno istem času.

Preglednica 1: Odmerni režim na osnovi telesne mase

Telesna masa (kg)	Dnevni odmerek	Priporočeno število tablet, ki jih je treba uporabiti
≥ 10 in < 20	5 mg	2 x 2,5 mg
≥ 20 in < 40	7,5 mg	3 x 2,5 mg
≥ 40	10 mg	4 x 2,5 mg*

*Zdravilo Opsumit je na voljo tudi v obliki 10-miligramskih filmsko obloženih tablet. Zdravilo Opsumit v obliki ene 10-miligramske filmsko obložene tablete je bioekvivalentno štirim 2,5-miligramskim disperzibilnim tabletam. To pomeni, da je eno filmsko obloženo tableto mogoče uporabiti kot neposredni nadomestek pri pediatričnih bolnikih, ki imajo telesno maso najmanj 40 kg in so stari 2 leti ali več (glejte poglavje 5.2). Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za Opsumit filmsko obložene tablete.

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Opsumit, mu ga dajte čimprej, nato pa naj nadaljuje z naslednjim odmerkom po običajnem razporedu. Bolnik naj ne vzame dveh odmerkov hkrati, če je odmerek izpustil.

Posebne populacije

Starejši

Prilagajanje odmerka pri bolnikih, starejših od 65 let, ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Na podlagi farmakokinetičnih (FK) podatkov odmerka pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Vendar pa kliničnih izkušenj z uporabo macitentana pri bolnikih s PAH z zmerno ali hudo okvaro jeter ni. Zdravila Opsumit se ne sme uvesti bolnikom s hudo okvaro jeter ali s klinično pomembno zvišanimi jetrnimi aminotransferazami (več kot trikratna zgornja meja normalne vrednosti ($> 3 \times \text{ULN}$ (upper limit of normal))); glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Okvara ledvic

Na podlagi FK podatkov prilagoditev odmerka pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebna. Kliničnih izkušenj z uporabo macitentana pri bolnikih s PAH s hudo okvaro ledvic ni. Uporaba zdravila Opsumit ni priporočljiva pri bolnikih na dializi (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Odmerjanje in učinkovitost macitentana pri otrocih, mlajših od 2 let, nista bila dokazana. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Zdravilo Opsumit je treba jemati peroralno enkrat na dan skupaj s hrano ali brez nje.

Eno ali več Opsumit disperzibilnih tablet je treba razpustiti v tekočini sobne temperature; zaužiti se jih sme samo v obliki peroralne suspenzije. Peroralno suspenzijo je mogoče pripraviti in dajati s pomočjo žlice ali majhnega kozarca. Paziti je treba, da bolnik zagotovo zaužije celoten odmerek zdravila. Če se zdravila ne uporabi takoj po pripravi, ga je treba zavreči in pripraviti nov odmerek zdravila. Roke si je treba temeljito umiti in osušiti pred in po pripravljanju zdravila (glejte poglavje 6.6).

Dajanje zdravila z žlico

Predpisan dnevni odmerek ene ali več disperzibilnih tablet je treba položiti v žlico s pitno vodo sobne temperature, da nastane bela motna tekočina. Tekočino lahko s konico noža nežno mešate 1 do 3 minute, da pospešite suspendiranje. Zdravilo lahko daste bolniku, da ga zaužije takoj ali pa mu primešate še malo jabolčne kaše ali jogurta za lažje zaužitje. Na žlico je treba dodati še malo vode, jabolčne kaše ali jogurta in to dati bolniku, tako da zagotovo prejme celoten odmerek zdravila.

Namesto s pitno vodo je mogoče peroralno suspenzijo pripraviti s pomarančnim sokom, jabolčnim sokom ali posnetim mlekom.

Dajanje zdravila s kozarcem

Predpisan dnevni odmerek ene ali več disperzibilnih tablet je treba položiti v majhen kozarec, v katerem je malo (največ 100 ml) pitne vode sobne temperature, da nastane bela motna tekočina. Tekočino lahko z žlico nežno mešate 1 do 2 minuti. Zdravilo dajte bolniku, da ga zaužije takoj. V kozarec je treba dodati še malo vode in jo z isto žlico premešati, da se ponovno zmeša še morebiten ostanek zdravila. Bolniku je treba dati celotno vsebino kozarca, tako da zagotovo prejme celoten odmerek zdravila.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Nosečnost (glejte poglavje 4.6).
- Ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Dojenje (glejte poglavje 4.6).
- Bolniki s hudo okvaro jeter (s cirozo ali brez nje) (glejte poglavje 4.2).
- Izhodiščne vrednosti jetrnih aminotransferaz (aspartat aminotransferaze (AST) in/ali alanin aminotransferaz (ALT) $> 3 \times \text{ULN}$) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Razmerja med koristjo in tveganjem macitentana pri bolnikih s funkcionalnim razredom pljučne arterijske hipertenzije I po SZO niso ugotavljali.

Delovanje jeter

S PAH in z antagonisti endotelinskih receptorjev (ERA - endothelin receptor antagonists) je povezano zvišanje jetrnih aminotransferaz (AST, ALT). Zdravila Opsumit se ne sme uvesti pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ali zvišanimi aminotransferazami (> 3 -kratna ULN)) (glejte poglavji 4.2 in 4.3) in se ne priporoča pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro. Pred uvedbo zdravila Opsumit je treba pridobiti rezultate preiskav jetrnih encimov.

Bolnike je treba spremljati za pojav znakov poškodbe jeter, priporoča pa se tudi mesečno spremljanje vrednosti ALT in AST. Če se pojavijo trdovratna, nepojasnjena, klinično pomembna zvišanja aminotransferaz ali če zvišanja spremlja zvišanje bilirubina $> 2 \times \text{ULN}$ ali klinični simptomi okvare jeter (npr. zlatenica), je treba zdravljenje z zdravilom Opsumit prekiniti.

O ponovni uvedbi zdravila Opsumit lahko razmislite, ko se ravni jetrnih encimov pri bolnikih, ki niso imeli kliničnih simptomov okvare jeter, normalizirajo. Priporoča se pridobitev nasveta hepatologa.

Koncentracije hemoglobina

Zdravljenje z antagonisti endotelinskih receptorjev, vključno z macitentanom, je povezano z zmanjšanjem koncentracij hemoglobina (glejte poglavje 4.8). V s placebom nadzorovanih študijah z macitentanom povezano zmanjšanje koncentracij hemoglobina ni bilo progresivno in se je po prvih 4-12 tednih zdravljenja stabiliziralo, nato pa je ostalo med kroničnim zdravljenjem stabilno. Z macitentanom in drugimi ERA so poročali o primerih anemije, zaradi katere je bilo potrebno zdravljenje s transfuzijo krvnih celic. Uvedba zdravila Opsumit ni priporočljiva pri bolnikih s hudo anemijo. Priporočljivo je, da pred uvedbo zdravljenja izmerite koncentracije hemoglobina, nato pa preiskave med zdravljenjem ponavljate, kot je klinično indicirano.

Pljučna vensko-okluzivna bolezen

Pri uporabi vazodilatatorjev (v glavnem prostaciklinov) pri bolnikih s pljučno vensko-okluzivno boleznijo so poročali o primerih pljučnega edema. Posledično je treba pomisliti na možnost pljučne vensko-okluzivne bolezni, če se pojavijo znaki pljučnega edema pri bolnikih s PAH, ki prejemajo macitentan.

Uporaba pri ženskah v rodni dobi

Zdravljenje z zdravilom Opsumit se sme pri ženskah v rodni dobi uvesti samo, če je bila odsotnost nosečnosti potrjena, če je bilo ženski ustrezno svetovano glede uporabe kontracepcije in če uporablja učinkovito kontracepcijo (glejte poglavji 4.3 in 4.6). Ženske še 1 mesec po prekinitvi uporabe zdravila Opsumit ne smejo zanositi. V času zdravljenja z zdravilom Opsumit se priporočajo mesečni testi za zgodnje odkrivanje nosečnosti.

Sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP3A4

V prisotnosti močnih induktorjev CYP3A4 se lahko učinkovitost macitentana zmanjša. Kombinaciji macitentana z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, šentjanževka, karbamazepin in fenitoin) se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP3A4

Pri sočasni uporabi macitentana z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon, ritonavir in sakvinavir) je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z zmernimi dvojnimi zaviralci CYP3A4 in CYP2C9 ali s kombinacijo zaviralcev CYP3A4 oziroma CYP2C9

Pri sočasni uporabi macitentana z zmernimi dvojnimi zaviralci CYP3A4 in CYP2C9 (npr. flukonazol in amjodaron) je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Previdnost je potrebna tudi pri sočasni uporabi macitentana s kombinacijo zmernega zaviralca CYP3A4 (npr. ciprofloksacin, ciklosporin, diltiazem, eritromicin, verapamil) in zmernega zaviralca CYP2C9 (npr. mikonazol, piperin) (glejte poglavje 4.5).

Okvara ledvic

Bolniki z okvaro ledvic so lahko med zdravljenjem z macitentanom bolj izpostavljeni tveganju hipotenzije in anemije. Zato se priporoča spremljanje krvnega tlaka in hemoglobina. Kliničnih izkušenj z uporabo macitentana pri bolnikih s PAH in hudo okvaro ledvic ni. Pri tej populaciji se priporoča previdnost. Z uporabo macitentana pri bolnikih na dializi ni izkušenj, zato uporaba zdravila Opsumit pri tej populaciji ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Opsumit disperzibilne tablete vsebujejo izomalt. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

Druge pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije *in vitro*

Encim, ki je v največji meri vpleten pri presnovi macitentana in nastajanju njegovega aktivnega presnovka aprocitentana, je citokrom P450 CYP3A4, v manjši meri pa sodelujejo še encimi CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19 (glejte poglavje 5.2). Macitentan in njegovi aktivni presnovki nimajo klinično pomembnega zaviralnega ali induksijskega učinka na encime citokroma P450.

Macitentan in njegov aktivni presnovek v klinično pomembnih koncentracijah nista zaviralca jetrnih ali ledvičnih privzemnih prenašalcev, vključno z organskimi anionskimi prenašalskimi polipeptidi (OATP1B1 in OATP1B3). Macitentan in njegov aktivni presnovek nista pomembna substrata za OATP1B1 in OATP1B3, vendar vstopata v jetra s pasivno difuzijo.

Macitentan in njegov aktivni presnovek v klinično pomembnih koncentracijah nista zaviralca jetrne ali ledvične iztočne črpalke, vključno s proteinom odpornosti na več zdravil (P-gp, MDR-1), prenašalci za ekstruzijo več zdravil in toksinov (MATE1 in MATE2-K). Macitentan ni substrat za P-gp/MDR-1.

Macitentan in njegov aktivni presnovek v klinično pomembnih koncentracijah ne delujeta medsebojno z beljakovinami, ki sodelujejo pri jetrnem prenosu žolčne soli, tj. z eksportno črpalko žolčne soli (BSEP - bile salt export pump) in polipeptidom, ki je soprenašalec od natrija odvisnega taurholata (NTCP - sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide).

Študije *in vivo*

Močni induktorji CYP3A4

Sočasno zdravljenje z rifampicinom 600 mg na dan, močnim induktorjem CYP3A4, je zmanjšalo izpostavljenost macitentanu v stanju dinamičnega ravnovesja za 79%, a ni vplivalo na izpostavljenost aktivnemu presnovku. V prisotnosti močnega induktorja CYP3A4, kot je rifampicin, je treba upoštevati zmanjšano učinkovitost macitentana. Kombinaciji macitentana z močnimi induktorji CYP3A4 se je treba izogniti (glejte poglavje 4.4).

Ketokonazol

V prisotnosti ketokonazola 400 mg enkrat na dan, močnim zaviralcem CYP3A4, se je izpostavljenost macitentanu zvišala za približno 2-krat. Predvideno zvišanje je bilo približno 3-kratno v prisotnosti ketokonazola 200 mg dvakrat na dan z uporabo fiziološkega modela farmakokinetičnega modeliranja (PBPK). Upoštevati je treba negotovosti takega modeliranja. Izpostavljenost aktivnemu presnovku macitentana se je zmanjšala za 26%. Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi macitentana z močnimi zaviralci CYP3A4 (glejte poglavje 4.4).

Flukonazol

V prisotnosti 400 mg flukonazola enkrat na dan, zmerne dvojne zaviralca CYP3A4 in CYP2C9, se izpostavljenost macitentanu lahko zveča približno 3,8-krat na osnovi modeliranja PBPK. Vendar pa do klinično pomembne spremembe v izpostavljenosti aktivnemu presnovku macitentana ni prišlo. Upoštevati je treba negotovosti takega modeliranja. Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi macitentana z zmernimi dvojnimi zaviralci CYP3A4 in CYP2C9 (npr. flukonazol in amjodaron) (glejte poglavje 4.4).

Previdnost je potrebna tudi pri sočasni uporabi macitentana s kombinacijo zmerne zaviralca CYP3A4 (npr. ciprofloksacin, ciklosporin, diltiazem, eritromicin, verapamil) in zmerne zaviralca CYP2C9 (npr. mikonazol, piperin) (glejte poglavje 4.4).

Varfarin

Dajanje macitentana v več odmerkih po 10 mg enkrat na dan ni vplivalo na izpostavljenost S-varfarinu (substrat CYP2C9) ali R-varfarinu (substrat CYP3A4) po enem odmerku 25 mg varfarina. Macitentan ni vplival na farmakodinamični učinek varfarina na mednarodno normalizirano razmerje (INR, International Normalized Ratio). Varfarin ni vplival na farmakokinetiko macitentana in njegovega aktivnega presnovka

Sildenafil

V stanju dinamičnega ravnovesja se je izpostavljenost sildenafilu 20 mg trikrat na dan zvečala za 15 % med sočasno uporabo macitentana 10 mg enkrat na dan. Sildenafil, ki je substrat CYP3A4, ni vplival na farmakokinetiko macitentana, medtem ko se je izpostavljenost aktivnemu presnovku macitentana zmanjšala za 15%. Te spremembe niso klinično pomembne. Učinkovitost in varnost macitentana v kombinaciji s sildenafilom pri odraslih bolnikih s PAH so dokazali v s placebom nadzorovanem preskušanju.

Ciklosporin A

Sočasno zdravljenje s ciklosporinom A 100 mg dvakrat na dan, kombiniranim zaviralcem CYP3A4 in OATP, v stanju dinamičnega ravnovesja ni spremenilo izpostavljenosti macitentanu in njegovemu aktivnemu presnovku v klinično pomembnem obsegu.

Hormonski kontraceptivi

Macitentan 10 mg enkrat na dan ni vplival na farmakokinetiko peroralnega kontraceptiva (noretisteron 1 mg in etinilestradiol 35 µg).

Zdravila, ki so substrati proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP-Breast cancer resistance protein)
Macitentan v odmerku 10 mg enkrat na dan ni vplival na farmakokinetiko substrata BCRP (1 mg rociguata; 10 mg rosuvastatina).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Uporaba pri ženskah v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženska

Zdravljenje z zdravilom Opsumit se sme pri ženskah v rodni dobi uvesti samo, če je bila odsotnost nosečnosti potrjena, če je bilo ženski ustrezno svetovano glede uporabe kontracepcije in če uporablja učinkovito kontracepcijo (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Ženske še 1 mesec po prekinitvi uporabe zdravila Opsumit ne smejo zanositi. V času zdravljenja z zdravilom Opsumit se priporočajo mesečni testi nosečnosti za zgodnje ugotavljanje morebitne nosečnosti.

Nosečnost

Podatkov o uporabi macitentana pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi še ni znano. Zdravilo Opsumit je kontraindicirano med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ni znano, ali se macitentan izloča v materino mleko. Pri podganah se macitentan in njegovi presnovki med dojenjem izločajo v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Zdravilo Opsumit je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Plodnost pri moških

Po zdravljenju z macitentanom so pri samcih živali opazili razvoj testikularne tubularne atrofije (glejte poglavje 5.3). Pri bolnikih, ki so jemali ERA, so opazili zmanjšanje števila semenčic. Macitentan lahko, tako kot drugi ERA, negativno vpliva na spermatogenezo pri moških.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Macitentan ima blag vpliv na sposobnost kolesarjenja, vožnje in upravljanja strojev. Študij učinkov na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar se lahko pojavijo neželeni učinki (npr. glavobol, hipotenzija), ki lahko vplivajo na sposobnost kolesarjenja, vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali v študiji SERAPHIN, so bili nazofaringitis (14%), glavobol (13,6%) in anemija (13,2%, glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov

Varnost macitentana so ocenili v dolgotrajnem s placebom nadzorovanem preskušanju pri 742 odraslih in adolescenčnih bolnikih s simptomatsko PAH (študija SERAPHIN). Povprečno trajanje zdravljenja je bilo 103,9 tedna v skupini, ki je prejela 10 mg macitentana in 85,3 tedna v skupini s placebom.

Neželeni učinki, povezani z macitentanom, pridobljeni v tej klinični študiji, so predstavljeni v spodnji preglednici. Vključeni so tudi neželeni učinki iz obdobja trženja zdravila.

Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	nazofaringitis
	zelo pogosti	bronhitis
	pogosti	faringitis
	pogosti	gripa
	pogosti	okužba sečil
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	anemija, zmanjšana koncentracija hemoglobina ⁵
	pogosti	levkopenija ⁶
	pogosti	trombocitopenija ⁷
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivostne reakcije (npr. angioedem, pruritus, izpuščaj) ¹
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol
Žilne bolezni	pogosti	hipotenzija ² , zardevanje
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	kongestija nosu ¹
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	zvišane koncentracije aminotransferaze ⁴
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti	močnejše/pogostejše krvavitve iz maternice ⁸
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	edem, zastajanje tekočine ³

¹ Podatki iz združenih, s placebom nadzorovanih študij.

⁸ Izraz vključuje naslednje prednostne izraze: močna menstrualna krvavitev, nenormalna krvavitev iz maternice, intermenstrualna krvavitev, krvavitev iz maternice/nožnice, polimenoreja in neredna menstruacija. Pogostnost temelji na izpostavljenosti pri ženskah.

Opis izbranih neželenih učinkov

² Hipotenzijo povezujejo z uporabo ERA, vključno z macitentanom. V študiji SERAPHIN, dolgotrajni, dvojno slepi študiji pri bolnikih s PAH, so o hipotenziji poročali pri 7,0% bolnikov, ki so prejeli 10 mg macitentana, in pri 4,4% bolnikov, ki so prejeli placebo. To ustreza 3,5 dogodka/100 bolnikov-let pri macitentanu 10 mg v primerjavi z 2,7 dogodka/100 bolnikov-let pri placebo.

³ Edem/zastajanje tekočine povezujejo z uporabo ERA, vključno z macitentanom. V študiji SERAPHIN, dolgotrajni, dvojno slepi študiji pri bolnikih s PAH, je bila incidenca neželenega učinka edema 21,9% v skupini, ki je prejela macitentan 10 mg, in 20,5% v skupini, ki je prejela placebo. V dvojno slepi študiji pri odraslih bolnikih z idiopatsko pljučno fibrozo je bila incidenca neželenega učinka perifernega edema 11,8% v skupini, zdravljeni z macitentanom, in 6,8% v skupini s placebom. V dveh dvojno slepih kliničnih študijah pri odraslih bolnikih z razjedami prstov, povezanih s sistemsko sklerozo, so bile incidence neželenih učinkov perifernega edema v razponu od 13,4% do 16,1% za skupino z macitentanom 10 mg in od 6,2% do 4,5% v skupini s placebom.

Nenormalni laboratorijski testi

⁴ Jetrne aminotransferaze

Incidenca zvišanja aminotransferaz (ALT/AST) $> 3 \times \text{ULN}$ je bila v študiji SERAPHIN, dvojno slepi študiji pri odraslih bolnikih s PAH, 3,4% pri macitentanu 10 mg in 4,5% pri placebo. Zvišanja $> 5 \times \text{ULN}$ so se pojavila pri 2,5% bolnikov, ki so prejeli 10 mg macitentana, v primerjavi z 2% bolnikov, ki so prejeli placebo.

⁵ Hemoglobin

V študiji SERAPHIN, dvojno slepi študiji pri odraslih bolnikih s PAH, je bila uporaba macitentana 10 mg povezana s povprečnim zmanjšanjem koncentracije hemoglobina v primerjavi s placebo 1 g/dl. O zmanjšanju koncentracije hemoglobina na manj kot 10 g/dl glede na izhodišče so poročali pri 8,7% bolnikov, zdravljenih z macitentanom 10 mg, in 3,4% bolnikov, zdravljenih s placebo.

⁶ Bele krvne celice

V študiji SERAPHIN, dvojno slepi študiji pri odraslih bolnikih s PAH, je bil macitentan 10 mg povezan z zmanjšanjem povprečnega števila levkocitov glede na izhodišče za $0,7 \times 10^9/\text{l}$ v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, pri katerih do spremembe ni prišlo.

⁷ Trombociti

V študiji SERAPHIN, dvojno slepi študiji pri odraslih bolnikih s PAH, je bil macitentan 10 mg povezan z zmanjšanjem povprečnega števila trombocitov za $17 \times 10^9/\text{l}$ v primerjavi s povprečnim zmanjšanjem za $11 \times 10^9/\text{l}$ pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Varnost dolgotrajne uporabe

Od 742 bolnikov, ki so sodelovali v ključni dvojno slepi študiji SERAPHIN, je 550 bolnikov vstopilo v dolgotrajno podaljšanje študije z odprtim zdravljenjem. (Kohorta z odprtim zdravljenjem je obsegala 182 bolnikov, ki so nadaljevali zdravljenje z 10 mg macitentana, in 368 bolnikov, ki so prejeli placebo ali 3 mg macitentana in nato prešli na 10 mg macitentana.)

Dolgotrajno spremljanje teh 550 bolnikov z medianim trajanjem izpostavljenosti 3,3 leta in najdaljšo izpostavljenostjo 10,9 leta je pokazalo varnostni profil, ki je bil podoben zgoraj opisanemu profilu v dvojno slepi fazi študije SERAPHIN.

Pediatrična populacija (starost od ≥ 2 leti do manj kot 18 let)

Varnost uporabe macitentana so ocenjevali v študiji TOMORROW, študiji faze 3 pri pediatričnih bolnikih s PAH. Na prejetje zdravila Opsumit so skupno randomizirali 72 bolnikov, starih od ≥ 2 leti do manj kot 18 let. Povprečna starost ob vključitvi je bila 10,5 leta (od 2,1 leta do 17,9 leta). V skupini z zdravilom Opsumit je bilo mediano trajanje zdravljenja v randomizirani študiji 168,4 tedna (od 12,9 tedna do 312,4 tedna).

Na splošno je bil varnostni profil v tej pediatrični populaciji skladen s tistim, ki so ga opazili v populaciji odraslih. Poleg zgoraj navedenih neželenih učinkov so pri pediatrični populaciji poročali še o naslednjih neželenih učinkih: okužba zgornjih dihal (31,9%), rinitis (8,3%) in gastroenteritis (11,1%).

Pediatrična populacija (starost od ≥ 1 meseca do manj kot 2 leti)

V študijo so dodatno vključili 11 bolnikov, starih od ≥ 1 meseca do manj kot 2 leti, tako da so prejeli zdravilo Opsumit brez randomizacije, 9 bolnikov iz skupine z odprtim zdravljenjem v študiji

TOMORROW in 2 japonska bolnika iz študije PAH3001. Ob vključitvi so bili bolniki iz študije TOMORROW stari od 1,2 leta do 1,9 leta, mediano trajanje zdravljenja pa je bilo 37,1 tedna (od 7,0 tedna do 72,9 tedna). Starost dveh bolnikov iz študije PAH3001 je bila ob vključitvi 21 mesecev in 22 mesecev.

Na splošno je bil varnostni profil v tej pediatrični populaciji skladen s tistim, ki so ga opazili pri populaciji odraslih in populaciji pediatričnih bolnikov, starih od ≥ 2 leti do manj kot 18 let, vendar je na voljo premalo kliničnih varnostnih podatkov, da bi lahko sprejeli trdne zaključke glede varnosti uporabe zdravila v populaciji pediatričnih bolnikov mlajših od 2 let.

Varnost macitentana pri otrocih, mlajših od 2 let, ni bila dokazana (glejte poglavje 4.2).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Macitentan so dajali zdravim odraslim osebam v enkratnem odmerku do 600 mg. Od neželenih učinkov so opazili glavobol, navzeo in bruhanje. V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti standardne podpirne ukrepe, kot je potrebno. Zaradi visoke stopnje vezave macitentana na beljakovine ni verjetno, da bi bila dializa učinkovita.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihipertenzivi, antihipertenzivi za pljučno arterijsko hipertenzijo, oznaka ATC: C02KX04

Mehanizem delovanja

Endotelin (ET)-1 in njegova receptorja (ET_A in ET_B) posredujejo pri številnih učinkih, kot so vazokonstrikcija, fibroza, proliferacija, hipertrofija in vnetje. Pri boleznih, kot je PAH, se lokalni sistem ET poveča in sodeluje pri žilni hipertrofiji in poškodovanju organov.

Macitentan je peroralno aktiven močan antagonist receptorjev endotelina, ki učinkuje tako na receptorje ET_A kot ET_B in je *in vitro* približno 100-krat bolj selektiven za ET_A v primerjavi z ET_B. Macitentan kaže veliko afiniteto do receptorjev ET v celicah gladkih mišic pljučnih arterij pri človeku in vzdržuje njihovo zasedenost. Na ta način prepreči z endotelinom povzročeno aktivacijo sekundarnega sporočilnega sistema, ki ima za posledico vazokonstrikcijo in proliferacijo gladkih mišičnih celic.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo

Pri 742 bolnikih s simptomatsko PAH, ki so bili randomizirani v eno od treh skupin zdravljenja (placebo [N = 250], 3 mg [N = 250] ali 10 mg [N = 242] macitentana enkrat na dan), so opravili multicentrično, dvojno slepo, s placebom nadzorovano, od dogodkov odvisno študijo izidov zdravljenja faze 3, z vzporednimi skupinami, (AC-055-302/SERAPHIN), za oceno dolgotrajnega učinka na obolevnost ali smrtnost.

Ob izhodišču so večino vključenih bolnikov (64%) zdravili s stabilnim odmerkom specifičnega zdravila za PAH, bodisi s peroralnimi zaviralci fosfodiesteraze (61%) in/ali inhalacijskimi/peroralnimi prostanoidi (6%).

Primarni opazovani dogodek je bil čas do prvega pojava dogodka obolevnosti ali smrtnosti, do konca dvojno slepega zdravljenja, ki je bil opredeljen kot smrt ali atrijska septostomija ali presaditev pljuč ali uvedba intravenskih (i.v.) ali subkutanih (s.c.) prostanoidov ali drugo poslabšanje PAH. Drugo poslabšanje PAH je bilo opredeljeno kot prisotnost vseh treh naslednjih komponent: trajno zmanjšanje prehojene razdalje v 6 minutah (6MWD - 6-minute walk distance) za vsaj 15% od izhodišča; poslabšanje simptomov PAH (poslabšanje FR po SZO ali popuščanje desnega srčnega prekata); in potreba po novem zdravljenju PAH. Vse dogodke je potrdil neodvisni odbor za presojo, ki ni poznal oblike zdravljenja bolnika.

Pri vseh bolnikih so spremljali življenjski status do zaključka študije. Zaključek študije je bil določen, ko je bilo doseženo vnaprej določeno število dogodkov primarnega opazovanega dogodka. V obdobju med koncem zdravljenja in zaključkom študije so bolniki lahko prejeli odprto zdravljenje z 10 mg macitentanom ali alternativnim zdravilom za PAH. Celokupno mediano trajanje dvojno slepega zdravljenja je bilo 115 tednov (do največ 188 tednov na macitentanu).

Povprečna starost vseh bolnikov je bila 46 let (od 12-85 let, vključno z 20 bolniki, mlajšimi od 18 let, 706 bolniki med 18-74 let in 16 bolniki, starimi 75 let in več), pri čemer je bila večina bolnikov belcev (55%) in žensk (77%). Glede na FR po SZO je približno 52% bolnikov sodilo v razred II, 46% v razred III in 2% v razred IV.

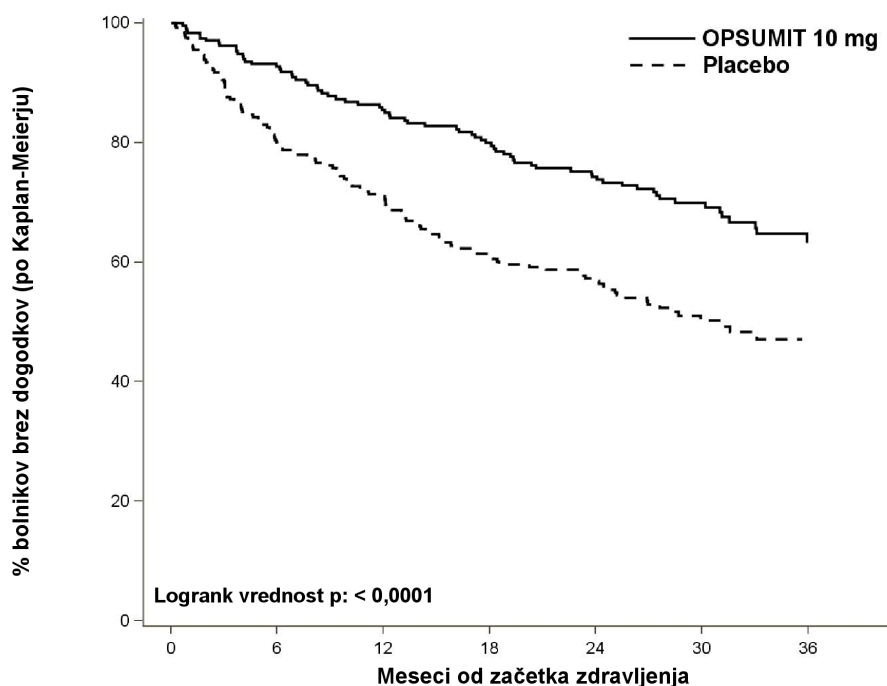
V študijski populaciji je bil najpogostejši vzrok idiopatska ali dedna PAH (57%), sledila je PAH zaradi bolezni vezivnega tkiva (31%), PAH, povezana z zdravljeno preprosto prirojeno boleznijo srca (8%) in PAH, povezana z drugimi vzroki (zdravila in toksini [3%] in HIV [1%]).

Izidi opazovanega dogodka

Zdravljenje z macitentanom 10 mg je povzročilo 45% zmanjšanje tveganja (razmerje tveganja [HR - hazard ratio] 0,55; 97,5-odstotni IZ: 0,39 do 0,76; logrank vrednost $p < 0,0001$) za sestavljeni opazovani dogodek obolevnost-smrtnost do konca zdravljenja v primerjavi s placebom [slika 1 in preglednica 2]. Učinek zdravljenja je bil ugotovljen zgodaj in se je ohranjal.

Učinkovitost macitentanom 10 mg ob primarnem opazovanem dogodku je bila v vseh podskupinah glede na starost, spol, etnično pripadnost, geografsko regijo in vzrok konsistentna, bodisi kot monoterapija ali v kombinaciji z drugim zdravljenjem PAH, in glede na FR po SZO (I/II in III/IV).

Slika 1 Ocena prvega dogodka obolevnosti – smrtnosti v študiji SERAPHIN po Kaplan-Meierju



Število, kjer obstaja tveganje

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

Preglednica 2 Povzetek izida dogodkov

Opazovani dogodek in statistika	Bolniki z dogodki		Primerjava zdravljenja: macitentan 10 mg v primerjavi s placebom			
	Placebo (N = 250)	Macitentan 10 mg (N = 242)	Zmanjšanje absolutnega tveganja	Zmanjšanje relativnega tveganja (97,5-% IZ)	HR ^a (97,5-% IZ)	Logrank vrednost p
Dogodek obolevnosti-smrtnosti^b	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Smrt^c n (%)	19 (7,6%)	14 (5,8%)	2%	36% (-42%; 71%)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Poslabšanje PAH n (%)	93 (37,2 %)	59 (24,4 %)	13 %	49% (27%; 65%)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
Uvedba i.v./s.c. prostanoida n (%)	6 (2,4 %)	1 (0,4 %)	2 %			

^a = na podlagi modela sorazmernosti ogroženosti po Coxu

^b = % bolnikov z dogodkom pri 36 mesecih = $100 \times (1 - \text{ocena po KM})$

^c = smrt iz vseh vzrokov do konca zdravljenja, ne glede na predhodno poslabšanje

Število smrti iz vseh vzrokov do konca študije z macitentanom 10 mg je bilo 35 v primerjavi s 44 na placebo (HR 0,77; 97,5-odstotni IZ: 0,46 do 1,28).

Tveganje smrti zaradi PAH ali hospitalizacije zaradi PAH do konca zdravljenja se je pri bolnikih, ki so prejeli macitentan 10 mg (50 dogodkov) v primerjavi s placebom (84 dogodkov), zmanjšalo za 50% (HR 0,50; 97,5-odstotni IZ: 0,34 do 0,75; logrank vrednost $p < 0,0001$). Pri 36 mesecih je bilo 44,6% bolnikov na placebo in 29,4% bolnikov na macitentanu 10 mg (absolutno zmanjšanje tveganja (ARR - Absolute Risk Reduction) = 15,2%) hospitaliziranih zaradi PAH ali pa je umrlo zaradi vzrokov, povezanih s PAH.

Simptomatski opazovani dogodki

Zmožnost vadbe so ocenili kot sekundarni opazovani dogodek. Zdravljenje z macitentanom 10 mg je v 6. mesecu povzročilo za placebo popravljeno povprečno zvišanje 6MWD za 22 metrov (97,5-odstotni IZ: 3 do 41; $p = 0,0078$). Ocena 6MWD glede na funkcionalni razred je pokazala za placebo popravljeno povprečno zvišanje od izhodišča do 6. meseca za 37 metrov (97,5-odstotni IZ: 5 do 69) pri bolnikih iz FR III/IV in za 12 metrov (97,5-odstotni IZ: -8 do 33) pri bolnikih iz FR I/II. Zvišanje 6MWD, doseženo z macitentanom, se je ohranilo ves čas trajanja študije.

Zdravljenje z macitentanom 10 mg je v 6. mesecu privedlo do 74% večje možnosti izboljšanja FR po SZO v primerjavi s placebom (razmerje tveganj 1,74; 97,5-odstotni IZ: 1,10 do 2,74; $p = 0,0063$).

Macitentan 10 mg je glede na ocenitev z vprašalnikom SF-36 izboljšal kakovost življenja.

Hemodinamski opazovani dogodki

Hemodinamske parametre so ocenili v podskupini bolnikov (placebo [N = 67], macitentan 10 mg [N = 57]) po 6 mesecih zdravljenja. Bolniki, zdravljeni z macitentanom 10 mg, so dosegli mediano zmanjšanje za 36,5% (97,5-odstotni IZ: 21,7 do 49,2%) pljučnega žilnega upora in zvišanje za 0,58 l/min/m² (97,5-odstotni IZ: 0,28 do 0,93 l/min/m²) v srčnem indeksu v primerjavi s placebom.

Podatki o dolgotrajnem zdravljenju pri PAH

V dolgotrajnem spremljanju 242 bolnikov, ki so v dvojno slepi fazi študije SERAPHIN prejeli 10 mg macitentana, so za 182 bolnikov, ki so nadaljevali zdravljenje z macitentanom v odprti podaljšani fazi študije (SERAPHIN odprto zdravljenje) (kohorta z dvojno slepim/odprtim zdravljenjem), Kaplan-Meierjeve ocene preživetja po 1, 2, 5, 7 in 9 letih znašale 95%, 89%, 73%, 63% oziroma 53%. Mediano trajanje spremljanja je bilo 5,9 leta.

Pediatrična populacija

Podatki o učinkovitosti pri pediatrični populaciji večinoma temeljijo na ekstrapolaciji na podlagi primerljivosti izpostavljenosti glede na tisto pri razponu učinkovitih odmerkov za odrasle, ki je mogoča zaradi podobnosti bolezni pri otrocih in odraslih, kot tudi na podlagi podpornih podatkov o učinkovitosti in varnosti iz spodaj opisane študije faze 3 TOMORROW.

Multicentrično, odprto, randomizirano študijo faze 3 z odprtim podaljšanjem z eno samo skupino preiskovancev (študijo TOMORROW) so izvedli za oceno farmakokinetike, varnosti in učinkovitosti uporabe macitentana pri pediatričnih bolnikih s simptomatsko PAH.

Primarni opazovani dogodek je bila opredelitev farmakokinetike (glejte poglavje 5.2).

Ključni sekundarni sestavljeni opazovani dogodek je bil čas do prvega CEC potrjenega (Clinical Events Committee – komisija za klinične dogodke) napredovanja bolezni v času od randomizacije do obiska ob koncu osnovnega obdobja študije (EOCP - end of the core period); pri čemer je bilo napredovanje bolezni opredeljeno kot smrt (iz katerega koli vzroka) ali atrijska septostomija ali Pottsova anastomoza ali uvrstitev na čakalni seznam za presaditev pljuč ali hospitalizacija zaradi poslabšanja PAH ali klinično poslabšanje PAH. Klinično poslabšanje PAH je bilo opredeljeno kot: potreba po novem zdravljenju ali uvedba novega za PAH specifičnega zdravila ali intravenskega

diuretika ali kontinuirana uporaba kisika IN najmanj eno od naslednjega: poslabšanje FR po SZO ali pojavljanje na novo ali poslabšanje sinkope ali pojavljanje na novo ali poslabšanje najmanj dveh simptomov PAH ali pojavljanje na novo ali poslabšanje znakov desnostranskega srčnega popuščanja, ki ni odzivno na peroralne diuretike.

Drugi sekundarni opazovani dogodki so vključevali čas do prve CEC potrjene hospitalizacije zaradi PAH, čas do CEC potrjene smrti zaradi PAH (za oboje velja, da štejejo dogodki, ki se zgodijo v času od randomizacije do EOCP), čas do smrti iz katerega koli vzroka v času od randomizacije do EOCP, sprememba FR po SZO in vrednosti NT-proBNP (N-terminalni prohormon možganskega natriuretičnega peptida, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide).

Pediatrična populacija (starost od ≥ 2 leti do manj kot 18 let)

Skupno 148 bolnikov, starih od ≥ 2 leti do manj kot 18 let, so randomizirali v razmerju 1:1, tako da so prejeli bodisi macitentan ali standardno oskrbo (SoC - standard of care). Standardna oskrba je vključevala za PAH nespecifično zdravljenje in/ali največ 2 za PAH specifični zdravili (kar vključuje druge ERA) razen macitentana in intravenskih/subkutanih prostanoidov. Povprečna starost je bila 9,8 leta (od 2,1 leta do 17,9 leta), pri čemer je bilo 35 (23,6%) bolnikov starih od ≥ 2 do < 6 let, 61 (41,2%) jih je bilo starih od ≥ 6 do < 12 let in 52 (35,1%) je bilo starih od ≥ 12 do < 18 let. Večina bolnikov je bila belcev (51,4%) in ženskega spola (59,5%). Glede na FR po SZO so bolniki sodili bodisi v razred I (25,0%), razred II (56,1%) ali razred III (18,9%).

V študijski populaciji je bil najpogostejši etiološki vzrok idiopatska PAH (48,0%), sledile so PAH po operaciji prirojene srčne napake (28,4%), PAH pridružena prirojeni srčni napaki (17,6%), dedna PAH (4,1%) in PAH pridružena sistemski vezivnotkivni bolezni (2,0%). Med prirojenimi srčnimi napakami so imeli bolniki samo značilno majhne sočasne srčne napake, kot so predtrikuspidalni ter potrikuspidalni spoj, atrijski septalni defekt, ventrikularni septalni defekt ali persistentni arteriozni duktus, od katerih nobena ne predstavlja vzroka za PAH take stopnje.

Povprečno trajanje zdravljenja v randomizirani študiji je bilo 183,4 tedna v skupini z macitentanom in 130,6 tedna v skupini s SoC.

V skupini z macitentanom so opazili manj dogodkov CEC potrjenega napredovanja bolezni v sklopu ključnega sekundarnega opazovanega dogodka (21 dogodkov/73 bolnikov, 29%) kot v skupini s SoC (24 dogodkov/75 bolnikov, 32%), kar pomeni 3 odstotke absolutnega zmanjšanja tveganja. Razmerje tveganja je bilo 0,828 (95-odstotni IZ 0,460; 1,492; dvostranska stratificirana vrednost $p = 0,567$). Numerični trend v prid macitentanu je bil predvsem na račun kriterija kliničnega poslabšanja PAH.

Analize drugih sekundarnih dogodkov za oceno učinkovitosti

V obeh skupinah so opazili enako število dogodkov prvotno potrjene hospitalizacije zaradi PAH (macitentan 11 v primerjavi s SoC 11; prilagojeno HR = 0,912, 95-odstotni IZ 0,393; 2,118). Kar zadeva čas do CEC potrjene smrti zaradi PAH in smrti iz katerega koli vzroka, so v skupini z macitentanom zabeležili skupno 7 smrti (od tega 6 zaradi PAH po presoji CEC), v skupini s SoC pa 6 smrti (od tega 4 zaradi PAH po presoji CEC).

Delež bolnikov v razredu I ali II glede na FR po SZO je bil numerično večji v skupini z macitentanom kot v skupini s SoC tako v 12. tednu (88,7% v skupini z macitentanom in 81,7% v skupini s SoC) kot v 24. tednu (90,0% v skupini z macitentanom in 82,5% v skupini s SoC).

Zdravljenje z macitentanom je nekoliko bolj zmanjšalo odstotek izhodiščne vrednosti NT-proBNP (pmol/l) v 12. tednu kot uporaba standardne oskrbe (razmerje geometričnih sredin: 0,72; 95-odstotni IZ: 0,49 do 1,05), vendar rezultati niso bili statistično značilni (dvostranska vrednost $p = 0,086$). Statistično neznačilen trend je bil manj izrazit v 24. tednu (razmerje geometričnih sredin: 0,97; 95-odstotni IZ: 0,66 do 1,43; dvostranska vrednost $p = 0,884$).

Rezultati za oceno učinkovitosti so bili pri bolnikih, starih od ≥ 2 leti do manj kot 18 let podobni kot pri odraslih bolnikih.

Pediatrična populacija (starost od ≥ 1 meseca do manj kot 2 leti)

V študijo so dodatno vključili 11 bolnikov, starih od ≥ 1 meseca do manj kot 2 leti, tako da so prejeli macitentan brez randomizacije, 9 bolnikov iz skupine z odprtim zdravljenjem v študiji TOMORROW in 2 japonska bolnika iz študije PAH3001. Študija PAH3001 je bila multicentrična, odprta študija faze 3 z eno samo skupino japonskih pediatričnih preiskovancev s PAH (starih od ≥ 3 mesece do < 15 let). Študijo so izvajali z namenom ocenjevanja farmakokinetike in učinkovitosti macitentana.

Ob izhodišču je 6 bolnikov iz študije TOMORROW prejelo katerega od zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5i - phosphodiesterase 5 inhibitor). Ob vključitvi so bili bolniki stari od 1,2 leta do 1,9 leta. Glede na FR po SZO so bolniki sodili bodisi v razred II (4) ali razred I (5). Najpogostejši etiološki vzrok PAH je bila PAH pridružena prirojeni srčni napaki (5 bolnikov), sledila je idiopatska PAH (4 bolniki). Sprva so bolniki prejeli dnevni odmerek 2,5 mg macitentana, dokler niso bili stari 2 leti. Po medianem trajanju spremljanja 37,3 tedna pri nobenem od bolnikov ni prišlo do CEC potrjenega dogodka napredovanja bolezni, CEC potrjene hospitalizacije zaradi PAH, CEC potrjene smrti zaradi PAH ali smrti iz katerega koli vzroka. Vrednost NT-proBNP se je znižala za 42,9% ($n = 6$) v 12. tednu, za 53,2% ($n = 5$) v 24. tednu in za 26,1% ($n = 6$) v 36. tednu.

Ob izhodišču je en japonski bolnik iz študije PAH3001 prejel zdravljenje s PDE5i. Oba japonska bolnika sta bila moškega spola, ob vključitvi sta bila stara 21 mesecev oziroma 22 mesecev. Glede na FR po panamski razvrstitvi sta bila oba bolnika v razredih I in II, glavni etiološki vzrok PAH pa je bila PAH po operaciji. V 24. tednu so zabeležili znižanje izhodiščne vrednosti NT-proBNP za -3,894 pmol/l oziroma -16,402 pmol/l.

Primerljivost izpostavljenosti glede na tisto pri odraslih bolnikih v tej starostni skupini ni bila dokazana (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko macitentana in njegovega aktivnega presnovka so dokumentirali pretežno pri zdravih odraslih osebah. Izpostavljenost macitentanu pri bolnikih s PAH je bila približno 1,2-krat večja kot pri zdravih osebah. Izpostavljenost bolnikov aktivnemu presnovku, ki je približno 5-krat manj močan od macitentana, je bila približno 1,3-krat višja kot pri zdravih osebah. Resnost bolezni pri bolnikih s PAH ni vplivala na farmakokinetiko macitentana.

Po večkratnem dajanju je farmakokinetika macitentana sorazmerna z odmerkom do in vključno s 30 mg.

Absorpcija

Največje koncentracije macitentana v plazmi so bile dosežene približno 8-9 ur po uporabi filmsko obloženih tablet in disperzibilnih tablet. Nato se koncentracije macitentana in njegovega aktivnega presnovka v plazmi počasi zmanjšujejo, z navideznim končnim razpolovnim časom približno 16 ur oziroma 48 ur.

Pri zdravih odraslih osebah se izpostavljenost macitentanu in njegovemu aktivnemu presnovku v prisotnosti hrane ne spremeni, zato se lahko macitentan uporablja s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Macitentan in njegov aktivni presnovek aprocitentan se v visoki meri vežeta na beljakovine v plazmi ($> 99\%$), pretežno na albumin in v manjšem obsegu na alfa-1 kisli glikoprotein. Macitentan in

njegov aktivni presnovek aprocitentan se v tkivu dobro porazdelita, kot kaže navidezni volumen porazdelitve (V_{ss}/F), ki je približno 50 l za macitentan in 40 l za aprocitentan.

Biotransformacija

Macitentan ima štiri primarne presnovne poti. Rezultat oksidativne depropilacije sulfamida je farmakološko aktiven presnovek aprocitentan. Ta reakcija je odvisna od sistema citokroma P450, pretežno CYP3A4 (približno 99%) z manjšimi prispevki CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19. Aktivni presnovek cirkulira v plazmi pri človeku in lahko prispeva k farmakološkemu učinku. Druge presnovne poti dajejo produkte brez farmakološke aktivnosti. V teh presnovnih poteh ima poglavitno vlogo CYP2C9, v manjši meri pa sodelujejo encimi CYP2C8, CYP2C19 in CYP3A4.

Izločanje

Macitentan se izloča le po obsežni presnovi. Glavna pot izločanja je z urinom, ki predstavlja približno 50% odmerka.

Primerjava med filmsko obloženimi tabletami in disperzibilnimi tabletami

V študiji z 28 zdravimi preiskovanci so za macitentan 10 mg dokazali bioekvivalenco med eno filmsko obloženo tableto in 4 x 2,5-miligramskimi disperzibilnimi tabletami.

Posebne skupine bolnikov

Spol ali etnična pripadnost nimata klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko macitentana in njegovega aktivnega presnovka.

Okvara ledvic

Izpostavljenost macitentanu se je pri odraslih bolnikih s hudo okvaro ledvic zvečala za 1,3-krat in njegovemu aktivnemu presnovku za 1,6-krat. To zvečanje se ne smatra kot klinično pomembno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara jeter

Izpostavljenost macitentanu se je pri odraslih osebah z blago jetrno okvaro zmanjšala za 21%, z zmerno za 34% in s hudo za 6%, aktivnemu presnovku pa za 20% pri blagi okvari jeter, za 25% pri zmerni in za 25% pri hudi. To zmanjšanje se ne smatra kot klinično pomembno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pediatrična populacija (starost od ≥ 1 meseca do manj kot 18 let)

Farmakokinetiko macitentana in njegovega aktivnega presnovka aprocitentana so ovrednotili pri 47 pediatričnih bolnikih, ki so bili stari ≥ 2 leti, in pri 11 bolnikih, ki so bili stari od ≥ 1 meseca do manj kot 2 leti.

Na telesno maso prilagojeni odmerni režimi macitentana pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 leti do manj kot 18 let, so povzročili izmerjene/simulirane izpostavljenosti, ki so bile primerljive z izpostavljenostjo, ki so izmerili pri odraslih bolnikih s PAH in pri zdravih preiskovancih, ki so prejeli odmerke 10 mg enkrat na dan.

V starostni skupini od ≥ 1 meseca do manj kot 2 leti niso dosegli izpostavljenosti macitentanu, ki bi bila primerljiva s tisto pri odraslih bolnikih s PAH, ki prejema 10 mg macitentana enkrat na dan (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri psih je macitentan znižal krvni tlak pri izpostavljenostih, podobnih terapevtski izpostavljenosti pri ljudeh. Intimalno odebelitev koronarnih arterij so po 4. do 39. tednih zdravljenja opazili pri

izpostavljenosti, 17-krat večji od izpostavljenosti pri ljudeh. Zaradi občutljivosti, specifične za živalsko vrsto, in varnostne meje ta izsledek ni pomemben za ljudi.

Pri miših, podganah in psih so po zdravljenju z macitentanom opazili povečanje mase jeter in hepatocelično hipertrofijo. Te spremembe so bile v veliki meri reverzibilne in so prilagoditev jeter na večje presnovne zahteve, kar ni neželeni učinek.

Macitentan je pri vseh odmerkih v študijah kancerogenosti pri miših induciral minimalno do blago hiperplazijo sluznice in vnetno infiltracijo v podsluznico nosne votline. V 3-mesečni študiji toksičnosti pri miših ali v študijah pri podganah in psih niso opazili toksičnosti v nosni votlini.

Macitentan ni bil genotoksičen v standardnem nizu raziskav *in vitro* in *in vivo*. Macitentan *in vivo* ni bil fototoksičen po enem odmerku v izpostavljenosti, ki je bila do 24-krat večja od izpostavljenosti pri ljudeh.

Študije kancerogenosti, ki so trajale 2 leti, niso razkrile kancerogenega potenciala pri izpostavljenosti, ki je bila pri podganah 18-krat in pri miših 116-krat večja kot pri ljudeh.

V študijah kronične toksičnosti so pri podganih samcih in psih opazili testikularno tubularno dilatacijo z varnostno mejo 11,6 pri podganah oz. 5,8 pri psih. Tubularna dilatacija je bila v celoti reverzibilna. Po 2 letih zdravljenja so pri podganah opazili testikularno tubularno atrofijo pri izpostavljenosti, ki je bila 4-krat večja kot pri ljudeh. Hipospermatogenezo so opazili v doživljenjskih študijah kancerogenosti pri podganah in v študijah s ponavljajočimi odmerki pri psih pri izpostavljenostih z varnostno mejo 9,7 pri podganah in 23 pri psih. Varnostna meja za plodnost je bila 18 za samce in 44 za samice podgan. Pri miših po zdravljenju, ki je trajalo do 2 leti, niso opazili sprememb na testisih.

Macitentan je bil pri kuncih in podganah v vseh testiranih odmerkih teratogen. Pri obeh vrstah so opazili kardiovaskularne nenormalnosti in nenormalnosti v fuziji mandibularnega loka.

Dajanje macitentana podganjim samicam od pozne brejosti in ves čas laktacije je pri izpostavljenosti matere, ki je bila 5-krat večja od izpostavljenosti pri ljudeh, povzročilo manjše preživetje mladičev in zmanjšano sposobnost razmnoževanja mladičev, ki so bili izpostavljeni macitentanu v poznem obdobju v maternici in z mlekom v obdobju laktacije.

Zdravljenje juvenilnih podgan od 4. dneva do 114. dneva po rojstvu je povzročilo zmanjšano pridobivanje telesne mase, kar je pri razvoju povzročilo sekundarne učinke (rahlje zamik v spuščanju mod, reverzibilno zmanjšanje dolžine dolgih kosti, podaljšan estrusni cikel). Pri izpostavljenosti, ki je bila 7 krat večja kot izpostavljenost pri ljudeh, so opazili rahlo povečanje pred- in poimplantacijske izgube zarodkov, zmanjšano povprečno število mladičev in zmanjšano maso mod in epididimisa. Pri izpostavljenosti, ki je bila 3,8 krat večja kot izpostavljenost pri ljudeh, so opazili testikularno tubularno atrofijo in minimalni učinek na spremenljivke reprodukcije in morfologijo sperme.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)
izomalt (E953)
premrežen natrijev karmelozat (E468)
magnezijev stearat (E470b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 letia

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

30 x 1 disperzibilna tableta v aluminij/aluminijskih perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki, sestavljenih iz aluminijske hladno oblikovane folije z vdelanim sušilnim sredstvom in aluminijske prekrivne folije, skozi katero se potisne tableta.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Pripraviti je treba peroralno suspenzijo, in sicer je treba eno ali več disperzibilnih tablet položiti v malo tekočine sobne temperature na žlici ali v majhnem kozarcu, da dobimo zdravilo v obliki tekočine. Ko se tableta povsem razpusti, je treba nastalo tekočino dati bolniku (glejte poglavje 4.2).

Roke si je treba temeljito umiti in osušiti pred in po pripravljanju zdravila.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B 2340 Beerse
Belgija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/893/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. december 2013
Datum zadnjega podaljšanja: 23 avgust 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer je zdravilo Opsumit na trgu, vsi bolniki, za katere se pričakuje, da bodo uporabljali zdravilo Opsumit, prejeli naslednje izobraževalno gradivo:

- kartico za bolnika.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA za PRETISNE OMOTE****1. IME ZDRAVILA**

Opsumit 10 mg filmsko obložene tablete
macitentan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg macitentana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo in sojin lecitin (E322). Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

15 filmsko obloženih tablet

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Opsumit 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA za PRETISNE OMOTE****1. IME ZDRAVILA**

Opsumit 2,5 mg disperzibilne tablete
macitentan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena disperzibilna tableta vsebuje 2,5 mg macitentana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi izomalt. Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzibilna tableta

30 x 1 disperzibilna tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B 2340 Beerse
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/893/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Opsumit 2,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI NA TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Opsumit 10 mg tablete
macitentan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag Int

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI NA TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Opsumit 2,5 mg disperzibilne tablete
macitentan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag Int

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Lot

5. DRUGI PODATKI

Kartica za bolnika

Stran 1

Kartica za bolnika

Ta kartica vsebuje pomembne informacije o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni med zdravljenjem z zdravilom Opsumit. Kartico vedno nosite s seboj in jo pokažite vsem zdravnikom, ki sodelujejo pri vašem zdravljenju.

Opsumit®
macitentan

SI

Stran 2

Pomembno je, da zdravnika, ki vam je zdravilo predpisal, takoj obvestite o nosečnosti ali katerem koli neželenem učinku, ki se lahko pojavi med zdravljenjem z zdravilom Opsumit.

Zdravstvena ustanova: _____

Ime zdravnika, ki je zdravilo predpisal: _____

Telefonska številka zdravnika, ki je zdravilo predpisal: _____

Stran 3

Nosečnost

Zdravilo Opsumit lahko škoduje razvoju ploda. Zato zdravila Opsumit ne smete jemati, če ste noseči, prav tako pa ne smete zanositi v času jemanja zdravila. Če imate pljučno arterijsko hipertenzijo, lahko nosečnost močno poslabša simptome vaše bolezni.

Kontracepcija

Med jemanjem zdravila Opsumit morate uporabljati učinkovit način preprečevanja nosečnosti (kontracepcijo). O morebitnih vprašanjih se posvetujte z zdravnikom.

Stran 4

Pred uvedbo zdravila Opsumit morate opraviti test nosečnosti, ki ga morate med zdravljenjem vsak mesec ponavljati, tudi če menite, da niste noseči.

Kot vsa druga zdravila iz te skupine zdravil, lahko tudi zdravilo Opsumit vpliva na jetra. Vaš zdravnik bo naročil krvne preiskave, preden se začnete zdraviti in med zdravljenjem z zdravilom Opsumit, s katerimi bo ugotovil ali vaša jetra pravilno delujejo.

Stran 5

Znaki, da vaša jetra morda ne delujejo pravilno, vključujejo:

- navzeo (siljenje na bruhanje)
- bruhanje
- vročino (zvišano telesno temperaturo)
- bolečine v trebuhu (abdomnu)
- zlatenico (rumeno obarvanost kože ali beločnic)
- temno obarvan urin
- srbenje kože
- letargijo ali utrujenost (neobičajno utrujenost ali izčrpanost)
- gripi podoben sindrom (bolečine v sklepih in mišicah z zvišano telesno temperaturo)

Stran 6

Če opazite katerega koli od teh znakov, nemudoma obvestite zdravnika. Če imate kakršna koli vprašanja o zdravljenju, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Opsumit 10 mg filmsko obložene tablete macitentan

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Opsumit in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Opsumit
3. Kako jemati zdravilo Opsumit
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Opsumit
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Opsumit in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Opsumit vsebuje zdravilno učinkovino macitentan, ki sodi v razred zdravil, imenovanih “antagonisti endotelinskih receptorjev”.

Zdravilo Opsumit se uporablja za dolgotrajno zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH):

- pri odraslih, uvrščenih v funkcijski razred (FR) po SZO (Svetovna zdravstvena organizacija) II do III;
- pri otrocih, ki so stari manj kot 18 let in tehtajo najmanj 40 kg ter so uvrščeni v funkcijski razred po SZO II do III.

Zdravilo se lahko uporablja samostojno ali z drugimi zdravili za zdravljenje PAH. PAH pomeni visok krvni tlak znotraj krvnih žil, ki prenašajo kri iz srca v pljuča (pljučnih arterij). Pri ljudeh s PAH se te arterije zožijo, zato mora srce več delati, da skozi njih načrpa kri. Zaradi tega se ljudje počutijo utrujene, omotične in zasople.

Zdravilo Opsumit pljučne arterije razširi in s tem srcu olajša črpanje krvi skozi njih. S tem se krvni tlak zniža, kar olajša simptome in izboljša potek bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Opsumit

Ne jemljite zdravila Opsumit:

- če ste alergični na macitentan, sojo ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste noseči, načrtujete nosečnost ali bi lahko zanosili, ker ne uporabljate učinkovitega načina preprečevanja nosečnosti (kontracepcije). Glejte poglavje “Nosečnost in dojenje”.
- če dojite. Glejte poglavje “Nosečnost in dojenje”.
- če imate bolezen jeter ali če imate zelo visoke vrednosti jetrnih encimov v krvi. Posvetujte se z zdravnikom, ki se bo odločil, ali je to zdravilo za vas primerno.

Če karkoli od zgoraj naštetega velja za vas, to povejte zdravniku.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Opsumit se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Potrebovali boste krvne preiskave, kot vam je povedal zdravnik:

Vaš zdravnik bo naročil krvne preiskave, preden se začnete zdraviti z zdravilom Opsumit in med zdravljenjem, s katerimi bo ugotovil:

- ali imate anemijo (zmanjšano število rdečih krvnih celic)
- ali vaša jetra pravilno delujejo

Če imate anemijo (zmanjšano število rdečih krvnih celic), imate morda naslednje znake:

- omotičnost
- utrujenost/splošno slabo počutje/šibkost
- hiter srčni utrip, palpitacije
- bledico

Če opazite katerega od teh znakov, **obvestite zdravnika.**

Znaki, da vaša jetra morda ne delujejo pravilno, vključujejo:

- siljenje na bruhanje (navzeo)
- bruhanje
- vročino
- bolečine v trebuhu (abdomnu)
- rumeno obarvanost kože ali beločnic (zlatenico)
- temno obarvan urin
- srbenje kože
- neobičajno utrujenost ali izčrpanost (letargijo ali utrujenost)
- gripi podoben sindrom (bolečine v sklepih in mišicah z zvišano telesno temperaturo)

Če opazite katerega koli od teh znakov, **nemudoma obvestite zdravnika.**

Če imate težave z ledvicami, se pred uporabo zdravila Opsumit posvetujte z zdravnikom. Macitentan lahko povzroči večje znižanje krvnega tlaka in znižanje ravni hemoglobina pri bolnikih s težavami z ledvicami.

Pri bolnikih s pljučno vensko-okluzivno boleznijo (zapora pljučnih žil) lahko uporaba zdravil za zdravljenje PAH, vključno z zdravilom Opsumit, povzroči pljučni edem. Če se med uporabo zdravila Opsumit pojavijo znaki pljučnega edema, kot je nenadno, pomembno povečanje zasoplosti in nizka raven kisika, **nemudoma obvestite zdravnika.** Zdravnik bo morda opravil dodatne preiskave in ugotovil, kateri režim zdravljenja je za vas najbolj primeren.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 2 let, ker učinkovitost in varnost zanje nista bili dokazani.

Druga zdravila in zdravilo Opsumit

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Opsumit lahko vpliva na druga zdravila.

Če zdravilo Opsumit uporabljate skupaj z drugimi zdravili, vključno s spodaj naštetimi, se lahko učinki zdravila Opsumit ali drugih zdravil spremenijo. Če jemljete katerega koli od spodaj navedenih zdravil, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- rifampicin, klaritromicin, telitromicin, ciprofloksacin, eritromicin (antibiotiki, ki se uporabljajo za zdravljenje okužb),

- fenitoin (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje epileptičnih napadov),
- karbamazepin (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje depresije in epilepsije),
- šentjanževko (zeliščni pripravek, ki se uporablja za zdravljenje depresije),
- ritonavir, sakvinavir (zdravila, ki se uporabljata za zdravljenje okužb s HIV),
- nefazodon (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje depresije),
- ketokonazol (razen šampona), flukonazol, itakonazol, mikonazol, vorikonazol (zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje glivičnih okužb),
- amjodaron (za urejanje srčnega utripa),
- ciklosporin (zdravilo, ki se uporablja za preprečevanje zavrnitve organa po presaditvi),
- diltiazem, verapamil (za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali posebnih težav s srcem).

Zdravilo Opsumit skupaj s hrano

Če jemljete piperin kot prehransko dopolnilo, lahko to vpliva na odziv telesa na nekatera zdravila, vključno z zdravilom Opsumit. V tem primeru se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo Opsumit lahko škoduje nerojenemu otroku, spočetemu pred zdravljenjem, med njim ali tik po njem.

- Če lahko zanosite, morate med zdravljenjem z zdravilom Opsumit uporabljati učinkovit način preprečevanja nosečnosti (kontracepcijo). O tem se pogovorite z zdravnikom.
- Ne jemljite zdravila Opsumit, če ste noseči ali načrtujete zanositev.
- Če zanosite ali menite, da bi lahko bili noseči medtem ko jemljete zdravilo Opsumit ali kmalu po prenehanju jemanja zdravila Opsumit (do 1 meseca), se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če ste ženska v rodni dobi, vas bo zdravnik prosil, da pred začetkom uporabe zdravila Opsumit opravite test nosečnosti, nato pa ga morate med uporabo zdravila Opsumit opravljati redno (enkrat mesečno).

Ni znano, ali zdravilo Opsumit prehaja v materino mleko. Med uporabo zdravila Opsumit ne smete dojiti. O tem se pogovorite z zdravnikom.

Plodnost

Če ste moški in jemljete zdravilo Opsumit, vam to zdravilo lahko zmanjša število semenčic. Če imate o tem kakršna koli vprašanja ali pomisleke, se pogovorite z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Opsumit lahko povzroči neželene učinke, kot so glavoboli in hipotenzija (navedeni v poglavju 4), pa tudi zaradi simptomov vašega stanja ste morda manj sposobni voziti ali upravljati strojev.

Zdravilo Opsumit vsebuje laktozo, sojin lecitin in natrij

Zdravilo Opsumit vsebuje sladkor, imenovan laktoza. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo Opsumit vsebuje lecitin, pridobljen iz soje. Če ste alergični na sojo, ne uporabljajte tega zdravila (glejte poglavje 2 "Ne jemljite zdravila Opsumit").

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Opsumit

Zdravilo Opsumit sme predpisati samo zdravnik z izkušnjami v zdravljenju pljučne arterijske hipertenzije.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Odrasli in otroci, mlajši od 18 let in s telesno maso najmanj 40 kg

Priporočeni odmerek zdravila Opsumit je ena 10 mg tableta enkrat na dan. Tableto zaužijte celo s kozarcem vode in je ne žvečite ali lomite. Zdravilo Opsumit lahko jemljete s hrano ali brez nje. Najbolje je, da tableto vzamete vsak dan ob istem času.

Za otroke s telesno maso manj kot 40 kg je zdravilo Opsumit na voljo v obliki 2,5-miligramskih disperzibilnih tablet. Zdravnik vam bo svetoval ustrezni odmerek.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Opsumit, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet, kot vam je bilo naročeno, se lahko pojavi glavobol, slabost ali bruhanje. Posvetujte se z zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Opsumit

Če ste pozabili vzeti zdravilo Opsumit, ga vzemite takoj, ko se spomnite, in nato s tabletami nadaljujte kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Opsumit

Zdravilo Opsumit je zdravljenje, ki ga boste morali za nadzor vaše PAH jemati ves čas. Zdravila Opsumit ne prenehajte jemati, če se niste tako dogovorili z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Občasni resni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- alergijske reakcije (otekle oči, obraz, ustnice, jezik ali grlo, srbenje in/ali izpuščaj)
- Če opazite katerega od teh znakov, takoj obvestite zdravnika.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- anemija (nizko število rdečih krvnih celic) ali zmanjšanje ravni hemoglobina
- glavobol
- bronhitis (vnetje dihalnih poti)
- nazofaringitis (vnetje žrela in nosnih poti)
- edem (oteklina), zlasti gležnjev in stopal

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- faringitis (vnetje žrela)
- influenza (gripa)
- okužba sečil (okužba mehurja)
- hipotenzija (nizek krvni tlak)
- kongestija nosu (zamašen nos)
- zvišane ravni jetrnih testov
- levkopenija (zmanjšanje števila belih krvnih celic)
- trombocitopenija (zmanjšanje števila trombocitov (krvnih ploščic))
- zardevanje (pordelost kože)

- močnejše ali pogostejše krvavitve iz maternice

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Zgoraj navedeni neželeni učinki se lahko pojavijo tudi pri otrocih. Dodatni neželeni učinki, ki so jih zelo pogosto opazili pri otrocih, so med drugim okužba zgornjih dihal (okužba nosne votline ali žrela oziroma grla) in gastroenteritis (vnetje želodca in črevesja). Pri otrocih so pogosto opazili rinitis (draženje v nosu, izcedek iz nosu ali zamašen nos).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Opsumit

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Opsumit ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, platenki in pretisnem omotu poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Opsumit

- Učinkovina je macitentan. Ena tableta vsebuje 10 mg macitentan.
- Druge sestavine zdravila so laktoza monohidrat (glejte poglavje 2 "Zdravilo Opsumit vsebuje laktozo, sojin lecitin in natrij"), mikrokristalna celuloza (E460i), povidon, natrijev karboksimetilškrob vrste A (glejte poglavje 2 "Zdravilo Opsumit vsebuje laktozo, sojin lecitin in natrij"), magnezijev stearat (E470b), polisorbat 80 (E433), polivinilalkohol (E1203), titanov dioksid (E171), smukec (E553b), sojin lecitin (E322; glejte poglavje 2 "Zdravilo Opsumit vsebuje laktozo, sojin lecitin in natrij") in ksantanski gumi (E415).

Izgled zdravila Opsumit in vsebina pakiranja

Zdravilo Opsumit 10 mg filmsko obložene tablete so bele do belkaste, bikonveksne, okrogle tablete z vtisnjeno oznako "10" na obeh straneh.

Zdravilo Opsumit je na voljo kot 10-miligramske filmsko obložene tablete v pretisnih omotih po 15 ali 30 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutsweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Opsumit 2,5 mg disperzibilne tablete macitentan

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke! To navodilo za uporabo je napisano za bolnika (za “vas”) in za starše oziroma negovalce, ki bodo zdravilo dajali otroku.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Opsumit in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Opsumit
3. Kako jemati zdravilo Opsumit
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Opsumit
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Opsumit in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Opsumit vsebuje zdravilno učinkovino macitentan, ki sodi v razred zdravil, imenovanih “antagonisti endotelinskih receptorjev”.

Zdravilo Opsumit se uporablja za dolgotrajno zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH) pri otrocih, ki so stari od 2 leti do manj kot 18 let in so uvrščeni v funkcijski razred (FR) po SZO (Svetovna zdravstvena organizacija) II do III.

Zdravilo se lahko uporablja samostojno ali z drugimi zdravili za zdravljenje PAH. PAH pomeni visok krvni tlak znotraj krvnih žil, ki prenašajo kri iz srca v pljuča (pljučnih arterij). Pri ljudeh s PAH se te arterije zožijo, zato mora srce več delati, da skozi njih načrpa kri. Zaradi tega se ljudje počutijo utrujene, omotične in zasople.

Zdravilo Opsumit pljučne arterije razširi in s tem srcu olajša črpanje krvi skozi njih. S tem se krvni tlak zniža, kar olajša simptome in izboljša potek bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Opsumit

Ne jemljite zdravila Opsumit

- če ste alergični na macitentan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste noseči, načrtujete nosečnost ali bi lahko zanosili, ker ne uporabljate učinkovitega načina preprečevanja nosečnosti (kontracepcije). Glejte poglavje “Nosečnost in dojenje”.
- če dojite. Glejte poglavje “Nosečnost in dojenje”.
- če imate bolezen jeter ali če imate zelo visoke vrednosti jetrnih encimov v krvi. Posvetujte se z zdravnikom, ki se bo odločil, ali je to zdravilo za vas primerno.

Če karkoli od zgoraj naštetega velja za vas, to povejte zdravniku.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Opsumit se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Potrebovali boste krvne preiskave, kot vam je povedal zdravnik:

Vaš zdravnik bo naročil krvne preiskave, preden se začnete zdraviti z zdravilom Opsumit in med zdravljenjem, s katerimi bo ugotovil:

- ali imate anemijo (zmanjšano število rdečih krvnih celic)
- ali vaša jetra pravilno delujejo

Če imate anemijo (zmanjšano število rdečih krvnih celic), imate morda naslednje znake:

- omotičnost
- utrujenost/splošno slabo počutje/šibkost
- hiter srčni utrip, palpitacije
- bledico

Če opazite katerega od teh znakov, **obvestite zdravnika.**

Znaki, da vaša jetra morda ne delujejo pravilno, vključujejo:

- siljenje na bruhanje (navzeo)
- bruhanje
- vročino
- bolečine v trebuhu (abdomnu)
- rumeno obarvanost kože ali beločnic (zlatenico)
- temno obarvan urin
- srbenje kože
- neobičajno utrujenost ali izčrpanost (letargijo ali utrujenost)
- gripi podoben sindrom (bolečine v sklepih in mišicah z zvišano telesno temperaturo)

Če opazite katerega koli od teh znakov, **nemudoma obvestite zdravnika.**

Če imate težave z ledvicami, se pred uporabo zdravila Opsumit posvetujte z zdravnikom. Macitentan lahko povzroči večje znižanje krvnega tlaka in znižanje ravni hemoglobina pri bolnikih s težavami z ledvicami.

Pri bolnikih s pljučno vensko-okluzivno boleznijo (zapora pljučnih žil) lahko uporaba zdravil za zdravljenje PAH, vključno z zdravilom Opsumit, povzroči pljučni edem. Če se med uporabo zdravila Opsumit pojavijo znaki pljučnega edema, kot je nenadno, pomembno povečanje zasoplosti in nizka raven kisika, **nemudoma obvestite zdravnika.** Zdravnik bo morda opravil dodatne preiskave in ugotovil, kateri režim zdravljenja je za vas najbolj primeren.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom, mlajšim od 2 let, ker učinkovitost in varnost zanje nista bili dokazani.

Druga zdravila in zdravilo Opsumit

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Opsumit lahko vpliva na druga zdravila.

Če zdravilo Opsumit uporabljate ali dajete skupaj z drugimi zdravili, vključno s spodaj naštetimi, se lahko učinki zdravila Opsumit ali drugih zdravil spremenijo. Če jemljete katerega koli od spodaj navedenih zdravil, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- rifampicin, klaritromicin, telitromicin, ciprofloksacin, eritromicin (antibiotiki, ki se uporabljajo za zdravljenje okužb),
- fenitoin (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje epileptičnih napadov),
- karbamazepin (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje depresije in epilepsije),
- šentjanževko (zeliščni pripravek, ki se uporablja za zdravljenje depresije),
- ritonavir, sakvinavir (zdravila, ki se uporabljata za zdravljenje okužb s HIV),
- nefazodon (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje depresije),
- ketokonazol (razen šampona), flukonazol, itrakonazol, mikonazol, vorikonazol (zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje glivičnih okužb),
- amjodaron (za urejanje srčnega utripa),
- ciklosporin (zdravilo, ki se uporablja za preprečevanje zavrnitve organa po presaditvi),
- diltiazem, verapamil (za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali posebnih težav s srcem).

Zdravilo Opsumit skupaj s hrano

Če jemljete piperin kot prehransko dopolnilo, lahko to vpliva na odziv telesa na nekatera zdravila, vključno z zdravilom Opsumit. V tem primeru se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo Opsumit lahko škoduje nerojenemu otroku, spočetemu pred zdravljenjem, med njim ali tik po njem.

- Če lahko zanosite, morate med zdravljenjem z zdravilom Opsumit uporabljati učinkovit način preprečevanja nosečnosti (kontracepcijo). O tem se pogovorite z zdravnikom.
- Ne jemljite zdravila Opsumit, če ste noseči ali načrtujete zanositev.
- Če zanosite ali menite, da bi lahko bili noseči medtem ko jemljete zdravilo Opsumit ali kmalu po prenehanju jemanja zdravila Opsumit (do 1 meseca), se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če ste ženska v rodni dobi, vas bo zdravnik prosil, da pred začetkom uporabe zdravila Opsumit opravite test nosečnosti, nato pa ga morate med uporabo zdravila Opsumit opravljati redno (enkrat mesečno).

Ni znano, ali zdravilo Opsumit prehaja v materino mleko. Med uporabo zdravila Opsumit ne smete dojit. O tem se pogovorite z zdravnikom.

Plodnost

Če ste moški in jemljete zdravilo Opsumit, vam to zdravilo lahko zmanjša število semenčic. Če imate o tem kakršna koli vprašanja ali pomisleke, se pogovorite z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Opsumit lahko povzroči neželene učinke, kot so glavoboli in hipotenzija (navedeni v poglavju 4), pa tudi zaradi simptomov vašega stanja ste morda manj sposobni voziti ali upravljati strojev.

Zdravilo Opsumit vsebuje izomalt in natrij

Zdravilo Opsumit vsebuje nadomestek sladkorja z imenom izomalt. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Opsumit

Zdravilo Opsumit sme predpisati samo zdravnik z izkušnjami v zdravljenju pljučne arterijske hipertenzije.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Priporočeni odmerek

Zdravnik bo določil število tablet zdravila Opsumit glede na telesno maso vašega otroka.

Kako jemati oziroma dajati to zdravilo

- Opsumit disperzibilne tablete jemljite oziroma dajajte bolniku enkrat na dan.
- Tablete jemljite oziroma dajajte bolniku vsak dan ob približno istem času.
- Lahko jih jemljete ali dajete bolniku skupaj s hrano ali brez nje.

Opsumit disperzibilne tablete jemljite oziroma dajajte otroku samo v obliki peroralne suspenzije

Opsumit disperzibilne tablete je treba pred dajanjem bolniku razpustiti v tekočini, da nastane peroralna suspenzija. Peroralno suspenzijo je mogoče pripraviti v žlici ali majhnem kozarcu. Paziti je treba, da bolnik zagotovo zaužije celoten odmerek zdravila. Roke si je treba temeljito umiti in osušiti pred in po pripravljanju zdravila.

Kako je treba pripraviti in zaužiti oziroma dati peroralno suspenzijo s pomočjo žlice

1. Peroralno suspenzijo pripravite tako, da predpisano število disperzibilnih tablet položite v žlico s pitno vodo sobne temperature.
2. S konico noža 1 do 3 minute nežno mešajte tekočino. Nastalo belo motno tekočino lahko daste otroku, da jo zaužije takoj, ali pa ji primešate še malo jabolčne kaše ali jogurta za lažje uživanje.
3. Na žlico je treba dodati še malo vode, jabolčne kaše ali jogurta in poskrbeti, da otrok to zaužije, tako da zagotovo prejme celoten odmerek zdravila.
4. Če se zdravila ne uporabi takoj po pripravi, ga je treba zavreči in pripraviti nov odmerek zdravila.

Namesto s pitno vodo je mogoče peroralno suspenzijo pripraviti s pomarančnim sokom, jabolčnim sokom ali posnetim mlekom.

Kako je treba pripraviti in zaužiti oziroma dati peroralno suspenzijo s pomočjo majhnega kozarca

1. Peroralno suspenzijo pripravite tako, da predpisano število disperzibilnih tablet položite v majhen kozarec, v katerem je malo (največ 100 ml) pitne vode sobne temperature.
2. Tekočino nežno mešajte z žlico 1 do 2 minuti. Nastalo belo motno tekočino dajte otroku, da jo zaužije takoj.
3. V kozarec je treba dodati še malo vode in jo z isto žlico premešati, nato pa poskrbeti, da otrok popije celotno vsebino kozarca, tako da zagotovo prejme celoten odmerek zdravila.
4. Če se zdravila ne uporabi takoj po pripravi, ga je treba zavreči in pripraviti nov odmerek zdravila.

Posebne informacije za negovalce

Skrbnikom svetujemo, da se izogibajo stiku s suspenzijo iz Opsumit disperzibilnih tablet. Pred in po pripravljanju suspenzije si temeljito umijte roke.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Opsumit, kot bi smeli

Če ste vzeli ali dali bolniku več tablet, kot vam je bilo naročeno, se lahko pojavi glavobol, slabost ali bruhanje. Posvetujte se z zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Opsumit

Če ste pozabili vzeti ali dati zdravilo Opsumit, ga vzemite oziroma dajte bolniku takoj, ko se spomnite, in nato z jemanjem oziroma dajanjem tablet nadaljujte kot običajno. Ne vzemite oziroma ne dajte bolniku dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti ali dati prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati ali dajati zdravilo Opsumit

Zdravilo Opsumit je zdravljenje, ki ga boste morali za nadzor vaše PAH jemati ves čas. Zdravila Opsumit ne prenehajte jemati oziroma dajati bolniku, če se niste tako dogovorili z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Občasni resni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- alergijske reakcije (otekle oči, obraz, ustnice, jezik ali grlo, srbenje in/ali izpuščaj)

Če opazite katerega od teh znakov, takoj obvestite zdravnika.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- anemija (nizko število rdečih krvnih celic) ali zmanjšanje ravni hemoglobina
- glavobol
- bronhitis (vnetje dihalnih poti)
- nazofaringitis (vnetje žrela in nosnih poti)
- edem (oteklina), zlasti gležnjev in stopal

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- faringitis (vnetje žrela)
- influenza (gripa)
- okužba sečil (okužba mehurja)
- hipotenzija (nizek krvni tlak)
- kongestija nosu (zamašen nos)
- zvišane ravni jetrnih testov
- levkopenija (zmanjšanje števila belih krvnih celic)
- trombocitopenija (zmanjšanje števila trombocitov (krvnih ploščic))
- zardevanje (pordelost kože)
- močnejše ali pogostejše krvavitve iz maternice

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Zgoraj navedeni neželeni učinki se lahko pojavijo tudi pri otrocih. Dodatni neželeni učinki, ki so jih zelo pogosto opazili pri otrocih, so med drugim okužba zgornjih dihal (okužba nosne votline ali žrela oziroma grla) in gastroenteritis (vnetje želodca in črevesja). Pri otrocih so pogosto opazili rinitis (draženje v nosu, izcedek iz nosu ali zamašen nos).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Opsumit

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Opsumit ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Opsumit

- Učinkovina je macitentan. Ena disperzibilna tableta vsebuje 2,5 mg macitentana.
- Druge sestavine zdravila so manitol (E421), izomalt (E953), premrežen natrijev karmelozat (E468), magnezijev stearat (E470b) (glejte poglavje 2 "Zdravilo Opsumit vsebuje izomalt in natrij").

Izgled zdravila Opsumit in vsebina pakiranja

Opsumit 2,5 mg disperzibilne tablete so bele do skoraj bele okrogle tablete z oznako "2.5" na eni strani in "Mn" na drugi.

Zdravilo Opsumit je na voljo v obliki 2,5-miligramskih disperzibilnih tablet v perforiranih pretisnih omotih s posameznimi odmerki (aluminij/aluminij), ki vsebujejo 30 x 1 disperzibilno tableto.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.

Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S

Tlf.: +45 4594 8282

jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH

Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955

jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal

Tel: +372 617 7410

ee@its.jnj.com

ΕλλάδαJanssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.

Tel: +34 91 722 81 00

contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag

Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.

Tel: +385 1 6610 700

jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC

Tel: 1 800 709 122

medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB

c/o Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA

Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1

janssenita@its.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.

Tel.: +36 1 884 2858

janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD

Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.

Tel: +31 76 711 1111

janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS

Tlf: +47 24 12 65 00

jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH

Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.

Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL

Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.

Tel: +386 1 401 18 00

JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.

Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy

Puh/Tel: +358 207 531 300

jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.