

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Opsumit 10 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg macytentanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera około 37 mg laktozy (w postaci jednowodnej) oraz około 0,06 mg lecytyny sojowej (E322).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

5,5 mm, okrągłe, obustronnie wypukłe, tabletki powlekane w kolorze białym do białawego, z wytłoczonym z obu stron numerem „10“.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Opsumit, w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, jest wskazany do stosowania w długotrwałej terapii tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. *Pulmonary arterial hypertension*, PAH) u dorosłych z II lub III klasą czynnościową (ang. *Functional Class*, FC) według WHO (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Opsumit, w monoterapii lub w skojarzeniu, jest wskazany do stosowania w długotrwałej terapii tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. *pulmonary arterial hypertension*, PAH) u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat i masie ciała ≥ 40 kg w klasie czynnościowej (FC) II do III wg WHO (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być rozpoczynane i monitorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu PAH.

Dawkowanie

Dorośli oraz dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat o masie ciała co najmniej 40 kg.

Zalecana dawka wynosi 10 mg raz na dobę. Opsumit należy przyjmować codziennie mniej więcej o tej samej porze.

W przypadku pominięcia dawki produktu Opsumit należy poinformować pacjenta, aby przyjął ją tak szybko, jak to możliwe, a następnie przyjął kolejną dawkę o zwykłej zaplanowanej porze. Należy poinformować pacjenta, aby nie przyjmował dwóch dawek jednocześnie w przypadku pominięcia dawki.

Tabletki powlekane 10 mg są zalecane wyłącznie u dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 40 kg. Dla dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 40 kg dostępne są tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej o mniejszej mocy wynoszącej 2,5 mg. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego Opsumit tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

W przypadku pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie danych farmakokinetycznych (ang. *Pharmacokinetic*, PK) nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i 5.2). Nie ma jednak doświadczenia klinicznego związanego ze stosowaniem macytentanu u pacjentów z PAH i umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie wolno rozpoczynać leczenia macytentanem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub klinicznie znaczącym zwiększeniem aktywności aminotransferaz (ponad trzykrotnie większym niż wartość górnej granicy normy), patrz punkty 4.3 i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie danych PK nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Brak doświadczenia klinicznego związanego ze stosowaniem macytentanu u pacjentów z PAH i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania produktu Opsumit u pacjentów dializowanych (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Dawkowanie i skuteczność macytentanu u dzieci w wieku poniżej 2 lat nie zostały ustalone. Obecnie dostępne dane opisano w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Powlekane tabletki należy połykać w całości, popijając wodą, nie należy ich łamać ani kruszyć. Tabletki można przyjmować wraz z posiłkiem lub bez posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Cięża (patrz punkt 4.6).
- Kobiety w wieku rozrodczym, niestosujące skutecznej metody zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, z marskością lub bez niej (patrz punkt 4.2).
- Wyjściowa aktywność aminotransferaz wątrobowych [aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (AlAT)] > 3 razy niż wartość górnej granicy normy (patrz punkty 4.2 i 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania macytentanu nie został ustalony dla pacjentów z I klasą czynnościową tętniczego nadciśnienia płucnego według klasyfikacji WHO.

Czynność wątroby

Z PAH i antagonistami receptorów endoteliny (ang. *Endothelin receptor antagonists*, ERA) wiąże się zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych (AspAT, AlAT). Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Opsumit u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub zwiększoną aktywnością aminotransferaz (> 3 razy niż wartość górnej granicy normy) (patrz punkty 4.2 i 4.3) jak również nie zaleca się jego stosowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Przed rozpoczęciem stosowania produktu Opsumit należy oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych.

Pacjentów należy monitorować, czy nie występują u nich objawy uszkodzenia wątroby i co miesiąc zaleca się oznaczanie aktywności AspAT i AlAT, jeśli jest to wskazane. W przypadku wystąpienia niewyjaśnionego, utrzymującego się klinicznie istotnego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych lub w przypadku, gdy zwiększonej aktywności enzymów towarzyszy zwiększone stężenie bilirubiny > 2 razy niż wartość górnej granicy normy lub kliniczne objawy uszkodzenia wątroby (np. żółtaczka), należy przerwać terapię produktem Opsumit.

Wznowienie terapii produktem Opsumit można rozważyć, kiedy aktywność enzymów wątrobowych wróci do prawidłowych wartości u pacjentów, u których nie wystąpiły kliniczne objawy uszkodzenia wątroby. Zaleca się konsultację z hepatologiem.

Stężenie hemoglobiny

Leczenie antagonistami receptorów endoteliny (ERA), w tym macytentanem, wiąże się ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny (patrz punkt 4.8). W badaniach kontrolowanych placebo, spowodowane macytentanem zmniejszenie stężenia hemoglobiny nie było progresywne, stabilizowało się po pierwszych 4-12 tygodniach terapii i pozostawało stabilne podczas długotrwałej terapii. Zarówno w przypadku stosowania macytentanu, jak i innych ERA zgłaszano przypadki anemii, wymagające transfuzji krwinek. Nie zaleca się rozpoczynania terapii produktem Opsumit u pacjentów z ciężką anemią. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się przeprowadzenie pomiarów stężenia hemoglobiny oraz powtarzanie ich w czasie leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zarostowa choroba żył płucnych

Zgłaszano przypadki obrzęku płucnego podczas podawania leków rozszerzających naczynia (przede wszystkim prostacyklin) u pacjentów z zarostową chorobą żył płucnych. Dlatego też w przypadku wystąpienia objawów obrzęku płucnego podczas podawania macytentanu u pacjentów z PAH, należy uwzględnić możliwość wystąpienia zarostowej choroby żył płucnych.

Stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym

Leczenie produktem Opsumit można rozpocząć wyłącznie u kobiet w wieku rozrodczym, u których potwierdzono, że nie są w ciąży, po zaleceniu odpowiedniej antykoncepcji i stosowaniu skutecznej antykoncepcji (patrz punkty 4.3 i 4.6). Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia produktem Opsumit. Zaleca się comiesięczne wykonywanie testów ciążowych podczas leczenia produktem Opsumit, aby umożliwić wczesne wykrycie ciąży.

Jednoczesne stosowanie z silnymi induktorami CYP3A4

W obecności silnych induktorów CYP3A4 może dojść do zmniejszenia skuteczności macytentanu. Należy unikać leczenia macytentanem w skojarzeniu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, dziurawiec zwyczajny, karbamazepina i fenytoina) (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP3A4

Należy zachować ostrożność podczas podawaniu macytentanu jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. itrakonazol, ketokonazol, worykonazol, klarytromycyna, telitromycyna, nefazodon, rytonawir i sakwinawir) (patrz punkt 4.5)

Jednoczesne stosowanie z umiarkowanymi podwójnymi lub stosowanymi jednocześnie inhibitorami aktywności CYP3A4 i CYP2C9

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania macytentanu z umiarkowanymi podwójnymi inhibitorami aktywności CYP3A4 i CYP2C9 (np. flukonazol i amiodaron) (patrz punkt 4.5).

Należy również zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania macytentanu zarówno z umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 (np. cyprofloksacyna, cyklosporyna, diltiazem, erytromycyna, werapamil), jak i z umiarkowanym inhibitorem CYP2C9 (np. mikonazol, piperyna) (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ryzyko wystąpienia niedociśnienia i anemii podczas leczenia macytentanem może być większe. Należy zatem rozważyć monitorowanie ciśnienia krwi i stężenia hemoglobiny. Nie ma doświadczenia klinicznego związanego ze stosowaniem macytentanu u pacjentów z PAH i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. W przypadku tej populacji zaleca się zachowanie ostrożności. Nie ma doświadczenia w stosowaniu macytentanu u pacjentów dializowanych, zatem nie zaleca się podawania produktu Opsumit w tej populacji (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Opsumit zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem całkowitej laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Opsumit zawiera lecytynę sojową. Jeżeli pacjent jest nadwrażliwy na soję, nie wolno stosować produktu Opsumit (patrz punkt 4.3).

Inne substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23mg) w jednej tabletkce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro*

Cytochrom P450 CYP3A4 jest głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie macytentanu i tworzeniu jego aktywnego metabolitu, aprocytentanu, z niewielkim udziałem CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19 (patrz punkt 5.2). Macytentan i jego aktywny metabolit nie mają istotnego klinicznie działania hamującego lub stymulującego enzymy cytochromu P450.

Macytentan i jego aktywny metabolit w klinicznie istotnych stężeniach nie są inhibitorami transporterów wychwyty wątrobowego lub nerkowego, w tym polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP1B1 i OATP1B3). Macytentan i jego aktywny metabolit nie są istotnymi substratami OATP1B1 i OATP1B3, ale dostają się do wątroby w drodze biernej dyfuzji.

Macytentan i jego aktywny metabolit w klinicznie istotnych stężeniach nie są inhibitorami pomp wątrobowych lub nerkowych, w tym białka oporności wielolekowej (P-gp, MDR-1) oraz transporterów wielolekowych i ekstruzji toksyn (MATE1 i MATE2-K). Macytentan nie jest substratem dla P-gp/MDR-1.

W klinicznie istotnych stężeniach macytentan i jego aktywny metabolit nie reagują z białkami zaangażowanymi w wątrobowy transport soli kwasów żółciowych, tj. z pompą eksportu soli kwasów żółciowych (ang. *Bile salt export pump*, BSEP) oraz z polipeptydem kotransportującym sól/taurocholan (NTCP).

Badania *in vivo*

Silne induktory CYP3A4

Jednoczesne leczenie ryfampicyną w dawce 600 mg raz na dobę, silnym induktorem CYP3A4, ograniczało stałą ekspozycję na macytentan o 79% lecz nie miało wpływu na ekspozycję na aktywny metabolit. Należy wziąć pod uwagę zmniejszoną skuteczność macytentanu w obecności silnego induktora CYP3A4, takiego jak ryfampicyna. Należy unikać stosowania macytentanu w skojarzeniu z silnymi induktorami CYP3A4 (patrz punkt 4.4).

Ketokonazol

W obecności ketokonazolu przyjmowanego w dawce 400 mg raz na dobę, będącego silnym inhibitorem CYP3A4, ekspozycja na macytentan zwiększała się średnio dwukrotnie. Przewidywany wzrost był w przybliżeniu trzykrotny w obecności ketokonazolu przyjmowanego w dawce 200 mg dwa razy na dobę z wykorzystaniem modelowania farmakokinetycznego, opartego na fizjologii (ang. *physiologically based pharmacokinetic*, PBPK) na bazie fizjologicznej. Należy uwzględnić niepewność związaną z takim modelowaniem. Ekspozycja na aktywny metabolit macytentanu zmniejszała się o 26%. Należy zachować ostrożność podczas podawania macytentanu jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.4).

Flukonazol

W obecności flukonazolu w dawce 400 mg na dobę, umiarkowanego podwójnego inhibitora aktywności CYP3A4 i CYP2C9, ekspozycja na macytentan może zwiększyć się około 3,8-krotnie w oparciu o modelowanie PBPK. Nie stwierdzono jednak istotnej klinicznie zmiany w ekspozycji na aktywny metabolit macytentanu. Należy wziąć pod uwagę niepewność takiego modelowania. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania macytentanu z umiarkowanymi podwójnymi inhibitorami aktywności CYP3A4 i CYP2C9 (np. flukonazol i amiodaron) (patrz punkt 4.4).

Należy również zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania macytentanu zarówno z umiarkowanym inhibitorem aktywności CYP3A4 (np. cyprofloksacyna, cyklosporyna, diltiazem, erytromycyna, werapamil), jak i umiarkowanym inhibitorem aktywności CYP2C9 (np. mikonazol, piperyna) (patrz punkt 4.4).

Warfaryna

Macytentan podawany w wielokrotnych 10 mg dawkach raz na dobę, nie miał wpływu na działanie S-warfaryny (substratu CYP2C9) lub R-warfaryny (substratu CYP3A4) po podaniu pojedynczej dawki warfaryny wynoszącej 25 mg. Farmakodynamiczny wpływ warfaryny na międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) nie ulegał zmianie pod wpływem macytentanu. Farmakokinetyka macytentanu i jego aktywnego metabolitu nie ulegała zmianie pod wpływem warfaryny.

Sildenafil

W stanie stacjonarnym ekspozycja na sildenafil, stosowany w dawce 20 mg trzy razy na dobę, ulegała zwiększeniu o 15% podczas jednoczesnego podawania macytentanu w dawce 10 mg raz na dobę. Sildenafil, substrat CYP3A4, nie wpływał na farmakokinetykę macytentanu, podczas gdy ekspozycja na aktywny metabolit macytentanu była zmniejszona o 15%. Zmian tych nie uznaje się za istotne

klinicznie. W kontrolowanym placebo badaniu u pacjentów z PAH, wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania macytentanu w skojarzeniu z syldenafilem.

Cyklosporyna A

Jednoczesne podawanie z cyklosporyną A inhibitorem CYP3A4 i OATP, w dawce 100 mg dwa razy a dobę, nie zmieniało ekspozycji na macytentan w stanie stacjonarnym i na jego aktywny metabolit, w klinicznie istotnym zakresie.

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Macytentan podawany w dawce 10 mg raz na dobę, nie wpływał na farmakokinetykę doustnego środka antykoncepcyjnego (1 mg noretisteronu i 35 µg etynyloestradiolu).

Leki będące substratami białka oporności raka piersi (BCRP)

Macytentan w dawce 10 mg, podawanej raz na dobę, nie wpływał na farmakokinetykę leku będącego substratem BCRP (riocyguat 1 mg; rozuwastatyna 10 mg).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym/Stosowanie środków antykoncepcyjnych u mężczyzn i kobiet

Leczenie produktem Opsumit można rozpocząć tylko u tych kobiet w wieku rozrodczym, u których potwierdzono, że nie są w ciąży, po zaleceniu odpowiedniej antykoncepcji i stosowaniu skutecznej antykoncepcji (patrz punkty 4.3 i 4.4). Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia produktem Opsumit. Zaleca się comiesięczne wykonywanie testów ciążowych podczas leczenia produktem Opsumit, aby umożliwić wczesne wykrycie ciąży.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania macytentanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi pozostaje nieznane. Produkt Opsumit jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy macytentan przenika do mleka kobiecego. U szczurów macytentan i jego metabolity przenikają do mleka w trakcie laktacji (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Opsumit jest przeciwwskazany do stosowania podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność mężczyzn

Po leczeniu macytentanem u samców zwierząt obserwowano rozwój atrofi kanalików nasiennych (patrz punkt 5.3). U pacjentów przyjmujących leki z grupy ERA zaobserwowano zmniejszenie liczby plemników. Macytentan, podobnie jak inne leki z grupy ERA, może wywierać niekorzystny wpływ na spermatogenezę u mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Macytentan ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Mogą jednak wystąpić działania niepożądane macytentanu (na przykład bóle głowy,

niedociśnienie), mogące mieć wpływ na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane w badaniu SERAPHIN to zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (14%), ból głowy (13,6%) i anemia (13,2%, patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo macytentanu oceniano w długotrwałym, kontrolowanym placebo badaniu przeprowadzonym u 742 dorosłych i nieletnich pacjentów z objawowym PAH (badanie SERAPHIN). Średni czas terapii wynosił 103,9 tygodni w grupie przyjmującej macytentan w dawce 10 mg i 85,3 tygodni w grupie otrzymującej placebo. Działania niepożądane związane ze stosowaniem macytentanu, które wystąpiły podczas tego badania klinicznego zebrano w tabeli poniżej. Uwzględniono również działania niepożądane występujące po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie błon śluzowych nosa i gardła
	Bardzo często	Zapalenie oskrzeli
	Często	Zapalenie gardła
	Często	Grypa
	Często	Infekcje dróg moczowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Anemia, zmniejszenie stężenia hemoglobiny ⁵
	Często	Leukopenia ⁶
	Często	Trombocytopenia ⁷
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości (np. obrzęk naczynioruchowy, świąd, wysypka)
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie ² , zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Obrzęk błony śluzowej nosa ¹
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz ⁴
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Zwiększone krwawienie z macicy ⁸
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Obrzęk, zatrzymanie płynów ³
¹ Skumulowane dane z badań klinicznych z kontrolą placebo.		
⁸ Obejmuje pacjentki z obfitymi krwawieniami miesięczkowymi, nieprawidłowymi krwawieniami z macicy, krwawieniami międzymiesiączkowymi, krwotokami z macicy/pochwy, polimennorhea i nieregularnymi miesiączkami. Częstość na podstawie ekspozycji u kobiet.		

Opis wybranych działań niepożądanych

² Niedociśnienie powiązane ze stosowaniem ERA, w tym macytentanu. W długotrwałym, podwójnie zaślepionym badaniu SERAPHIN u pacjentów z PAH, niedociśnienie zgłoszono u 7,0% pacjentów przyjmujących macytentan w dawce 10 mg oraz u 4,4% przyjmujących placebo. Odpowiada to 3,5 zdarzeniom/100 pacjento-lat przyjmowania macytentanu w dawce 10 mg, w porównaniu z 2,7 zdarzeniami/100 pacjento-lat przyjmowania placebo.

³ Ze stosowaniem ERA, w tym macytentanu, łączono obrzęki i (lub) zatrzymania płynów. W długotrwałym, podwójnie zaślepionym badaniu SERAPHIN u pacjentów z PAH, częstość występowania obrzęków jako zdarzeń niepożądanych w grupach przyjmujących macytentan w dawce 10 mg oraz placebo wynosiła, odpowiednio, 21,9% i 20,5%. W badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby obejmującym dorosłych pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc, częstość występowania zdarzeń niepożądanych w postaci obrzęków obwodowych w grupach otrzymujących macytentan i placebo wynosiła, odpowiednio, 11,8% i 6,8%. W dwóch badaniach klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, obejmujących dorosłych pacjentów z owrzodzeniami palców związanymi z twardziną układową, częstość występowania zdarzeń niepożądanych w postaci obrzęków obwodowych wynosiła od 13,4% do 16,1% w grupach otrzymujących 10 mg macytentanu i od 6,2% do 4,5% w grupach otrzymujących placebo.

Nieprawidłowości w oznaczeniach laboratoryjnych

⁴Aminotransferazy wątrobowe

W podwójnie zaślepionym badaniu SERAPHIN u pacjentów z PAH aktywność aminotransferaz (AlAT/AspAT) > 3 razy niż wartość górnej granicy normy wystąpiła u 3,4% pacjentów przyjmujących macytentan w dawce 10 mg i u 4,5% przyjmujących placebo. Aktywność aminotransferaz > 5 razy niż wartość górnej granicy normy wystąpiła u 2,5% pacjentów przyjmujących macytentan w dawce 10 mg, w porównaniu do 2% u pacjentów przyjmujących placebo.

⁵Hemoglobina

W podwójnie zaślepionym badaniu SERAPHIN u pacjentów z PAH, macytentan w dawce 10 mg powodował zmniejszenie stężenia hemoglobiny średnio o 1 g/dl, w porównaniu z placebo. Zmniejszone stężenia hemoglobiny w odniesieniu do stężenia wyjściowego do poniżej 10 g/dl, odnotowano u 8,7% pacjentów leczonych macytentanem w dawce 10 mg i u 3,4% pacjentów przyjmujących placebo.

⁶Białe krwinki

W podwójnie zaślepionym badaniu SERAPHIN u pacjentów z PAH, macytentan w dawce 10 mg powodował zmniejszenie liczby leukocytów w odniesieniu do liczby wyjściowej średnio o $0,7 \times 10^9/l$, w porównaniu z brakiem zmian u pacjentów przyjmujących placebo.

⁷Płytki krwi

W podwójnie zaślepionym badaniu SERAPHIN u pacjentów z PAH, macytentan w dawce 10 mg powodował zmniejszenie liczby płytek krwi w odniesieniu do liczby wyjściowej średnio o $17 \times 10^9/l$, w porównaniu ze zmniejszeniem ich liczby średnio o $11 \times 10^9/l$ u pacjentów przyjmujących placebo.

Bezpieczeństwo długoterminowe

Spośród 742 pacjentów, którzy uczestniczyli w kluczowym badaniu SERAPHIN, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, 550 pacjentów wzięło udział w długoterminowym badaniu rozszerzonym, prowadzonym metodą otwartej próby (ang. open-label, OL). (Kohorta OL obejmowała 182 pacjentów, którzy kontynuowali przyjmowanie macytentanu w dawce 10 mg oraz 368 pacjentów,

którzy otrzymywali placebo lub macytentan w dawce 3 mg i przeszli na stosowanie macytentanu w dawce 10 mg).

Długoterminowa obserwacja tych 550 pacjentów przez medianę czasu ekspozycji wynoszącą 3,3 roku i maksymalny czas ekspozycji wynoszący 10,9 lat, wykazała profil bezpieczeństwa, który był zgodny z opisanym powyżej podczas fazy podwójnie ślepej próby badania SERAPHIN.

Dzieci i młodzież (w wieku ≥ 2 lat do mniej niż 18 lat)

Bezpieczeństwo stosowania macytentanu oceniano w badaniu TOMORROW fazy 3. u dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Łącznie 72 pacjentów w wieku ≥ 2 lat do mniej niż 18 lat zostało poddanych randomizacji i otrzymało produkt Opsumit. Średni wiek w momencie włączenia do badania wynosił 10,5 roku (zakres 2,1-17,9 roku). Mediana czasu trwania leczenia w randomizowanym badaniu wynosiła 168,4 tygodni (zakres 12,9 tygodnia - 312,4 tygodnia) w ramieniu Opsumit.

Ogólnie profil bezpieczeństwa w tej populacji dzieci i młodzieży był zgodny z profilem obserwowanym w populacji dorosłych. Oprócz działań niepożądanych przedstawionych w tabeli powyżej, zgłaszano następujące działania niepożądane u dzieci: zakażenie górnych dróg oddechowych (31,9%), niemyt nosa (8,3%) i zapalenie żołądka i jelit (11,1%).

Dzieci i młodzież (w wieku ≥ 1 miesiąca do mniej niż 2 lat)

Dodatkowych 11 pacjentów w wieku ≥ 1 miesiąca do mniej niż 2 lat zostało włączonych do grupy otrzymującej produkt Opsumit bez randomizacji, 9 pacjentów z otwartego ramienia badania TOMORROW i 2 pacjentów z Japonii z badania PAH3001. W momencie włączenia do badania przedział wiekowy pacjentów z badania TOMORROW wynosił od 1,2 roku do 1,9 roku, a mediana czasu trwania leczenia wynosiła 37,1 tygodnia (zakres 7,0-72,9 tygodnia). W momencie włączenia do badania wiek 2 pacjentów z badania PAH3001 wynosił 21 miesięcy i 22 miesiące.

Ogólnie profil bezpieczeństwa w tej populacji dzieci był zgodny z profilem obserwowanym w populacji dorosłych i populacji dzieci i młodzieży w wieku ≥ 2 lat do mniej niż 18 lat, jednak dostępne są bardzo ograniczone dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa, aby ustalić solidne wnioski dotyczące bezpieczeństwa w populacji dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania macytentanu u dzieci w wieku poniżej 2 lat (patrz punkt 4.2).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w Załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Macytentan podano zdrowym osobom w jednorazowej dawce o wielkości do 600 mg. Obserwowano działania niepożądane, takie jak ból głowy, nudności i wymioty. W przypadku przedawkowania należy zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące. Ze względu na wysoki stopień wiązania białek przez macytentan, dializa z dużym prawdopodobieństwem będzie nieskuteczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnadciśnieniowe, leki przeciwnadciśnieniowe przeznaczone do leczenia nadciśnienia płucnego, kod ATC: C02KX04.

Mechanizm działania

Endotelina (ET)-1 i jej receptory (ET_A i ET_B) są mediatorami różnorodnych działań, na przykład zwężenia naczyń, zwłóknienia, proliferacji, hipertrofii i stanów zapalnych. W chorobach takich, jak PAH, działanie lokalnego systemu ET ulega wzmocnieniu, i jest on zaangażowany w hipertrofię naczyń i uszkodzanie organów.

Macytentan jest doustnym, silnym antagonistą receptorów endoteliny. Działa on na receptory ET_A jak i ET_B; około 100-krotnie bardziej swoiście działa na receptory ET_A niż ET_B w warunkach *in vitro*. Macytentan charakteryzuje się wysokim powinowactwem do receptorów ET w komórkach mięśni gładkich tętnic płucnych u ludzi i ich długim blokowaniem. Zapobiega to, zachodzącej z udziałem endoteliny, aktywacji układu wtórnych przekazników, powodujących skurcz naczyń i proliferację komórek mięśni gładkich.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepiione, kontrolowane placebo badanie Fazy 3 w grupach równoległych, prowadzone metodą zdarzeń klinicznych „event driven”(AC-055-302/SERAPHIN), przeprowadzono u 742 pacjentów z objawowym PAH, których przydzielono losowo do trzech grup terapeutycznych (placebo [N = 250], 3 mg [N = 250] lub 10 mg [N = 242] macytentanu raz na dobę) w celu oceny długotrwałego wpływu na zachorowania lub zgony.

Na początku większość z włączonych do badania pacjentów (64%) leczono stałą dawką swoistej terapii dla PAH, albo doustnymi inhibitorami fosfodiesterazy (61%) i (lub) wziewnymi/doustnymi prostanoidami (6%).

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia zachorowania lub zgonu aż do czasu zakończenia podwójnie zaślepiionej terapii, definiowanego jako zgon lub septostomia przedsionkowa, lub transplantacja płuc, lub rozpoczęcie dożylnego (i.v.) lub podskórnego (s.c.) podawania prostanoidów, lub inne pogorszenie PAH. Inne pogorszenie PAH zostało zdefiniowane jako wystąpienie wszystkich trzech z następujących komponentów: utrzymujące się skrócenie odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu (ang. *6-minute walk distance*, 6MWD) co najmniej o 15% w odniesieniu do wartości wyjściowej, pogorszenie objawów PAH (pogorszenie FC WHO lub prawostronna niewydolność serca) oraz konieczność rozpoczęcia nowego leczenia PAH. Wszystkie zdarzenia zostały potwierdzone przez niezależny komitet orzekający, nieznający przydziału do grup leczenia.

Wszystkich pacjentów monitorowano do końca badania (ang. *End-of-study*, EOS) pod względem pozostawania przy życiu. EOS został ogłoszony po osiągnięciu ustalonej wcześniej liczby zdarzeń głównego punktu końcowego. W okresie pomiędzy końcem terapii (ang. *End-of-treatment*, EOT) a EOS, pacjenci mogli otrzymywać w fazie otwartej badania macytentan w dawce 10 mg lub inną terapię PAH. Ogólnie średnia długość podwójnie zaślepiionej terapii wynosiła 115 tygodni (maksymalnie 188 tygodni dla macytentanu).

Średni wiek pacjentów wynosił 46 lat (zakres 12-85 lat, w tym 20 pacjentów poniżej 18 roku życia, 706 pacjentów w wieku od 18 do 74 lat i 16 pacjentów w wieku 75 lat lub starszych), gdzie większość pacjentów należała do rasy kaukaskiej (55%) i była kobietami (77%). Około 52%, 46% i 2% pacjentów należało do, odpowiednio, II, III i IV FC WHO.

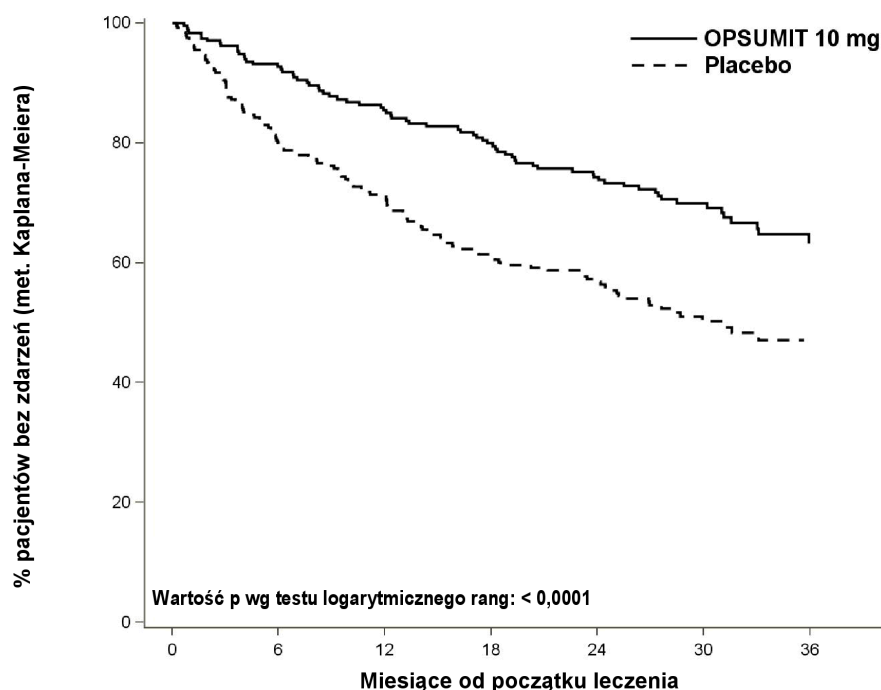
Najczęstszą etiologię PAH w populacji objętej badaniem stanowiło idiopatyczne lub dziedziczne PAH (57%), następnie PAH związane z chorobami tkanki łącznej (31%), PAH związane ze skorygowaną prostą wrodzoną wadą serca (8%) oraz PAH związane z innymi przyczynami (produkty lecznicze i toksyny [3%] oraz HIV [1%]).

Punkty końcowe na podstawie wyników

Leczenie macytentanem w dawce 10 mg spowodowało 45% obniżenie ryzyka (współczynnik ryzyka [HR] 0,55; 97,5% przedział ufności: 0,39 do 0,76; $p < 0,0001$ test log-rank) dla złożonego punktu końcowego, obejmującego zachorowania i zgony aż do EOT, w porównaniu z placebo (Wykres 1 i Tabela 1). Działanie lecznicze wystąpiło wcześniej i utrzymywało się.

Skuteczność macytentanu w dawce 10 mg dla głównego punktu końcowego była spójna w obrębie podgrup wydzielonych ze względu na wiek, płeć, pochodzenie etniczne, region geograficzny, etiologię, monoterapię lub terapię skojarzoną z inną terapią PAH oraz grupę FC WHO (I/II i III/IV).

Wykres 1 Wykres Kaplana-Meiera dla szacowanego pierwszego zdarzenia zachorowania-zgonu w badaniu SERAPHIN



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

Tabela 1 Podsumowanie wyników zdarzeń

Punkty końcowe i statystyka	Pacjenci ze zdarzeniami		Porównanie terapii: Macytentan w dawce 10 mg w porównaniu z placebo			
	Placebo (N = 250)	Macytentan 10 mg (N = 242)	Bezwzględne zmniejszenie ryzyka	Względne zmniejszenie ryzyka (97,5% przedział ufności)	HR ^a (97,5% przedział ufności)	Wartość p test log- rank

Zdarzenie zachorowania-zgonu^b	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Zgon^c n (%)	19 (7,6%)	14 (5,8%)	2%	36% (-42%; 71%)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Pogorszenie PAH n (%)	93 (37,2%)	59 (24,4%)	13%	49% (27%; 65%)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
i.v./s.c. Rozpoczęcie terapii prostanoidami n (%)	6 (2,4%)	1 (0,4%)	2%			

^a = na podstawie modelu proporcjonalnych zagrożeń Coxa

^b = % pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie po 36 miesiącach = $100 \times (1 - \text{wartość szacunkowa KM})$

^c = wszystkie przypadki zgonów aż do EOT, niezależnie od wcześniejszego pogorszenia

Liczba wszystkich zgonów aż do EOS dla macytentanu w dawce 10 mg wynosiła 35, w porównaniu z 44 przypadkami dla placebo (HR 0,77; 97,5% przedział ufności: 0,46 do 1,28).

Ryzyko zgonu związanego z PAH lub hospitalizacji ze względu na PAH do EOT zostało obniżone o 50% (HR 0,50; 97,5% przedział ufności: 0,34 do 0,75; $p < 0,0001$ test log-rank) u pacjentów otrzymujących macytentan w dawce 10 mg (50 zdarzeń) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (84 zdarzenia). Po 36 miesiącach 44,6% pacjentów przyjmujących placebo i 29,4% pacjentów przyjmujących macytentan w dawce 10 mg (bezwzględne zmniejszenie ryzyka = 15,2%) hospitalizowano z powodu PAH lub zmarło z przyczyn związanych z PAH.

Objawowe punkty końcowe

Jako drugorzędowy punkt końcowy oceniano wydolność wysiłkową. Leczenie macytentanem w dawce 10 mg w 6 miesiącu powodowało skorygowane względem placebo zwiększenie 6MWD średnio o 22 metry (97,5% przedział ufności: 3 do 41; $p = 0,0078$). Ocena 6MWD według klasy czynnościowej powodowała skorygowane względem placebo zwiększenie 6MWD do 6 miesiąca u pacjentów z III/IV FC średnio o 37 metrów, w odniesieniu do wartości wyjściowej (97,5% przedział ufności: 5 do 69), a u pacjentów z I/II FC o 12 metrów (97,5% przedział ufności: -8 do 33). Zwiększenie 6MWD uzyskiwane po stosowaniu macytentanu utrzymywało się w czasie trwania badania.

Leczenie macytentanem w dawce 10 mg w 6 miesiącu dawało do 74% większe prawdopodobieństwo poprawy FC WHO, w porównaniu z placebo (wskaźnik ryzyka 1,74, 97,5% przedział ufności: 1,10 do 2,74; $p = 0,0063$).

Podawanie macytentanu w dawce 10 mg poprawiało jakość życia według oceny w kwestionariuszu SF-36.

Hemodynamiczne punkty końcowe

Parametry hemodynamiczne oceniano w podgrupie pacjentów (placebo [N = 67], otrzymujących 10 mg macytentanu [N = 57]) po 6 miesiącach leczenia. U pacjentów otrzymujących macytentan w dawce 10 mg wystąpiło zmniejszenie naczyniowego oporu płucnego średnio o 36,5% (97,5% przedział ufności: 21,7 do 49,2%) oraz zwiększenie wskaźnika sercowego o 0,58 l/min/m² pc. (97,5% przedział ufności: 0,28 do 0,93 l/min/m² pc.) w porównaniu z placebo.

Dane długoterminowe dotyczące PAH

W długoterminowej obserwacji 242 pacjentów, którym podawano macytentan w dawce 10 mg w fazie podwójnie ślepej próby (ang. double-blind, DB) badania SERAPHIN, z których 182 kontynuowało przyjmowanie macytentanu w badaniu rozszerzonym z otwartą próbą (OL) (SERAPHIN OL) (kohorta DB/OL), oszacowania Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia w ciągu 1, 2, 5, 7 i 9 lat wynosiły, odpowiednio, 95%, 89%, 73%, 63% i 53%. Mediana czasu obserwacji wyniosła 5,9 roku.

Dzieci i młodzież

Skuteczność w populacji dzieci i młodzieży opiera się głównie na ekstrapolacji opartej na dopasowaniu ekspozycji do zakresu skutecznych dawek dla dorosłych, biorąc pod uwagę podobieństwo choroby u dzieci i dorosłych, a także na potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo danych z opisanego poniżej badania fazy 3. TOMORROW.

Przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie fazy 3. z otwartym, jednoramiennym okresem rozszerzenia (TOMORROW) w celu oceny farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania macytentanu u dzieci i młodzieży z objawowym tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była charakterystyka farmakokinetyki (patrz punkt 5.2).

Kluczowym drugorzędowym, złożonym punktem końcowym był czas do pierwszej potwierdzonej przez Komitet ds. Zdarzeń Klinicznych (ang. *Clinical Events Committee*, CEC) progresji choroby, która wystąpiła między randomizacją a końcem wizyty w okresie podstawowym (EOCP), zdefiniowanej jako zgon (ze wszystkich przyczyn), septostomia przedsionkowa lub zespolenie Potts'a, rejestracja na liście do przeszczepienia płuc lub hospitalizacja z powodu pogorszenia PAH lub klinicznego pogorszenia PAH. Kliniczne pogorszenie PAH zdefiniowano jako: konieczność lub rozpoczęcie nowej terapii specyficznej dla PAH lub podanie dożylnych leków moczopędnych lub ciągłego stosowania tlenu ORAZ co najmniej 1 z następujących: pogorszenie w skali WHO FC, nowe wystąpienie lub nasilenie omdleń, nowe wystąpienie lub nasilenie co najmniej 2 objawów PAH lub nowe wystąpienie lub nasilenie objawów niewydolności prawej połowy serca niereagującej na doustne leki moczopędne.

Inne drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas do pierwszej, potwierdzonej przez CEC, hospitalizacji z powodu PAH, czas do potwierdzonego przez CEC zgonu z powodu PAH, zarówno między randomizacją, jak i EOCP, czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny między randomizacją a EOCP, zmianę WHO FC oraz dane dotyczące N-końcowego prohormonu mózgowego peptydu natriuretycznego (NT proBNP).

Dzieci i młodzież (w wieku od ≥ 2 lat do mniej niż 18 lat)

Łącznie 148 pacjentów w wieku ≥ 2 lat do <18 lat przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej macytentan lub standardową terapię (SoC). SoC obejmowała niespecyficzne leczenie PAH i (lub) podawanie do 2 leków specyficznych dla PAH (w tym inny ERA), z wyłączeniem macytentanu i prostanoidów podawanych dożylnie/podskórnym. Średnia wieku wynosiła 9,8 roku (zakres 2,1-17,9 roku), przy czym 35 (23,6%) pacjentów było w wieku ≥ 2 do <6 lat, 61 (41,2%) w wieku ≥ 6 do <12 lat, a 52 (35,1%) w wieku ≥ 12 do <18 lat. Większość pacjentów była rasy białej (51,4%) i płci żeńskiej (59,5%). Pacjenci należeli do grupy WHO FC I (25,0%), FC II (56,1%) lub FC III (18,9%).

Idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne było najczęstszą etiologią w badanej populacji (48,0%), a następnie były to tętnicze nadciśnienie płucne związane z pooperacyjną wrodzoną wadą serca (28,4%), tętnicze nadciśnienie płucne ze współistniejącą wrodzoną wadą serca (17,6%), dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne (4,1%) i tętnicze nadciśnienie płucne związane z chorobą tkanki łącznej (2,0%). Współwystępujące wrodzone wady serca obejmowały jedynie typowe małe wady współwystępujące, takie jak przetoki przed- i po zastawce trójdzielnej, ubytek przegrody

międzyprzedsionkowej, ubytek przegrody międzykomorowej, przetrwały przewód tętniczy, z których żadna nie była uważana za czynnik wpływający na stopień PAH.

Średni czas trwania leczenia w randomizowanym badaniu wynosił 183,4 tygodni w ramieniu z macytentanem i 130,6 tygodni w ramieniu z SoC.

Zaobserwowano mniej zdarzeń dla kluczowego drugorzędowego punktu końcowego progresji choroby potwierdzonej przez CEC w ramieniu macytentanu (21 zdarzeń/73 pacjentów, 29%) w porównaniu z ramieniem SoC (24 zdarzenia/75 pacjentów, 32%), bezwzględne zmniejszenie ryzyka o 3%. Współczynnik ryzyka wynosił 0,828 (95% CI 0,460; 1,492; 2-stronna stratyfikowana wartość $p = 0,567$). Liczbowy trend w kierunku korzyści wynikał głównie z pogorszenia klinicznego PAH.

Inne drugorzędowe analizy skuteczności

W obu grupach zaobserwowano taką samą liczbę zdarzeń w przypadku pierwszej potwierdzonej hospitalizacji z powodu PAH (macytentan 11 vs. SoC 11; skorygowany HR=0,912, 95% CI= [0,393; 2,118]). Pod względem czasu do zgonu potwierdzonego przez CEC z powodu PAH i zgonu ze wszystkich przyczyn, w ramieniu z macytentanem zaobserwowano łącznie 7 zgonów (z których 6 było spowodowanych PAH zgodnie z CEC) w porównaniu z 6 zgonami (z których 4 były spowodowane PAH zgodnie z CEC) w ramieniu z SoC.

Odnotowano liczbowo większy odsetek pacjentów z FC I lub II wg WHO w 12. tygodniu w ramieniu macytentanu w porównaniu z ramieniem SoC (88,7% w ramieniu macytentanu w porównaniu z 81,7% w ramieniu SoC) oraz w 24. tygodniu (90,0% w ramieniu macytentanu w porównaniu z 82,5% w ramieniu SoC).

Leczenie macytentanem miało tendencję do zmniejszania odsetka wyjściowego NT-proBNP (pmol/l) w 12. tygodniu w porównaniu z ramieniem SoC (średnia geometryczna: 0,72; 95% CI: 0,49 do 1,05), ale wyniki nie były istotne statystycznie (2-stronna wartość $p = 0,086$). Nieistotny trend był mniej wyraźny w 24. tygodniu (średnia geometryczna: 0,97; 95% CI: 0,66 do 1,43; 2-stronna wartość $p = 0,884$).

Wyniki skuteczności u pacjentów w wieku ≥ 2 lat do mniej niż 18 lat były podobne do wyników uzyskanych u dorosłych pacjentów.

Populacja dzieci i młodzieży (w wieku ≥ 1 miesiąca do mniej niż 2 lat)

Dodatkowych 11 pacjentów w wieku ≥ 1 miesiąca do mniej niż 2 lat zostało włączonych do otrzymywania macytentanu bez randomizacji, 9 pacjentów z otwartego ramienia badania TOMORROW i 2 pacjentów z Japonii z badania PAH3001. PAH3001 było wieloośrodkowym, otwartym, jednoramiennym badaniem fazy 3. z udziałem dzieci i młodzieży japońskiej (w wieku ≥ 3 miesiące do <15 lat) z tętniczym nadciśnieniem płucnym, przeprowadzonym w celu oceny farmakokinetyki i skuteczności macytentanu.

Na początku badania 6 pacjentów z badania TOMORROW otrzymywało terapię PDE5i. W momencie włączenia do badania wiek pacjentów wynosił od 1,2 roku do 1,9 roku. Pacjenci byli w skali WHO FC II (4) lub FC I (5). Najczęstszą etiologią było PAH związane z wrodzoną wadą serca (5 pacjentów), a następnie idiopatyczne PAH (4 pacjentów). Początkowo podawana dawka dobową wynosiła 2,5 mg macytentanu do czasu osiągnięcia przez pacjentów wieku 2 lat. Po medianie obserwacji wynoszącej 37,3 tygodnia, u żadnego z pacjentów nie wystąpił potwierdzony przez CEC przypadek progresji choroby, potwierdzona przez CEC hospitalizacja z powodu PAH, potwierdzony przez CEC zgon z powodu PAH ani zgon ze wszystkich przyczyn. NT-proBNP zmniejszyło się o 42,9% ($n=6$) w 12. tygodniu, o 53,2% ($n=5$) w 24. tygodniu i o 26,1% ($n=6$) w 36. tygodniu.

Na początku badania 1 pacjent z Japonii z badania PAH3001 był leczony PDE5i. Obaj Japończycy byli płci męskiej, a ich wiek w momencie włączenia do badania wynosił 21 miesięcy i 22 miesiące. Obaj pacjenci byli w klasie Panama FC I i II, a główną etiologią było pooperacyjne PAH. W

24. tygodniu zaobserwowano zmniejszenie wyjściowych stężeń NT proBNP o 3,894 pmol/l i 16,402 pmol/l.

W tej grupie wiekowej nie ustalono dopasowania ekspozycji do dorosłych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka macytentanu i jego aktywnego metabolitu została udokumentowana głównie u zdrowych dorosłych osób. Ekspozycja na macytentan u pacjentów z PAH była około 1,2 razy większa niż u osób zdrowych. Ekspozycja pacjentów na aktywny metabolit macytentanu, która jest około pięciokrotnie słabsza niż ekspozycja na macytentan, była około 1,3 razy większa niż u osób zdrowych. Na farmakokinetykę macytentanu u pacjentów z PAH nie ma wpływu stopień nasilenia choroby.

Po wielokrotnym podawaniu farmakokinetyka macytentanu jest zależna od dawki, aż do dawki 30 mg łącznie.

Wchłanianie

Maksymalne stężenie macytentanu w osoczu występuje po około 8-9 godzinach po podaniu tabletek powlekanych i tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej. Stężenia macytentanu i jego aktywnego metabolitu w osoczu zmniejszają się więc powoli, pozorny okres półtrwania macytentanu w fazie eliminacji wynosi około 16 godzin, a jego aktywnego metabolitu 48 godzin.

U osób zdrowych ekspozycja na macytentan i jego aktywny metabolit nie zmienia się w obecności pokarmu, a zatem macytentan można przyjmować zarówno z pokarmem, jak i bez pokarmu.

Dystrybucja

Macytentan i jego aktywny metabolit, aprocytentan, w wysokim stopniu wiążą się z białkami osocza (>99%), przede wszystkim z albuminą oraz, w mniejszym zakresie, z alfa1-kwaśną glikoproteiną. Macytentan i jego aktywny metabolit, aprocytentan, są dobrze rozprowadzane do tkanek, na co wskazuje pozorna objętość dystrybucji (V_{ss}/F) wynosząca około 50 l i 40 l, odpowiednio, dla macytentanu i aprocytentanu.

Metabolizm

Macytentan ma cztery główne szlaki metaboliczne. W wyniku oksydacyjnej depropylacji sulfamidu powstaje farmakologicznie aktywny metabolit, aprocytentan. Reakcja ta zależy od układu cytochromu P450, głównie CYP3A4 (około 99%) z nieznacznym udziałem CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19. Aktywny metabolit krąży w osoczu ludzkim i może uczestniczyć w działaniu farmakologicznym. Inne szlaki metaboliczne dają produkty nieaktywne farmakologicznie. W tych szlakach dominującą rolę odgrywa CYP2C9 z niewielkim udziałem CYP2C8, CYP2C19 i CYP3A4.

Eliminacja

Macytentan jest wydalany dopiero po intensywnym metabolizmie. Główną drogą jest wydalanie z moczem, odpowiadające za eliminację około 50% dawki.

Porównanie tabletek powlekanych i tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej

W badaniu z udziałem 28 zdrowych osób ustalono biorównoważność 10 mg macytentanu w postaci tabletki powlekanej i 4 x 2,5 mg w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Populacje szczególne

Nie występuje klinicznie istotny wpływ wieku, płci lub pochodzenia etnicznego na farmakokinetykę macytentanu i jego aktywnego metabolitu.

Zaburzenia czynności nerek

Ekspozycja na macytentan i jego aktywny metabolit zwiększała się, odpowiednio, 1,3 i 1,6 raza u dorosłych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Zwiększenie to nie jest uznawane za klinicznie istotne (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Niewydolność wątroby

Ekspozycja na macytentan zmniejszała się o 21%, 34% i 6%, a na aktywny metabolit o 20%, 25% i 25% u dorosłych pacjentów z, odpowiednio, łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby. Ten spadek nie jest uznawany za klinicznie istotny (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Populacja dzieci i młodzieży (w wieku ≥ 1 miesiąca do mniej niż 18 lat)

Farmakokinetykę macytentanu i jego aktywnego metabolitu aprocytentanu scharakteryzowano u 47 dzieci w wieku ≥ 2 lat i u 11 pacjentów w wieku ≥ 1 miesiąca do mniej niż 2 lat.

Schematy dawkowania macytentanu, oparte o masę ciała, skutkowały obserwowanymi/symulowanymi ekspozycjami u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat do mniej niż 18 lat, porównywalnymi do ekspozycji obserwowanych u dorosłych pacjentów z PAH i zdrowych osób, które otrzymywały 10 mg raz na dobę.

Ekspozycja na macytentan porównywalna z ekspozycją u dorosłych pacjentów z PAH otrzymujących 10 mg raz na dobę nie została osiągnięta w grupie wiekowej ≥ 1 miesiąca do mniej niż 2 lat (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U psów macytentan obniżał ciśnienie krwi przy ekspozycji zbliżonej do terapeutycznej ekspozycji u ludzi. Zgrubienie błony wewnętrznej tętnic wieńcowych obserwowano przy ekspozycji siedemnastokrotnie większej niż ekspozycja u ludzi, po 4 do 39 tygodniach terapii. Ze względu na specyficzną dla gatunku wrażliwość oraz margines bezpieczeństwa, wyniki te nie są uznawane za istotne dla ludzi.

U myszy, szczurów i psów po leczeniu macytentanem obserwowano zwiększenie masy wątroby i zjawisko przerostu hepatocytów. Zmiany te były w znacznym stopniu odwracalne i nie są uznawane za niekorzystne dostosowanie wątroby do zwiększonego zapotrzebowania metabolicznego.

Macytentan wywoływał minimalną do lekkiej hiperplazję błony śluzowej oraz nacieki zapalne w podśluzówce jamy nosowej w badaniach działania karcynogennego u myszy we wszystkich dawkach. Nie stwierdzono zmian w jamie nosowej w 3-miesięcznym badaniu toksyczności u myszy ani u szczurów i psów.

Macytentan nie wykazywał genotoksyczności w standardowym zestawie analiz *in vitro* i *in vivo*. Macytentan nie wykazywał fototoksyczności *in vivo* po jednej dawce przy ekspozycji do 24 razy większej niż ekspozycja u ludzi.

Trwające 2 lata badania karcynogenności nie wykazały potencjalnego działania karcynogennego przy ekspozycji odpowiadającej 18-krotności i 116-krotności ekspozycji u ludzi, odpowiednio, u szczurów i myszy.

W badaniach toksyczności przewlekłej u samców szczurów i psów obserwowano rozszerzenie kanalików nasiennych, z marginesem bezpieczeństwa wynoszącym, odpowiednio, 11,6 i 5,8. Rozszerzenie kanalików było całkowicie odwracalne. Po 2 latach leczenia u szczurów zaobserwowano rozwój atrofii kanalików nasiennych przy ekspozycji czterokrotnie większej niż ekspozycja u ludzi.

W badaniu rakotwórczości, obejmującym całe życie szczurów oraz w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u psów, przy ekspozycji zapewniającej margines bezpieczeństwa 9,7 u szczurów i 23 u psów, obserwowano hipospermatogenezę. Margines bezpieczeństwa dla płodności wynosił 18 dla samców i 44 dla samic szczurów. U myszy po terapii trwającej do 2 lat nie obserwowano wpływu na jądra.

Macytentan działał teratogennie u królików i szczurów we wszystkich dawkach. U obu gatunków obserwowano zaburzenia sercowo-naczyniowe oraz fuzję łuku żuchwowego.

Podawanie macytentanu samicom szczurów od końcowego etapu ciąży i przez cały okres laktacji przy ekspozycji matki odpowiadającej 5-krotności ekspozycji u ludzi, powodowało zmniejszenie przeżywalności młodych oraz pogorszenie zdolności do reprodukcji u młodych, które były narażone na działanie macytentanu podczas końcowego etapu życia płodowego oraz poprzez mleko matki w okresie karmienia.

Leczenie młodych szczurów w okresie od 4 doby do 114 doby po urodzeniu, powodowało zmniejszenie przyrostu masy ciała prowadzące do wtórnego wpływu na rozwój (nieznaczne opóźnienie zejścia jąder, odwracalne zmniejszenie długości kości długich, przedłużenie cyklu płciowego). Przy ekspozycjach odpowiadających 7-krotności ekspozycji u ludzi obserwowano nieznacznie zwiększony odsetek poronień przed i po-implantacyjnych, zmniejszoną średnią liczbę młodych i mniejszą masę jąder i najądrzy. Przy ekspozycji odpowiadającej 3,8-krotności ekspozycji u ludzi, obserwowano rozwój atrofii kanalików nasiennych i minimalny wpływ na parametry rozrodczości oraz morfologię spermy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna (E460i)
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon
Magnezu stearynian (E470b)
Polisorbat 80 (E433)

Otoczka

Alkohol (poli)winylowy (E1203)
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk (E553b)
Lecytyna sojowa (E322)
Guma ksantanowa (E415)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z białego nieprzezroczystego PVC/PE/PVdC/Aluminium, w kartonikach zawierających 15 lub 30 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 grudnia 2013
Data ostatniego przedłużenia: 23 sierpnia 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Opsumit 2,5 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 2,5 mg macytentanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera około 25 mg izomaltu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej.

Okrągła (9 mm) tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej w kolorze białym do białawego, z wytłoczonym z jednej strony numerem „2,5” i „Mn” z drugiej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Opsumit, w monoterapii lub w skojarzeniu, jest wskazany do stosowania w długotrwałej terapii tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. *pulmonary arterial hypertension*, PAH) u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat do poniżej 18 lat w klasie czynnościowej (FC) II do III wg WHO (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być rozpoczynane i monitorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu PAH.

Dawkowanie

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 lat do poniżej 18 lat).

Zalecana dawka dobową produktu Opsumit zależy od masy ciała (tabela 1). Opsumit należy przyjmować codziennie mniej więcej o tej samej porze.

Tabela 1: Schemat dawkowania na podstawie masy ciała

Masa ciała (kg)	Dawka dobową	Zalecana liczba tabletek do rozpuszczenia
≥10 i <20	5 mg	2 × 2,5 mg
≥20 i <40	7,5 mg	3 × 2,5 mg
≥40	10 mg	4 × 2,5 mg*

*Opsumit jest również dostępny w postaci tabletek powlekanych 10 mg. Produkt Opsumit podawany w postaci jednej tabletki powlekanej 10 mg jest biorównoważny czterem tabletkom do sporządzania zawiesiny doustnej 2,5 mg. Dlatego jedna tabletka powlekana może być stosowana jako bezpośredni zamiennik u dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 40 kg w wieku 2 lata i starszych (patrz punkt 5.2). Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego Opsumit tabletki powlekane.

W przypadku pominięcia dawki produktu Opsumit należy przyjąć ją tak szybko, jak to możliwe, a następnie przyjąć kolejną dawkę o zwykłej zaplanowanej porze. W przypadku pominięcia dawki nie należy przyjmować dwóch dawek jednocześnie.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

W przypadku pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie danych farmakokinetycznych (ang. *Pharmacokinetic*, PK) nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie ma jednak doświadczenia klinicznego związanego ze stosowaniem macytentanu u pacjentów z PAH i umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie wolno rozpoczynać leczenia macytentanem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub klinicznie znaczącym zwiększeniem aktywności aminotransferaz (ponad trzykrotnie większym niż wartość górnej granicy normy), patrz punkty 4.3 i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie danych PK nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Brak doświadczenia klinicznego związanego ze stosowaniem macytentanu u pacjentów z PAH i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania produktu Opsumit u pacjentów dializowanych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Dawkowanie i skuteczność macytentanu u dzieci w wieku poniżej 2 lat nie zostały ustalone. Obecnie dostępne dane opisano w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować doustnie raz na dobę z posiłkiem lub bez posiłku.

Tabletkę (tabletki) do sporządzania zawiesiny doustnej Opsumit należy rozpuścić w płynie o temperaturze pokojowej i przyjmować wyłącznie w postaci zawiesiny doustnej. Zawiesinę doustną należy przygotować i podać za pomocą łyżeczki lub małej szklanki. Należy upewnić się, że cała dawka leku została przyjęta. Jeśli produkt nie zostanie podany od razu, lek należy wyrzucić i przygotować nową dawkę. Przed przygotowaniem i po przygotowaniu produktu leczniczego należy dokładnie umyć i osuszyć ręce (patrz punkt 6.6).

Podawanie łyżeczką

Przepisaną dobową dawkę tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej należy dodać łyżeczką do wody pitnej o temperaturze pokojowej, aby uzyskać biały, mętny płyn. Płyn można delikatnie mieszać przez 1 do 3 minut za pomocą końcówki noża, aby przyspieszyć rozpuszczanie. Produkt leczniczy należy podać pacjentowi od razu lub wymieszać z niewielką porcją musu jabłkowego lub jogurtu w celu ułatwienia podania. Na łyżkę należy dodać nieco więcej wody, musu jabłkowego lub jogurtu i podać pacjentowi, aby upewnić się, że cała dawka produktu została przyjęta.

Alternatywnie, zamiast wody, zawiesinę doustną można przygotować w soku pomarańczowym, jabłkowym lub odtłuszczonej mleku.

Podawanie w szklance

Przepisaną dobową dawkę tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej należy umieścić w małej szklance zawierającej niewielką objętość (maksymalnie 100 ml) wody pitnej o temperaturze pokojowej, tak aby powstał biały, mętny płyn. Płyn można delikatnie mieszać łyżką przez 1 do

2 minut. Produkt należy natychmiast podać pacjentowi. Do szklanki należy dodać nieco więcej wody i zamieszać tą samą łyżką, aby ponownie zawiesić resztki produktu. Należy podać pacjentowi całą zawartość szklanki, aby upewnić się, że cała dawka produktu została przyjęta.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Cięża (patrz punkt 4.6).
- Kobiety w wieku rozrodczym, niestosujące skutecznej metody zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, z marskością lub bez niej (patrz punkt 4.2).
- Wyjściowa aktywność aminotransferaz wątrobowych [aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (AlAT)] >3 razy niż wartość górnej granicy normy (patrz punkty 4.2 i 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania macytentanu nie został ustalony dla pacjentów z I klasą czynnościową tętniczego nadciśnienia płucnego według klasyfikacji WHO.

Czynność wątroby

Z PAH i antagonistami receptorów endoteliny (ang. *Endothelin receptor antagonists*, ERA) wiąże się zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych (AspAT, AlAT). Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Opsumit u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub zwiększoną aktywnością aminotransferaz (> 3 razy niż wartość górnej granicy normy) (patrz punkty 4.2 i 4.3) jak również nie zaleca się jego stosowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Przed rozpoczęciem stosowania produktu Opsumit należy oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych.

Pacjentów należy monitorować, czy nie występują u nich objawy uszkodzenia wątroby i co miesiąc zaleca się oznaczanie aktywności AspAT i AlAT, jeśli jest to wskazane. W przypadku wystąpienia niewyjaśnionego, utrzymującego się klinicznie istotnego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych lub w przypadku, gdy zwiększonej aktywności enzymów towarzyszy zwiększone stężenie bilirubiny >2 razy niż wartość górnej granicy normy lub kliniczne objawy uszkodzenia wątroby (np. żółtaczka), należy przerwać leczenie produktem Opsumit.

Wznowienie leczenia produktem Opsumit można rozważyć, kiedy aktywność enzymów wątrobowych wróci do prawidłowych wartości u pacjentów, u których nie wystąpiły kliniczne objawy uszkodzenia wątroby. Zaleca się konsultację z hepatologiem.

Stężenie hemoglobiny

Leczenie antagonistami receptorów endoteliny (ERA), w tym macytentanem, wiąże się ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny (patrz punkt 4.8). W badaniach kontrolowanych placebo, spowodowane macytentanem zmniejszenie stężenia hemoglobiny nie było progresywne, stabilizowało się po pierwszych 4-12 tygodniach terapii i pozostawało stabilne podczas długotrwałej terapii. Zarówno w przypadku stosowania macytentanu, jak i innych ERA zgłaszano przypadki anemii, wymagające transfuzji krwinek. Nie zaleca się rozpoczynania terapii produktem Opsumit u pacjentów z ciężką anemią. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się przeprowadzenie pomiarów stężenia hemoglobiny oraz powtarzanie ich w czasie leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zarostowa choroba żył płucnych

Zgłaszano przypadki obrzęku płucnego podczas podawania leków rozszerzających naczynia (przede wszystkim prostacyklin) u pacjentów z zarostową chorobą żył płucnych. Dlatego też w przypadku wystąpienia objawów obrzęku płucnego podczas podawania macytentanu u pacjentów z PAH, należy uwzględnić możliwość wystąpienia zarostowej choroby żył płucnych.

Stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym

Leczenie produktem Opsumit można rozpocząć wyłącznie u kobiet w wieku rozrodczym, u których potwierdzono, że nie są w ciąży, po zaleceniu odpowiedniej antykoncepcji i stosowaniu skutecznej antykoncepcji (patrz punkty 4.3 i 4.6). Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia produktem Opsumit. Zaleca się comiesięczne wykonywanie testów ciążowych podczas leczenia produktem Opsumit, aby umożliwić wczesne wykrycie ciąży.

Jednoczesne stosowanie z silnymi induktorami CYP3A4

W obecności silnych induktorów CYP3A4 może dojść do zmniejszenia skuteczności macytentanu. Należy unikać leczenia macytentanem w skojarzeniu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, dziurawiec zwyczajny, karbamazepina i fenytoina) (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP3A4

Należy zachować ostrożność podczas podawaniu macytentanu jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. itakonazol, ketokonazol, worykonazol, klarytromycyna, telitromycyna, nefazodon, rytonawir i sakwinawir) (patrz punkt 4.5)

Jednoczesne stosowanie z umiarkowanymi podwójnymi lub stosowanymi jednocześnie inhibitorami aktywności CYP3A4 i CYP2C9

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania macytentanu z umiarkowanymi podwójnymi inhibitorami aktywności CYP3A4 i CYP2C9 (np. flukonazol i amiodaron) (patrz punkt 4.5).

Należy również zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania macytentanu zarówno z umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 (np. cyprofloksacyna, cyklosporyna, diltiazem, erytromycyna, werapamil), jak i z umiarkowanym inhibitorem CYP2C9 (np. mikonazol, piperyna) (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ryzyko wystąpienia niedociśnienia i anemii podczas leczenia macytentanem może być większe. Należy zatem rozważyć monitorowanie ciśnienia krwi i stężenia hemoglobiny. Nie ma doświadczenia klinicznego związanego ze stosowaniem macytentanu u pacjentów z PAH i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. W przypadku tej populacji zaleca się zachowanie ostrożności. Nie ma doświadczenia w stosowaniu macytentanu u pacjentów dializowanych, zatem nie zaleca się podawania produktu Opsumit w tej populacji (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Opsumit tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej zawierają izomalt. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Inne substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro*

Cytochrom P450 CYP3A4 jest głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie macytentanu i tworzeniu jego aktywnego metabolitu, aprocytentanu, z niewielkim udziałem CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19 (patrz punkt 5.2). Macytentan i jego aktywny metabolit nie mają istotnego klinicznie działania hamującego lub stymulującego enzymy cytochromu P450.

Macytentan i jego aktywny metabolit w klinicznie istotnych stężeniach nie są inhibitorami transporterów wychwyty wątrobowego lub nerkowego, w tym polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP1B1 i OATP1B3). Macytentan i jego aktywny metabolit nie są istotnymi substratami OATP1B1 i OATP1B3, ale dostają się do wątroby w drodze biernej dyfuzji.

Macytentan i jego aktywny metabolit w klinicznie istotnych stężeniach nie są inhibitorami pomp wątrobowych lub nerkowych, w tym białka oporności wielolekowej (P-gp, MDR-1) oraz transporterów wielolekowych i ekstruzji toksyn (MATE1 i MATE2-K). Macytentan nie jest substratem dla P-gp/MDR-1.

W klinicznie istotnych stężeniach macytentan i jego aktywny metabolit nie reagują z białkami zaangażowanymi w wątrobowy transport soli kwasów żółciowych, tj. z pompą eksportu soli kwasów żółciowych (ang. *Bile salt export pump*, BSEP) oraz z polipeptydem kotransportującym sól/taurocholan (NTCP).

Badania *in vivo*

Silne induktory CYP3A4

Jednoczesne leczenie ryfampicyną w dawce 600 mg raz na dobę, silnym induktorem CYP3A4, ograniczało stałą ekspozycję na macytentan o 79% lecz nie miało wpływu na ekspozycję na aktywny metabolit. Należy wziąć pod uwagę zmniejszoną skuteczność macytentanu w obecności silnego induktora CYP3A4, takiego jak ryfampicyna. Należy unikać stosowania macytentanu w skojarzeniu z silnymi induktorami CYP3A4 (patrz punkt 4.4).

Ketokonazol

W obecności ketokonazolu przyjmowanego w dawce 400 mg raz na dobę, będącego silnym inhibitorem CYP3A4, ekspozycja na macytentan zwiększała się średnio dwukrotnie. Przewidywany wzrost był w przybliżeniu trzykrotny w obecności ketokonazolu przyjmowanego w dawce 200 mg dwa razy na dobę z wykorzystaniem modelowania farmakokinetycznego, opartego na bazie fizjologicznej (ang. *physiologically based pharmacokinetic*, PBPK). Należy uwzględnić niepewność związaną z takim modelowaniem. Ekspozycja na aktywny metabolit macytentanu zmniejszała się o 26%. Należy zachować ostrożność podczas podawania macytentanu jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.4).

Flukonazol

W obecności flukonazolu w dawce 400 mg na dobę, umiarkowanego podwójnego inhibitora aktywności CYP3A4 i CYP2C9, ekspozycja na macytentan może zwiększyć się około 3,8-krotnie w oparciu o modelowanie PBPK. Nie stwierdzono jednak istotnej klinicznie zmiany w ekspozycji na aktywny metabolit macytentanu. Należy wziąć pod uwagę niepewność takiego modelowania. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania macytentanu z umiarkowanymi podwójnymi inhibitorami aktywności CYP3A4 i CYP2C9 (np. flukonazol i amiodaron) (patrz punkt 4.4).

Należy również zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania macytentanu zarówno z umiarkowanym inhibitorem aktywności CYP3A4 (np. cyprofloksacyna, cyklosporyna, diltiazem, erytromycyna, werapamil), jak i umiarkowanym inhibitorem aktywności CYP2C9 (np. mikonazol, piperyna) (patrz punkt 4.4).

Warfaryna

Macytentan podawany w wielokrotnych dawkach 10 mg raz na dobę, nie miał wpływu na działanie S-warfaryny (substratu CYP2C9) lub R-warfaryny (substratu CYP3A4) po podaniu pojedynczej dawki warfaryny wynoszącej 25 mg. Farmakodynamiczny wpływ warfaryny na międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) nie ulegał zmianie pod wpływem macytentanu. Farmakokinetyka macytentanu i jego aktywnego metabolitu nie ulegała zmianie pod wpływem warfaryny.

Sildenafil

W stanie stacjonarnym ekspozycja na sildenafil, stosowany w dawce 20 mg trzy razy na dobę, ulegała zwiększeniu o 15% podczas jednoczesnego podawania macytentanu w dawce 10 mg raz na dobę. Sildenafil, substrat CYP3A4, nie wpływał na farmakokinetykę macytentanu, podczas, gdy ekspozycja na aktywny metabolit macytentanu była zmniejszona o 15%. Zmian tych nie uznaje się za istotne klinicznie. W kontrolowanym placebo badaniu u dorosłych pacjentów z PAH, wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania macytentanu w skojarzeniu z sildenafiliem.

Cyklosporyna A

Jednoczesne podawanie z cyklosporyną A, inhibitorem CYP3A4 i OATP, w dawce 100 mg dwa razy a dobę, nie zmieniało ekspozycji na macytentan w stanie stacjonarnym i na jego aktywny metabolit, w klinicznie istotnym zakresie.

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Macytentan podawany w dawce 10 mg raz na dobę, nie wpływał na farmakokinetykę doustnego środka antykoncepcyjnego (1 mg noretisteronu i 35 µg etynyloestradiolu).

Leki będące substratami białka oporności raka piersi (BCRP)

Macytentan w dawce 10 mg, podawanej raz na dobę, nie wpływał na farmakokinetykę leku będącego substratem BCRP (riociguat 1 mg; rozuwastatyna 10 mg).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym/Stosowanie środków antykoncepcyjnych u mężczyzn i kobiet

Leczenie produktem Opsumit można rozpocząć tylko u tych kobiet w wieku rozrodczym, u których potwierdzono, że nie są w ciąży, po zaleceniu odpowiedniej antykoncepcji i stosowaniu skutecznej antykoncepcji (patrz punkty 4.3 i 4.4). Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia produktem Opsumit. Zaleca się comiesięczne wykonywanie testów ciążowych podczas leczenia produktem Opsumit, aby umożliwić wczesne wykrycie ciąży.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania macytentanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi pozostaje nieznane. Produkt Opsumit jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy macytentan przenika do mleka kobiecego. U szczurów macytentan i jego metabolity przenikają do mleka w trakcie laktacji (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Opsumit jest przeciwwskazany do stosowania podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność mężczyzn

Po leczeniu macytentanem u samców zwierząt obserwowano rozwój atrofi kanalików nasiennych (patrz punkt 5.3). U pacjentów przyjmujących leki z grupy ERA zaobserwowano zmniejszenie liczby plemników. Macytentan, podobnie jak inne leki z grupy ERA, może wywierać niekorzystny wpływ na spermatogenezę u mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Macytentan ma niewielki wpływ na zdolność jazdy na rowerze, prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Mogą jednak wystąpić działania niepożądane macytentanu (na przykład bóle głowy, niedociśnienie), mogące mieć wpływ na zdolność pacjenta do jazdy na rowerze, prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane w badaniu SERAPHIN to zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (14%), ból głowy (13,6%) i anemia (13,2%, patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo macytentanu oceniano w długotrwałym, kontrolowanym placebo badaniu przeprowadzonym u 742 dorosłych i nieletnich z objawowym PAH (Badanie SERAPHIN). Średni czas terapii wynosił 103,9 tygodni w grupie przyjmującej macytentan w dawce 10 mg i 85,3 tygodni w grupie otrzymującej placebo. Działania niepożądane związane ze stosowaniem macytentanu, które wystąpiły podczas tego badania klinicznego zebrano w tabeli poniżej. Uwzględniono również działania niepożądane występujące po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie błon śluzowych nosa i gardła
	Bardzo często	Zapalenie oskrzeli
	Często	Zapalenie gardła
	Często	Grypa
	Często	Infekcje dróg moczowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Anemia, zmniejszenie stężenia hemoglobiny ⁵
	Często	Leukopenia ⁶
	Często	Trombocytopenia ⁷
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości (np. obrzęk naczynioruchowy, świąd, wysypka) ¹

Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie ² , zaczerwienienie, zwł. twarzy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Obrzęk błony śluzowej nosa ¹
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz ⁴
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Zwiększone krwawienie z macicy ⁸
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Obrzęk, zatrzymanie płynów ³
¹ Skumulowane dane z badań klinicznych z kontrolą placebo. ⁸ Obejmuje pacjentki z obfitymi krwawieniami miesięczkowymi, nieprawidłowymi krwawieniami z macicy, krwawieniami międzymiesięczkowymi, krwotokami z macicy/pochwy, polimennorhea i nieregularnymi miesiączkami. Częstość na podstawie ekspozycji u kobiet.		

Opis wybranych działań niepożądanych

²Niedociśnienie powiązane ze stosowaniem ERA, w tym macytentanu. W długotrwałym, podwójnie zaślepionym badaniu SERAPHIN u pacjentów z PAH, niedociśnienie zgłoszono odpowiednio, u 7,0% pacjentów przyjmujących macytentan w dawce 10 mg oraz u 4,4% przyjmujących placebo. Odpowiada to 3,5 zdarzeniom/100 pacjento-lat przyjmowania macytentanu w dawce 10 mg, w porównaniu z 2,7 zdarzeniami/100 pacjento-lat przyjmowania placebo.

³Ze stosowaniem ERA, w tym macytentanu, łączono obrzęki i (lub) zatrzymania płynów. W długotrwałym, podwójnie zaślepionym badaniu SERAPHIN u pacjentów z PAH, częstość występowania obrzęków jako zdarzeń niepożądanych w grupach przyjmujących macytentan w dawce 10 mg oraz placebo wynosiła, odpowiednio, 21,9% i 20,5%. W badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym dorosłych pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc, częstość występowania zdarzeń niepożądanych w postaci obrzęków obwodowych w grupach otrzymujących macytentan i placebo wynosiła, odpowiednio, 11,8% i 6,8%. W dwóch badaniach klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, obejmujących dorosłych pacjentów z owrzodzeniami palców związanymi z twardziną układową, częstość występowania zdarzeń niepożądanych w postaci obrzęków obwodowych wynosiła od 13,4% do 16,1% w grupach otrzymujących 10 mg macytentanu i od 6,2% do 4,5% w grupach otrzymujących placebo.

Nieprawidłowości w oznaczeniach laboratoryjnych

⁴Aminotransferazy wątrobowe

W podwójnie zaślepionym badaniu u dorosłych pacjentów z PAH aktywność aminotransferaz (AlAT/AspAT) >3 razy niż wartość górnej granicy normy wystąpiła u 3,4% pacjentów przyjmujących macytentan w dawce 10 mg i u 4,5% przyjmujących placebo. Aktywność aminotransferaz >5 razy niż wartość górnej granicy normy wystąpiła u 2,5% pacjentów przyjmujących macytentan w dawce 10 mg, w porównaniu do 2% u pacjentów przyjmujących placebo.

⁵Hemoglobina

W podwójnie zaślepionym badaniu SERAPHIN u dorosłych pacjentów z PAH, macytentan w dawce 10 mg powodował zmniejszenie stężenia hemoglobiny, średnio o 1 g/dl, w porównaniu z placebo. Zmniejszone stężenia hemoglobiny w odniesieniu do stężenia wyjściowego do poniżej 10 g/dl, odnotowano u 8,7% pacjentów leczonych macytentanem w dawce 10 mg i u 3,4% pacjentów przyjmujących placebo.

⁶Białe krwinki

W podwójnie zaślepionym badaniu SERAPHIN u dorosłych pacjentów z PAH, macytentan w dawce 10 mg powodował zmniejszenie liczby leukocytów w odniesieniu do liczby wyjściowej, średnio o $0,7 \times 10^9/l$, w porównaniu z brakiem zmian u pacjentów przyjmujących placebo.

⁷Płytki krwi

W podwójnie zaślepionym badaniu SERAPHIN u dorosłych pacjentów z PAH, macytentan w dawce 10 mg powodował zmniejszenie liczby płytek krwi w odniesieniu do liczby wyjściowej, średnio o $17 \times 10^9/l$, w porównaniu ze zmniejszeniem ich liczby średnio o $11 \times 10^9/l$ u pacjentów przyjmujących placebo.

Bezpieczeństwo długoterminowe

Spośród 742 pacjentów, którzy uczestniczyli w kluczowym badaniu SERAPHIN, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, 550 pacjentów wzięło udział w długoterminowym badaniu rozszerzonym, prowadzonym metodą otwartej próby (ang. open-label, OL). (Kohorta OL obejmowała 182 pacjentów, którzy kontynuowali przyjmowanie macytentanu w dawce 10 mg oraz 368 pacjentów, którzy otrzymywali placebo lub macytentan w dawce 3 mg i przeszli na stosowanie macytentanu w dawce 10 mg).

Długoterminowa obserwacja tych 550 pacjentów przez medianę czasu ekspozycji wynoszącą 3,3 roku i maksymalny czas ekspozycji wynoszący 10,9 lat, wykazała profil bezpieczeństwa, który był zgodny z opisanym powyżej podczas fazy podwójnie ślepej próby badania SERAPHIN.

Dzieci i młodzież (w wieku ≥ 2 lat do mniej niż 18 lat)

Bezpieczeństwo stosowania macytentanu oceniano w badaniu TOMORROW fazy 3. u dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Łącznie 72 pacjentów w wieku ≥ 2 lat do mniej niż 18 lat zostało poddanych randomizacji i otrzymało produkt Opsumit. Średni wiek w momencie włączenia do badania wynosił 10,5 lat (zakres 2,1-17,9 lat). Mediana czasu trwania leczenia w randomizowanym badaniu wynosiła 168,4 tygodni (zakres 12,9 tygodni - 312,4 tygodni) w ramieniu Opsumit.

Ogólnie profil bezpieczeństwa w tej populacji pediatrycznej był zgodny z profilem obserwowanym w populacji dorosłych. Oprócz działań niepożądanych przedstawionych w tabeli powyżej, zgłaszano następujące działania niepożądane u dzieci: zakażenie górnych dróg oddechowych (31,9%), nieżyt nosa (8,3%) i zapalenie żołądka i jelit (11,1%).

Dzieci i młodzież (w wieku ≥ 1 miesiąca do mniej niż 2 lat)

Dodatkowych 11 pacjentów w wieku ≥ 1 miesiąca do mniej niż 2 lat zostało włączonych do grupy otrzymującej produkt Opsumit bez randomizacji, 9 pacjentów z otwartego ramienia badania TOMORROW i 2 pacjentów z Japonii z badania PAH3001. W momencie włączenia do badania przedział wiekowy pacjentów z badania TOMORROW wynosił od 1,2 roku do 1,9 roku, a mediana czasu trwania leczenia wynosiła 37,1 tygodni (zakres 7,0-72,9 tygodni). W momencie włączenia do badania wiek 2 pacjentów z badania PAH3001 wynosił 21 miesięcy i 22 miesiące.

Ogólnie profil bezpieczeństwa w tej populacji dzieci i młodzieży był zgodny z profilem obserwowanym w populacji dorosłych i populacji dzieci i młodzieży w wieku ≥ 2 lat do mniej niż 18 lat, jednak dostępne są bardzo ograniczone dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa, aby ustalić solidne wnioski dotyczące bezpieczeństwa w populacji dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania macytentanu u dzieci w wieku poniżej 2 lat (patrz punkt 4.2).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w Załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Macytentan podano zdrowym osobom w jednorazowej dawce do 600 mg. Obserwowano działania niepożądane, takie jak ból głowy, nudności i wymioty. W przypadku przedawkowania należy zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące. Ze względu na wysoki stopień wiązania białek przez macytentan, dializa z dużym prawdopodobieństwem będzie nieskuteczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnadciśnieniowe, leki przeciwnadciśnieniowe przeznaczone do leczenia nadciśnienia płucnego, kod ATC: C02KX04.

Mechanizm działania

Endotelina (ET)-1 i jej receptory (ET_A i ET_B) są mediatorami różnorodnych działań, na przykład zwężenia naczyń, zwłóknienia, proliferacji, hipertrofii i stanów zapalnych. W chorobach takich, jak PAH, działanie lokalnego systemu ET ulega wzmocnieniu, i jest on zaangażowany w hipertrofię naczyń i uszkodzanie organów.

Macytentan jest doustnym, silnym antagonistą receptorów endoteliny. Działa on na receptory ET_A jak i ET_B; około 100-krotnie bardziej swoiście działa na receptory ET_A niż ET_B w warunkach *in vitro*. Macytentan charakteryzuje się wysokim powinowactwem do receptorów ET w komórkach mięśni gładkich tętnic płucnych u ludzi i ich długim blokowaniem. Zapobiega to, zachodzącej z udziałem endoteliny, aktywacji układu wtórnych przekazników, powodujących skurcz naczyń i proliferację komórek mięśni gładkich.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie fazy 3. w grupach równoległych, prowadzone metodą zdarzeń klinicznych „event driven”(AC-055-302/SERAPHIN), przeprowadzono u 742 pacjentów z objawowym PAH, których przydzielono losowo do trzech grup terapeutycznych (placebo [N = 250], 3 mg [N = 250] lub 10 mg [N = 242] macytentanu raz na dobę) w celu oceny długotrwałego wpływu na zachorowania lub zgony.

Na początku większość włączonych do badania pacjentów (64%) leczono stałą dawką swoistej terapii dla PAH, albo doustnymi inhibitorami fosfodiesterazy (61%) i (lub) wziewnymi/doustnymi prostanoidami (6%).

Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia zachorowania lub zgonu aż do czasu zakończenia podwójnie zaślepionej terapii, definiowanego jako zgon lub septostomia przedsionkowa, lub transplantacja płuc, lub rozpoczęcie dożylnego (*iv.*) lub podskórnego (*sc.*) podawania prostanoidów, lub inne pogorszenie PAH. Inne pogorszenie PAH zostało zdefiniowane jako wystąpienie wszystkich trzech następujących komponentów: utrzymujące się skrócenie odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu (ang. *6-minute walk distance*, 6MWD)

co najmniej o 15% w odniesieniu do wartości wyjściowej, pogorszenie objawów PAH (pogorszenie FC WHO lub prawostronna niewydolność serca) oraz konieczność rozpoczęcia nowego leczenia PAH. Wszystkie zdarzenia zostały potwierdzone przez niezależny komitet orzekający, nieznający przydziału do grup leczenia.

Wszystkich pacjentów monitorowano do końca badania (ang. *End-of-study*, EOS) pod względem pozostawania przy życiu. EOS został ogłoszony po osiągnięciu ustalonej wcześniej liczby zdarzeń głównego punktu końcowego. W okresie pomiędzy końcem terapii (ang. *End-of-treatment*, EOT) a EOS, pacjenci mogli otrzymywać w fazie otwartej badania macytentan w dawce 10 mg lub inną terapię PAH. Ogólnie średnia długość podwójnie zaślepionej terapii wynosiła 115 tygodni (maksymalnie 188 tygodni dla macytentanu).

Średni wiek pacjentów wynosił 46 lat (zakres 12-85 lat, w tym 20 pacjentów poniżej 18 roku życia, 706 pacjentów w wieku od 18 do 74 lat i 16 pacjentów w wieku 75 lat lub starszych), gdzie większość pacjentów należała do rasy kaukaskiej (55%) i była kobietami (77%). Około 52%, 46% i 2% pacjentów należało do, odpowiednio, II, III i IV FC WHO.

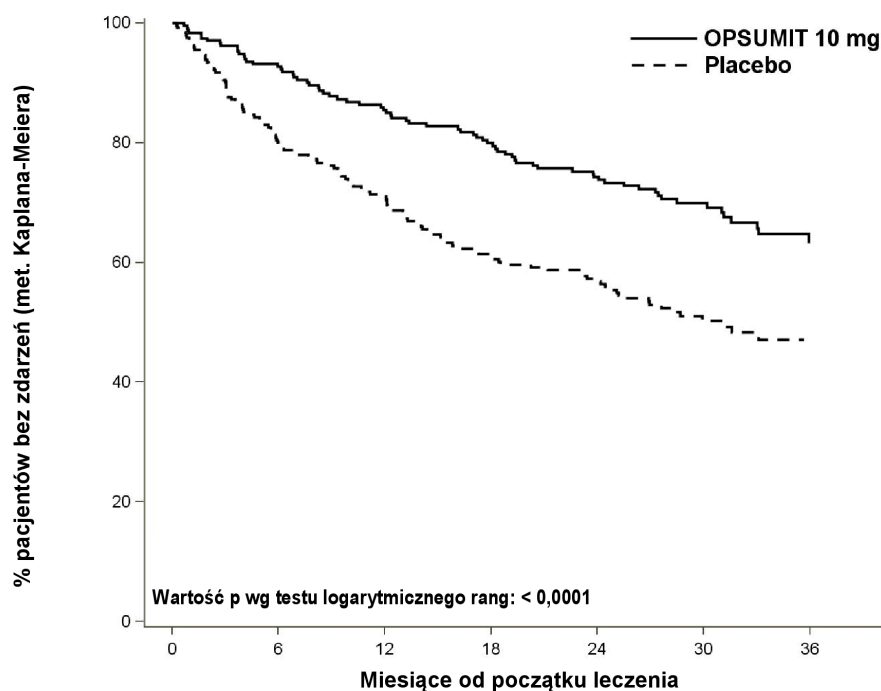
Najczęstszą etiologię PAH w populacji objętej badaniem stanowiło idiopatyczne lub dziedziczne PAH (57%), następnie PAH związane z chorobami tkanki łącznej (31%), PAH związane ze skorygowaną prostą wrodzoną wadą serca (8%) oraz PAH związane z innymi przyczynami (produkty lecznicze i toksyny [3%] oraz HIV [1%]).

Punkty końcowe na podstawie wyników

Leczenie macytentanem w dawce 10 mg spowodowało 45% obniżenie ryzyka (współczynnik ryzyka [HR] 0,55; 97,5% przedział ufności: 0,39 do 0,76; $p < 0,0001$ test log-rank) dla złożonego punktu końcowego, obejmującego zachorowania i zgony aż do EOT, w porównaniu z placebo (wykres 1 i tabela 1). Działanie lecznicze wystąpiło wcześniej i utrzymywało się.

Skuteczność macytentanu w dawce 10 mg dla głównego punktu końcowego była spójna w obrębie podgrup wydzielonych ze względu na wiek, płeć, pochodzenie etniczne, region geograficzny, etiologię, monoterapię lub terapię skojarzoną z inną terapią PAH oraz grupę FC WHO (I/II i III/IV).

Wykres 1 Wykres Kaplana-Meiera dla szacowanego pierwszego zdarzenia zachorowania-zgonu w badaniu SERAPHIN



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

Tabela 2: Podsumowanie wyników zdarzeń

Punkty końcowe i statystyka	Pacjenci ze zdarzeniami		Porównanie terapii: macytentan w dawce 10 mg w porównaniu z placebo			
	Placebo (N = 250)	Macytentan 10 mg (N = 242)	Bezwzględne zmniejszenie ryzyka	Względne zmniejszenie ryzyka (97,5% przedział ufności)	HR ^a (97,5% przedział ufności)	Wartość p test log-rank
Zdarzenie zachorowania-zgonu^b	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Zgon^c n (%)	19 (7,6%)	14 (5,8%)	2%	36% (-42%; 71%)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Pogorszenie PAH n (%)	93 (37,2%)	59 (24,4%)	13%	49% (27%; 65%)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
iv./sc. Rozpoczęcie terapii prostanoidami n (%)	6 (2,4%)	1 (0,4%)	2%			

^a = na podstawie modelu proporcjonalnych zagrożeń Coxa

^b = % pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie po 36 miesiącach = $100 \times (1 - \text{wartość szacunkowa KM})$

^c = wszystkie przypadki zgonów aż do EOT, niezależnie od wcześniejszego pogorszenia

Liczba wszystkich zgonów aż do EOS dla macytentanu w dawce 10 mg wynosiła 35, w porównaniu z 44 przypadkami dla placebo (HR 0,77; 97,5% przedział ufności: 0,46 do 1,28).

Ryzyko zgonu związanego z PAH lub hospitalizacji ze względu na PAH do EOT zostało obniżone o 50% (HR 0,50; 97,5% przedział ufności: 0,34 do 0,75; $p < 0,0001$ test log-rank) u pacjentów otrzymujących macytentan w dawce 10 mg (50 zdarzeń) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (84 zdarzenia). Po 36 miesiącach 44,6% pacjentów przyjmujących placebo i 29,4% pacjentów przyjmujących macytentan w dawce 10 mg (bezwzględne zmniejszenie ryzyka = 15,2%) hospitalizowano z powodu PAH lub zmarło z przyczyn związanych z PAH.

Objawowe punkty końcowe

Jako drugorzędowy punkt końcowy oceniano wydolność wysiłkową. Leczenie macytentanem w dawce 10 mg w 6 miesiącu powodowało skorygowane względem placebo zwiększenie 6MWD średnio o 22 metry (97,5% przedział ufności: 3 do 41; $p = 0,0078$). Ocena 6MWD według klasy czynnościowej powodowała skorygowane względem placebo zwiększenie 6MWD do 6 miesiąca u pacjentów z III/IV FC średnio o 37 metrów w odniesieniu do wartości wyjściowej (97,5% przedział ufności: 5 do 69), a u pacjentów z I/II FC o 12 metrów (97,5% przedział ufności: -8 do 33). Zwiększenie 6MWD uzyskiwane po stosowaniu macytentanu utrzymywało się w czasie trwania badania.

Leczenie macytentanem w dawce 10 mg w 6. miesiącu dawało do 74% większe prawdopodobieństwo poprawy FC WHO, w porównaniu z placebo (wskaźnik ryzyka 1,74, 97,5% przedział ufności: 1,10 do 2,74; $p = 0,0063$).

Podawanie macytentanu w dawce 10 mg poprawiało jakość życia według oceny w kwestionariuszu SF-36.

Hemodynamiczne punkty końcowe

Parametry hemodynamiczne oceniano w podgrupie pacjentów (placebo [N = 67], otrzymujących 10 mg macytentanu [N = 57]) po 6 miesiącach leczenia. U pacjentów otrzymujących macytentan w dawce 10 mg wystąpiło zmniejszenie naczyniowego oporu płucnego średnio o 36,5% (97,5% przedział ufności: 21,7 do 49,2%) oraz zwiększenie wskaźnika sercowego o 0,58 l/min/m² pc. (97,5% przedział ufności: 0,28 do 0,93 l/min/m² pc.) w porównaniu z placebo.

Dane długoterminowe dotyczące PAH

W długoterminowej obserwacji 242 pacjentów, którym podawano macytentan w dawce 10 mg w fazie podwójnie ślepej próby (ang. double-blind, DB) badania SERAPHIN, z których 182 kontynuowało przyjmowanie macytentanu w badaniu rozszerzonym z otwartą próbą (OL) (SERAPHIN OL) (kohorta DB/OL), oszacowania Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia w ciągu 1, 2, 5, 7 i 9 lat wynosiły, odpowiednio, 95%, 89%, 73%, 63% i 53%. Mediana czasu obserwacji wyniosła 5,9 roku.

Dzieci i młodzież

Skuteczność w populacji dzieci i młodzieży opiera się głównie na ekstrapolacji opartej na dopasowaniu ekspozycji do zakresu skutecznych dawek dla dorosłych, biorąc pod uwagę podobieństwo choroby u dzieci i dorosłych, a także na potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo danych z opisanego poniżej badania fazy 3. TOMORROW.

Przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie fazy 3. z otwartym, jednoramiennym okresem rozszerzenia (TOMORROW) w celu oceny farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania macytentanu u dzieci i młodzieży z objawowym tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Pierwszorzędnym punktem końcowym była charakterystyka farmakokinetyki (patrz punkt 5.2).

Kluczowym drugorzędnym złożonym punktem końcowym był czas do pierwszej potwierdzonej przez Komitet ds. Zdarzeń Klinicznych (CEC) progresji choroby, która wystąpiła między

randomizacją a końcem wizyty w okresie podstawowym (EOCP), zdefiniowanej jako zgon (ze wszystkich przyczyn), septostomia przedsionkowa lub zespolenie Potts'a, rejestracja na liście do przeszczepienia płuc lub hospitalizacja z powodu pogorszenia PAH lub klinicznego pogorszenia PAH. Kliniczne pogorszenie PAH zdefiniowano jako: potrzebę lub rozpoczęcie nowej terapii specyficznej dla PAH lub podanie dożylnych leków moczopędnych lub ciągłego stosowania tlenu ORAZ co najmniej 1 z następujących: pogorszenie w skali WHO FC, nowe wystąpienie lub pogorszenie omdleń, nowe wystąpienie lub pogorszenie co najmniej 2 objawów PAH lub nowe wystąpienie lub pogorszenie objawów niewydolności prawej połowy serca niereagującej na doustne leki moczopędne.

Inne drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas do pierwszej potwierdzonej przez CEC hospitalizacji z powodu PAH, czas do potwierdzonego przez CEC zgonu z powodu PAH zarówno między randomizacją, jak i EOCP, czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny między randomizacją a EOCP, zmianę WHO FC oraz dane dotyczące N-końcowego prohormonu mózgowego peptydu natriuretycznego (NT proBNP).

Dzieci i młodzież (w wieku ≥ 2 lat do mniej niż 18 lat)

Łącznie 148 pacjentów w wieku ≥ 2 lat do <18 lat przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej macytentan lub standardową terapię (SoC). SoC obejmowało niespecyficzne leczenie PAH i (lub) do 2 leków specyficznych dla PAH (w tym inny ERA), z wyłączeniem macytentanu i prostanoidów podawanych dożylnie/podskórnie. Średnia wieku wynosiła 9,8 lat (zakres 2,1-17,9 lat), przy czym 35 (23,6%) pacjentów było w wieku ≥ 2 do <6 lat, 61 (41,2%) w wieku ≥ 6 do <12 lat, a 52 (35,1%) w wieku ≥ 12 do <18 lat. Większość pacjentów była rasy białej (51,4%) i płci żeńskiej (59,5%). Pacjenci należeli do grupy WHO FC I (25,0%), FC II (56,1%) lub FC III (18,9%).

Idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne było najczęstszą etiologią w badanej populacji (48,0%), a następnie tętnicze nadciśnienie płucne związane z pooperacyjną wrodzoną wadą serca (28,4%), tętnicze nadciśnienie płucne ze współistniejącą wrodzoną wadą serca (17,6%), dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne (4,1%) i tętnicze nadciśnienie płucne związane z chorobą tkanki łącznej (2,0%). Współwystępujące wrodzone wady serca obejmowały jedynie typowe małe wady współwystępujące, takie jak przetoki przed- i po zastawce trójdzielnej, ubytek przegrody międzyprzedsionkowej, ubytek przegrody międzykomorowej, przetrwały przewód tętniczy, z których żadna nie była uważana za czynnik wpływający na stopień PAH.

Średni czas trwania leczenia w randomizowanym badaniu wynosił 183,4 tygodnia w ramieniu z macytentanem i 130,6 tygodnia w ramieniu z SoC.

Zaobserwowano mniej zdarzeń dla kluczowego drugorzędowego punktu końcowego progresji choroby potwierdzonej przez CEC w ramieniu macytentanu (21 zdarzeń/73 pacjentów, 29%) w porównaniu z ramieniem SoC (24 zdarzenia/75 pacjentów, 32%), bezwzględne zmniejszenie ryzyka o 3%. Współczynnik ryzyka wynosił 0,828 (95% CI 0,460; 1,492; 2-stronna stratyfikowana wartość $p = 0,567$). Liczbowy trend w kierunku korzyści wynikał głównie z pogorszenia klinicznego PAH.

Inne drugorzędowe analizy skuteczności

W obu grupach zaobserwowano taką samą liczbę zdarzeń w przypadku pierwszej potwierdzonej hospitalizacji z powodu PAH (macytentan 11 vs. SoC 11; skorygowany HR=0,912, 95% CI= [0,393; 2,118]). Pod względem czasu do zgonu potwierdzonego przez CEC z powodu PAH i zgonu ze wszystkich przyczyn, w ramieniu z macytentanem zaobserwowano łącznie 7 zgonów (z których 6 było spowodowanych PAH zgodnie z CEC) w porównaniu z 6 zgonami (z których 4 były spowodowane PAH zgodnie z CEC) w ramieniu z SoC.

Odnotowano liczbowo większy odsetek pacjentów z FC I lub II wg WHO w 12. tygodniu w ramieniu macytentanu w porównaniu z ramieniem SoC (88,7% w ramieniu macytentanu w porównaniu z 81,7% w ramieniu SoC) oraz w 24. tygodniu (90,0% w ramieniu macytentanu w porównaniu z 82,5% w ramieniu SoC).

Leczenie macytentanem miało tendencję do zmniejszania odsetka wyjściowego NT-proBNP (pmol/l) w 12. tygodniu w porównaniu z ramieniem SoC (średnia geometryczna: 0,72; 95% CI: 0,49 do 1,05), ale wyniki nie były istotne statystycznie (2-stronna wartość p 0,086). Nieistotny trend był mniej wyraźny w 24. tygodniu (średnia geometryczna: 0,97; 95% CI: 0,66 do 1,43; 2-stronna wartość p 0,884).

Wyniki skuteczności u pacjentów w wieku ≥ 2 lat do mniej niż 18 lat były podobne do wyników uzyskanych u dorosłych pacjentów.

Populacja dzieci (w wieku ≥ 1 miesiąca do mniej niż 2 lat)

Dodatkowych 11 pacjentów w wieku ≥ 1 miesiąca do mniej niż 2 lat zostało włączonych do otrzymywania macytentanu bez randomizacji, 9 pacjentów z otwartego ramienia badania TOMORROW i 2 pacjentów z Japonii z badania PAH3001. PAH3001 było wieloośrodkowym, otwartym, jednoramiennym badaniem fazy 3. z udziałem dzieci i młodzieży japońskiej (w wieku ≥ 3 miesięcy do <15 lat) z tętniczym nadciśnieniem płucnym, przeprowadzonym w celu oceny farmakokinetyki i skuteczności macytentanu.

Na początku badania 6 pacjentów z badania TOMORROW otrzymywało terapię PDE5i. W momencie włączenia do badania wiek pacjentów wynosił od 1,2 roku do 1,9 roku. Pacjenci byli w skali WHO FC II (4) lub FC I (5). Najczęstszą etiologią było PAH związane z wrodzoną wadą serca (5 pacjentów), a następnie idiopatyczne PAH (4 pacjentów). Początkowo podawana dawka dobową wynosiła 2,5 mg macytentanu do czasu osiągnięcia przez pacjentów wieku 2 lat. Po medianie obserwacji wynoszącej 37,3 tygodnia u żadnego z pacjentów nie wystąpił, potwierdzony przez CEC przypadek progresji choroby, potwierdzona przez CEC hospitalizacja z powodu PAH, potwierdzony przez CEC zgon z powodu PAH ani zgon ze wszystkich przyczyn. NT-proBNP zmniejszyło się o 42,9% (n=6) w 12. tygodniu, o 53,2% (n=5) w 24. tygodniu i o 26,1% (n=6) w 36. tygodniu.

Na początku badania 1 pacjent z Japonii z badania PAH3001 był leczony PDE5i. Obaj Japończycy byli płci męskiej, a ich wiek w momencie włączenia do badania wynosił 21 miesięcy i 22 miesiące. Obaj pacjenci byli w klasie Panama FC I i II, a główną etiologią było pooperacyjne PAH. W 24. tygodniu zaobserwowano zmniejszenie wyjściowych stężeń NT proBNP o 3,894 pmol/l i 16,402 pmol/l.

W tej grupie wiekowej nie ustalono dopasowania ekspozycji do dorosłych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka macytentanu i jego aktywnego metabolitu została udokumentowana głównie u zdrowych dorosłych osób. Ekspozycja na macytentan u pacjentów z PAH była około 1,2 razy większa niż u osób zdrowych. Ekspozycja pacjentów na aktywny metabolit macytentanu, która jest około pięciokrotnie słabsza niż ekspozycja na macytentan, była około 1,3 razy większa niż u osób zdrowych. Na farmakokinetykę macytentanu u pacjentów z PAH nie ma wpływu stopień nasilenia choroby.

Po wielokrotnym podawaniu farmakokinetyka macytentanu jest zależna od dawki, aż do dawki 30 mg włącznie.

Wchłanianie

Maksymalne stężenie macytentanu w osoczu występuje po około 8-9 godzinach po podaniu tabletek powlekanych i tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej. Stężenia macytentanu i jego aktywnego metabolitu w osoczu zmniejszają się więc powoli, pozorny okres półtrwania macytentanu w fazie eliminacji wynosi około 16 godzin, a jego aktywnego metabolitu 48 godzin.

U osób zdrowych ekspozycja na macytentan i jego aktywny metabolit nie zmienia się w obecności pokarmu, a zatem macytentan można przyjmować zarówno z pokarmem, jak i bez pokarmu.

Dystrybucja

Macytentan i jego aktywny metabolit, aprocytentan, w wysokim stopniu wiążą się z białkami osocza (>99%), przede wszystkim z albuminą oraz, w mniejszym zakresie, z alfa1-kwaśną glikoproteiną. Macytentan i jego aktywny metabolit, aprocytentan, są dobrze rozprowadzane do tkanek, na co wskazuje pozorna objętość dystrybucji (V_{ss}/F) wynosząca około 50 l i 40 l, odpowiednio, dla macytentanu i aprocytentanu.

Metabolizm

Macytentan ma cztery główne szlaki metaboliczne. W wyniku oksydacyjnej depropylacji sulfamidu powstaje farmakologicznie aktywny metabolit, aprocytentan. Reakcja ta zależy od układu cytochromu P450, głównie CYP3A4 (około 99%) z nieznacznym udziałem CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19. Aktywny metabolit krąży w osoczu ludzkim i może uczestniczyć w działaniu farmakologicznym. Inne szlaki metaboliczne dają produkty nieaktywne farmakologicznie. W tych szlakach dominującą rolę odgrywa CYP2C9 z niewielkim udziałem CYP2C8, CYP2C19 i CYP3A4.

Eliminacja

Macytentan jest wydalany dopiero po intensywnym metabolizmie. Główną drogą jest wydalanie z moczem, odpowiadające za eliminację około 50% dawki.

Porównanie tabletek powlekanych i tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej

W badaniu z udziałem 28 zdrowych osób ustalono biorównoważność 10 mg macytentanu w postaci tabletki powlekanej i 4 x 2,5 mg w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Populacje szczególne

Nie występuje klinicznie istotny wpływ płci lub pochodzenia etnicznego na farmakokinetykę macytentanu i jego aktywnego metabolitu.

Zaburzenia czynności nerek

Ekspozycja na macytentan i jego aktywny metabolit zwiększała się, odpowiednio, 1,3 i 1,6 raza u dorosłych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Zwiększenie to nie jest uznawane za klinicznie istotne (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Niewydolność wątroby

Ekspozycja na macytentan zmniejszała się o 21%, 34% i 6%, a na aktywny metabolit o 20%, 25% i 25% u dorosłych pacjentów z, odpowiednio, łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby. Ten spadek nie jest uznawany za klinicznie istotny (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież (w wieku ≥ 1 miesiąca do mniej niż 18 lat)

Farmakokinetykę macytentanu i jego aktywnego metabolitu aprocytentanu scharakteryzowano u 47 dzieci w wieku ≥ 2 lat i u 11 pacjentów w wieku ≥ 1 miesiąca do mniej niż 2 lat.

Schematy dawkowania macytentanu oparte o masę ciała skutkowały obserwowanymi/ symulowanymi ekspozycjami u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat do mniej niż 18 lat, które były porównywalne do ekspozycji obserwowanych u dorosłych pacjentów z PAH i zdrowych osób, które otrzymywały 10 mg raz na dobę.

Ekspozycja na macytentan porównywalna z ekspozycją u dorosłych pacjentów z PAH otrzymujących 10 mg raz na dobę nie została osiągnięta w grupie wiekowej ≥ 1 miesiąca do mniej niż 2 lat (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U psów macytentan obniżał ciśnienie krwi przy ekspozycji zbliżonej do terapeutycznej ekspozycji u ludzi. Zgrubienie błony wewnętrznej tętnic wieńcowych obserwowano przy ekspozycji siedemnastokrotnie większej niż ekspozycja u ludzi, po 4 do 39 tygodniach leczenia. Ze względu na specyficzną dla gatunku wrażliwość oraz margines bezpieczeństwa, wyniki te nie są uznawane za istotne dla ludzi.

U myszy, szczurów i psów po leczeniu macytentanem obserwowano zwiększenie masy wątroby i zjawisko przerostu hepatocytów. Zmiany te były w znacznym stopniu odwracalne i nie są uznawane za niekorzystne dostosowanie wątroby do zwiększonego zapotrzebowania metabolicznego.

Macytentan wywoływał minimalną do lekkiej hiperplazję błony śluzowej oraz nacieki zapalne w podśluzówce jamy nosowej w badaniach działania karcynogennego u myszy we wszystkich dawkach. Nie stwierdzono zmian w jamie nosowej w 3-miesięcznym badaniu toksyczności u myszy ani u szczurów i psów.

Macytentan nie wykazywał genotoksyczności w standardowym zestawie analiz *in vitro* i *in vivo*. Macytentan nie wykazywał fototoksyczności *in vivo* po jednej dawce przy ekspozycji do 24 razy większej niż ekspozycja u ludzi.

Trwające 2 lata badania karcynogenności nie wykazały potencjalnego działania karcynogennego przy ekspozycji odpowiadającej 18-krotności i 116-krotności ekspozycji u ludzi, odpowiednio, u szczurów i myszy.

W badaniach toksyczności przewlekłej u samców szczurów i psów obserwowano rozszerzenie kanalików nasiennych, z marginesem bezpieczeństwa wynoszącym, odpowiednio, 11,6 i 5,8. Rozszerzenie kanalików było całkowicie odwracalne. Po 2 latach leczenia, u szczurów zaobserwowano rozwój atrofii kanalików nasiennych przy ekspozycji czterokrotnie większej niż ekspozycja u ludzi. W badaniu rakotwórczości, obejmującym całe życie szczurów oraz w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u psów, przy ekspozycji zapewniającej margines bezpieczeństwa 9,7 u szczurów i 23 u psów, obserwowano hipospermatogenezę. Margines bezpieczeństwa dla płodności wynosił 18 dla samców i 44 dla samic szczurów. U myszy po terapii trwającej do 2 lat nie obserwowano wpływu na jądra.

Macytentan działał teratogennie u królików i szczurów we wszystkich dawkach. U obu gatunków obserwowano zaburzenia sercowo-naczyniowe oraz fuzję łuku żuchwowego.

Podawanie macytentanu samicom szczurów od końcowego etapu ciąży i przez cały okres laktacji przy ekspozycji matki odpowiadającej 5-krotności ekspozycji u ludzi, powodowało zmniejszenie przeżywalności młodych oraz pogorszenie zdolności do reprodukcji u młodych, które były narażone na działanie macytentanu podczas końcowego etapu życia płodowego oraz poprzez mleko matki w okresie karmienia.

Leczenie młodych szczurów w okresie od 4. doby do 114. doby po urodzeniu, powodowało zmniejszenie przyrostu masy ciała prowadzące do wtórnego wpływu na rozwój (nieznaczne opóźnienie zejścia jąder, odwracalne zmniejszenie długości kości długich, przedłużenie cyklu płciowego). Przy ekspozycjach odpowiadających 7-krotności ekspozycji u ludzi obserwowano nieznacznie zwiększony odsetek poronień przed i po-implantacyjnych, zmniejszoną średnią liczbę młodych i mniejszą masę jąder i najądrzy. Przy ekspozycji odpowiadającej 3,8-krotności ekspozycji u ludzi, obserwowano rozwój atrofii kanalików nasiennych i minimalny wpływ na parametry rozrodczości oraz morfologię spermy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)
Izomalt (E953)
Kroscarmeloza sodowa (E468)
Magnezu stearynian (E470b)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

30 x 1 tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej w perforowanych blistrach jednodawkowych Aluminium/Aluminium, składających się z folii aluminiowej formowanej na zimno, ze zintegrowanym środkiem osuszającym i aluminiowej folii wieczka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Zawiesinę doustną należy przygotować poprzez dodanie tabletki (tabletek) do sporządzania zawiesiny doustnej do niewielkiej ilości płynu o temperaturze pokojowej, na łyżeczce lub w małej szklance, w celu uzyskania płynnego produktu. Gdy tabletka ulegnie całkowitemu rozproszeniu, należy podać pacjentowi powstały płyn (patrz punkt 4.2).

Przed przygotowaniem i po przygotowaniu leku należy dokładnie umyć i wysuszyć ręce.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/893/004

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 grudnia 2013

Data ostatniego przedłużenia: 23 sierpnia 2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(-Y) ODPOWIEDZIALNY(-I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA(-Y) ODPOWIEDZIALNY(-I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(-ów) odpowiedzialnego(-ych) za zwolnienie serii

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny zadba o to, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy Opsumit został wprowadzony do obrotu, wszyscy pacjenci, u których spodziewane jest stosowanie produktu leczniczego Opsumit, otrzymali następujące materiały edukacyjne:

- Karta dla pacjenta.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE NA BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Opsumit 10 mg tabletki powlekane
macytentan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg macytentanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę i lecytynę sojową (E322). Dalsze informacje patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

15 tabletek powlekanych

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

opsumit 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE NA BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Opsumit 2,5 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
macytentan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 2,5 mg macytentanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również izomalt. Dalsze informacje patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej

30 x 1 tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/893/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

opsumit 2,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Opsumit 10 mg tabletki
macytentan

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Janssen-Cilag Int

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Opsumit 2,5 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
macytentan

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Janssen-Cilag Int

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Lot

5. INNE

Karta dla pacjenta

Strona 1

Strona 2

Karta dla pacjenta Niniejsza karta zawiera istotne informacje dotyczące bezpieczeństwa, które pacjent musi znać, jeżeli jest leczony lekiem Opsumit. Należy zawsze mieć tę kartę przy sobie i pokazywać ją każdemu lekarzowi zaangażowanemu w opiekę medyczną nad pacjentem. Opsumit® macytentan PL	Ważne jest, aby natychmiast zgłosić lekarzowi przepisującemu lek Opsumit zajście w ciążę lub wystąpienie jakiegokolwiek działania niepożądanego podczas leczenia lekiem Opsumit. Ośrodek prowadzący terapię: _____ Nazwisko lekarza przepisującego lek: _____ Numer telefonu lekarza przepisującego lek: _____
---	--

Strona 3

Strona 4

Ciąża Opsumit może zaburzać rozwój płodu. Dlatego w okresie ciąży nie wolno przyjmować leku Opsumit, jak również pacjentka nie powinna zachodzić w ciążę podczas przyjmowania leku Opsumit. Ponadto, jeżeli pacjentka ma tętnicze nadciśnienie płucne, ciąża może znacząco zaostrzyć objawy choroby. Antykoncepcja Podczas przyjmowania leku Opsumit pacjentka musi stosować skuteczną metodę kontroli urodzeń (antykoncepcji). Wszelkie wątpliwości należy omówić z lekarzem.	Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Opsumit pacjentka powinna wykonać test ciążowy, i powtarzać go co miesiąc przez cały czas trwania terapii - nawet wtedy, kiedy uważa, że nie jest w ciąży. Tak jak inne leki z tej grupy, Opsumit może wpływać na wątrobę. Lekarz zleci badanie krwi przed rozpoczęciem leczenia lekiem Opsumit oraz w trakcie leczenia, w celu sprawdzenia czy czynność wątroby jest prawidłowa.
---	---

Strona 5

Strona 6

Do objawów nieprawidłowej czynności wątroby zalicza się: • nudności (chęć wymiotowania) • wymioty • gorączkę (podwyższoną temperaturę) • bóle brzucha (jamy brzusznej) • żółtaczkę (zażółcenie skóry lub białkówki oczu) • ciemną barwę moczu • swędzenie skóry • apatię lub zmęczenie (nietypowe zmęczenie lub wyczerpanie) • objawy przypominające grypę (bóle stawów i mięśni z gorączką)	Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku zaobserwowania któregośkolwiek z wymienionych objawów. W razie jakichkolwiek pytań na temat swojej terapii, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
--	--

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dla pacjenta: informacje dla użytkownika

Opsumit 10 mg tabletki powlekane macytentan

Należy, uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Opsumit i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Opsumit
3. Jak przyjmować lek Opsumit
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Opsumit
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Opsumit i w jakim celu się go stosuje

Opsumit zawiera substancję czynną macytentan, należący do grupy leków zwanych „antagonistami receptorów endoteliny“.

Opsumit jest stosowany w długotrwałym leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. *Pulmonary arterial hypertension*, PAH):

- u osób dorosłych w klasie czynnościowej WHO (FC) II do III
- u dzieci w wieku poniżej 18 lat o masie ciała co najmniej 40 kg z klasą czynnościową WHO (FC) II do III.

Może być stosowany sam, jak i z innymi lekami stosowanymi w terapii PAH. PAH to wysokie ciśnienie w naczyniach krwionośnych transportujących krew z serca do płuc (tętnicach płucnych). U pacjentów z PAH tętnice te ulegają zwężeniu, w wyniku czego serce musi ciężiej pracować, aby przepompować przez nie krew. Powoduje to, że pacjent czuje się zmęczony, ma zawroty głowy i zadyszkę.

Opsumit rozszerza tętnice płucne, ułatwiając sercu pompowanie przez nie krwi. W ten sposób obniża się ciśnienie krwi, zmniejszają się objawy choroby i poprawia się jej przebieg.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Opsumit

Kiedy nie przyjmować leku Opsumit

- jeśli pacjent ma uczulenie na macytentan, soję lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeżeli pacjentka jest w ciąży, planuje zajście w ciążę lub może zajść w ciążę, ponieważ nie stosuje skutecznej metody kontroli urodzeń (antykoncepcji). Patrz informacje w części „Ciąża i karmienie piersią“;
- w przypadku karmienia piersią; należy przeczytać informacje w części „Ciąża i karmienie piersią“;

- jeśli pacjent ma chorobę wątroby lub bardzo dużą aktywność enzymów wątrobowych we krwi. Należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu - lekarz zdecyduje, czy ten lek jest właściwy dla pacjenta.

Jeżeli którekolwiek z powyższych przeciwwskazań odnosi się do pacjenta, należy poinformować o tym lekarza prowadzącego.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Opsumit należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Konieczne jest przeprowadzanie badań krwi zgodnie ze wskazaniami lekarskimi:

Lekarz zleci badanie krwi przed rozpoczęciem leczenia lekiem Opsumit oraz w trakcie leczenia, w celu sprawdzenia:

- czy pacjent nie ma niedokrwistości (zmniejszonej liczby czerwonych krwinek)
- czy jego wątroba działa prawidłowo.

Jeśli pacjent ma anemię (zmniejszoną liczbę czerwonych krwinek), mogą u niego wystąpić następujące objawy:

- zawroty głowy
- zmęczenie/złe samopoczucie/osłabienie
- przyspieszone tętno, kołatanie serca
- bladość.

Należy poinformować lekarza w przypadku wystąpienia któregokolwiek z tych objawów.

Do objawów nieprawidłowej czynności wątroby zalicza się:

- nudności (mdłości)
- wymioty
- gorączkę
- bóle brzucha (jamy brzusznej)
- zażółcenie skóry lub białek oczu (żółtaczka)
- ciemną barwę moczu
- swędzenie skóry
- nietypowe zmęczenie lub wyczerpanie (apatię lub zmęczenie)
- objawy przypominające grypę (bóle stawów i mięśni z gorączką).

Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego w przypadku zaobserwowania któregokolwiek z powyższych objawów.

W przypadku chorób nerek, należy o nich poinformować lekarza przed rozpoczęciem stosowania leku Opsumit. Macytentan może spowodować znaczniejszy spadek ciśnienia krwi i zmniejszenie stężenia hemoglobiny u pacjentów z chorobami nerek.

U pacjentów, u których występuje choroba zarostowa żył płucnych (niedrożność żył płucnych), stosowanie leków do leczenia PAH, w tym leku Opsumit, może prowadzić do obrzęku płuc. W przypadku objawów obrzęku płuc podczas stosowania leku Opsumit, na przykład gwałtownego nasilenia się bezdechu i małego stężenia tlenu, **należy natychmiast poinformować o tym lekarza**. Lekarz może przeprowadzić dodatkowe badania i zdecydować, jakie leczenie jest najbardziej odpowiednie dla pacjenta.

Dzieci i młodzież

Leku nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 2 lat, ponieważ nie ustalono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania.

Lek Opsumit a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Opsumit może wpływać na działanie innych leków.

W przypadku przyjmowania leku Opsumit razem z innymi lekami, w tym wymienionymi poniżej, działanie leku Opsumit lub innych leków może ulec zmianie. Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- ryfampicyna, klarytromycyna, telitromycyna, cyprofloksacyna, erytromycyna (antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń),
- fenytoina (lek stosowany w leczeniu drgawek),
- karbamazepina (stosowana w leczeniu depresji i padaczki),
- ziele dziurawca zwyczajnego (preparat ziołowy stosowany w leczeniu depresji),
- rytonawir i sakwinawir (stosowane w terapii zakażeń HIV),
- nefazodon (stosowany w leczeniu depresji),
- ketokonazol (z wyjątkiem szamponu), flukonazol, itraconazol, mikonazol, worykonazol (leki stosowane przy zakażeniach grzybiczych),
- amiodaron (stosowany w celu kontroli rytmu serca),
- cyklosporyna (stosowana w celu zapobiegania odrzucaniu narządów po przeszczepieniu),
- diltiazem, werapamil (stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi lub określonych problemów z sercem).

Stosowanie leku Opsumit z jedzeniem

Jeśli pacjent przyjmuje piperynę jako suplement diety, może to zmienić reakcję organizmu na niektóre leki, w tym na lek Opsumit. W takim przypadku należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Opsumit może spowodować wady u nienarodzonych dzieci poczętych przed, podczas lub wkrótce po zakończeniu terapii.

- Jeżeli pacjentka może zajść w ciążę, podczas przyjmowania leku Opsumit musi stosować skuteczną metodę kontroli urodzeń (antykoncepcji). Należy porozmawiać o tym z lekarzem.
- Nie należy przyjmować leku Opsumit w przypadku, gdy pacjentka jest w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko.
- Jeżeli w trakcie przyjmowania leku Opsumit pacjentka zajdzie w ciążę lub przypuszcza, że może być w ciąży, lub zajdzie w ciążę wkrótce po zakończeniu przyjmowania leku Opsumit (do miesiąca), powinna natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Jeżeli pacjentka jest w wieku rozrodczym, lekarz poprosi pacjentkę o wykonanie testu ciążowego przed rozpoczęciem przyjmowania leku Opsumit oraz regularne ich powtarzanie (raz na miesiąc) podczas przyjmowania leku Opsumit.

Nie wiadomo, czy Opsumit przenika do mleka kobiecego. Podczas przyjmowania leku Opsumit nie należy karmić piersią. Należy porozmawiać o tym z lekarzem.

Płodność

U mężczyzn przyjmowanie leku Opsumit może skutkować zmniejszeniem liczby plemników. Należy porozmawiać z lekarzem w przypadku jakichkolwiek pytań lub wątpliwości w tym zakresie.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Opsumit może powodować działania niepożądane, takie jak ból głowy i niskie ciśnienie tętnicze (wymienione w punkcie 4), również objawy choroby mogą spowodować zmniejszenie zdolności do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Opsumit zawiera laktozę, lecytynę z soi oraz sól

Opsumit zawiera cukier o nazwie laktoza. Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem.

Opsumit zawiera lecytynę otrzymaną z soi. Jeśli pacjent ma uczulenie na soję, nie wolno stosować tego leku (patrz punkt 2 „Kiedy nie przyjmować leku Opsumit”).

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkie, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Opsumit

Lek Opsumit może być przepisywany wyłącznie przez lekarza doświadczonego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Dorośli i dzieci w wieku poniżej 18 lat o masie ciała co najmniej 40 kg

Zalecana dawka leku Opsumit to jedna tabletki 10 mg, raz na dobę. Połknąć całą tabletkę popijając ją szklanką wody, nie gryźć ani nie przełamywać tabletki. Opsumit można przyjmować z jedzeniem lub bez pokarmu. Najlepiej przyjmować lek o tej samej porze każdego dnia.

Dla dzieci o masie ciała poniżej 40 kg lek Opsumit jest dostępny w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej o mocy 2,5 mg. Lekarz zaleci odpowiednie dawkowanie.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Opsumit

W przypadku przyjęcia większej liczby tabletek niż zalecana mogą wystąpić bóle głowy, mdłości lub wymioty. Należy skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie przyjęcia leku Opsumit

Jeżeli zostanie pominięta dawka leku Opsumit, dawkę należy przyjąć natychmiast po tym, jak pacjent sobie o tym przypomni, a następnie przyjmować tabletki o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Przerwanie przyjmowania leku Opsumit

Opsumit to lek, który należy stosować w sposób ciągły w celu zmniejszenia objawów PAH. Nie należy przerywać stosowania leku Opsumit bez uzgodnienia z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niezbyt częste ciężkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- reakcje nadwrażliwości [obrzęk okolic oczu, twarzy, warg, języka lub gardła, swędzenie i (lub) wysypka].

W przypadku zauważenia takich objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- niedokrwistość (mała liczba czerwonych krwinek) lub zmniejszenie stężenia hemoglobiny
- ból głowy
- zapalenie oskrzeli (zapalenie części dróg oddechowych)
- zapalenie błon śluzowych nosa i gardła
- obrzęk (opuchlizna), zwłaszcza w obrębie stawów skokowych i stóp.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- zapalenie gardła
- grypa
- zakażenie dróg moczowych (zakażenie pęcherza)
- niedociśnienie (niskie ciśnienie krwi)
- obrzęk błony śluzowej nosa (nieδροżność nosa)
- podwyższone wyniki prób wątrobowych
- leukopenia (zmniejszenie liczby białych krwinek)
- trombocytopenia (zmniejszenie liczby płytek krwi)
- zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy (zaczerwienienie skóry)
- zwiększone krwawienie z macicy.

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Wymienione powyżej działania niepożądane mogą również wystąpić u dzieci. Dodatkowe działania niepożądane bardzo często obserwowane u dzieci to: zakażenie górnych dróg oddechowych (zakażenie nosa, zatok lub gardła) oraz zapalenie żołądka i jelit (stan zapalny żołądka i jelit). Zapalenie błony śluzowej nosa (swędzenie, katar lub zatkany nos) były obserwowane często u dzieci.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Opsumit

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i na blistrze po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak wyrzucić leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Opsumit

- Substancją czynną leku jest macytentan. Każda tabletkę zawiera 10 mg macytentanu.
- Pozostałe składniki to: laktoza jednowodna (patrz punkt 2 „Opsumit zawiera laktozę, lecytynę z soi oraz sól”), celuloza mikrokryształiczna (E460i), powidon, karboksymetyloskrobia sodowa typ A (patrz punkt 2 „Opsumit zawiera laktozę, lecytynę z soi oraz sól”), magnezu stearynian

(E470b), polisorbat 80 (E433), alkohol poliwinylowy (E1203), tytanu dwutlenek (E171), talk (E553b), lecytyna sojowa (E322) (patrz punkt 2 „Opsumit zawiera laktozę, lecytynę z soi oraz sól”) i guma ksantanowa (E415).

Jak wygląda lek Opsumit i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Opsumit 10 mg to białe lub białawe, obustronnie wypukłe, okrągłe tabletki z „10” po obu stronach.

Opsumit, 10 mg, tabletki powlekane, jest dostarczany w blistrach zawierających 15 lub 30 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczególne informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>

Ulotka dla pacjenta: informacje dla użytkownika

Opsumit 2,5 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej macytentan

Należy, uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta. Niniejsza ulotka została napisana dla pacjenta oraz rodzica lub opiekuna, który będzie podawać ten lek dziecku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Opsumit i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Opsumit
3. Jak przyjmować lek Opsumit
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Opsumit
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Opsumit i w jakim celu się go stosuje

Opsumit zawiera substancję czynną macytentan, należący do grupy leków zwanych „antagonistami receptorów endoteliny”.

Opsumit jest stosowany w długotrwałym leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. *Pulmonary arterial hypertension*, PAH) u dzieci w wieku od 2 lat do poniżej 18 lat z klasą czynnościową WHO (FC) II do III.

Może być stosowany sam, jak i z innymi lekami stosowanymi w terapii PAH. PAH to wysokie ciśnienie w naczyniach krwionośnych transportujących krew z serca do płuc (tętnicach płucnych). U pacjentów z PAH tętnice te ulegają zwężeniu, w wyniku czego serce musi ciężiej pracować, aby przepompować przez nie krew. Powoduje to, że pacjent czuje się zmęczony, ma zawroty głowy i zadyszkę.

Opsumit rozszerza tętnice płucne, ułatwiając sercu pompowanie przez nie krwi. W ten sposób obniża się ciśnienie krwi, zmniejszają się objawy choroby i poprawia się jej przebieg.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Opsumit

Kiedy nie stosować leku Opsumit

- jeśli pacjent ma uczulenie na macytentan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeżeli pacjentka jest w ciąży, planuje zajście w ciążę lub może zajść w ciążę, ponieważ nie stosuje skutecznej metody kontroli urodzeń (antykoncepcji). Patrz informacje w części „Ciąża i karmienie piersią”.
- w przypadku karmienia piersią; należy przeczytać informacje w części „Ciąża i karmienie piersią”.

- jeśli pacjent ma chorobę wątroby lub bardzo dużą aktywność enzymów wątrobowych we krwi. Należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu - lekarz zdecyduje, czy ten lek jest właściwy dla pacjenta.

Jeżeli którekolwiek z powyższych przeciwwskazań dotyczy pacjenta, należy poinformować o tym lekarza prowadzącego.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Opsumit należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Konieczne jest przeprowadzanie badań krwi zgodnie ze wskazaniami lekarskimi:

Lekarz zleci badania krwi przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie terapii lekiem Opsumit, w celu sprawdzenia:

- czy pacjent nie ma niedokrwistości (zmniejszonej liczby czerwonych krwinek)
- czy jego wątroba działa prawidłowo.

Jeśli pacjent ma anemię (zmniejszoną liczbę czerwonych krwinek), mogą u niego wystąpić następujące objawy:

- zawroty głowy
- zmęczenie/złe samopoczucie/osłabienie
- przyspieszone tętno, kołatanie serca
- bladość.

Należy poinformować lekarza w przypadku wystąpienia któregoś z tych objawów.

Do objawów nieprawidłowej czynności wątroby zalicza się:

- nudności (mdłości)
- wymioty
- gorączkę
- bóle brzucha (jamy brzusznej)
- zażółcenie skóry lub białek oczu (żółtaczką)
- ciemną barwę moczu
- swędzenie skóry
- nietypowe zmęczenie lub wyczerpanie (apatię lub zmęczenie)
- objawy przypominające grypę (bóle stawów i mięśni z gorączką).

Należy natychmiast poinformować lekarza prowadzącego w przypadku zaobserwowania któregoś z powyższych objawów.

W przypadku chorób nerek, należy o nich poinformować lekarza przed rozpoczęciem stosowania leku Opsumit. Macytentan może spowodować znaczniejszy spadek ciśnienia krwi i zmniejszenie stężenia hemoglobiny u pacjentów z chorobami nerek.

U pacjentów, u których występuje choroba zarostowa żył płucnych (niedrożność żył płucnych), stosowanie leków do leczenia PAH, w tym leku Opsumit, może prowadzić do obrzęku płuc.

W przypadku objawów obrzęku płuc podczas stosowania leku Opsumit, na przykład gwałtownego nasilenia się bezdechu i małego stężenia tlenu, **należy natychmiast poinformować o tym lekarza**. Lekarz może przeprowadzić dodatkowe badania i zdecydować, jakie leczenie jest najbardziej odpowiednie dla pacjenta.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać tego leku dzieciom w wieku poniżej 2 lat, ponieważ nie ustalono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania.

Lek Opsumit a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Opsumit może wpływać na działanie innych leków.

W przypadku przyjmowania leku Opsumit razem z innymi lekami, w tym wymienionymi poniżej, działanie leku Opsumit lub innych leków może ulec zmianie. Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- ryfampicyna, klarytromycyna, telitromycyna, cyprofloksacyna, erytromycyna (antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń),
- fenytoina (lek stosowany w leczeniu drgawek),
- karbamazepina (stosowana w leczeniu depresji i padaczki),
- ziele dziurawca zwyczajnego (produkt ziołowy stosowany w leczeniu depresji),
- rytonawir i sakwinawir (stosowane w leczeniu zakażeń HIV),
- nefazodon (stosowany w leczeniu depresji),
- ketokonazol (z wyjątkiem szamponu), flukonazol, itraconazol, mikonazol, worykonazol (leki stosowane przy zakażeniach grzybiczych),
- amiodaron (stosowany w celu kontroli rytmu serca),
- cyklosporyna (stosowana w celu zapobiegania odrzucaniu narządu po przeszczepieniu),
- diltiazem, werapamil (stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi lub określonych problemów z sercem).

Stosowanie leku Opsumit z jedzeniem

Jeśli pacjent przyjmuje piperynę jako suplement diety, może to zmienić reakcję organizmu na niektóre leki, w tym na lek Opsumit. W takim przypadku należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Opsumit może spowodować wady u nienarodzonych dzieci poczętych przed, podczas lub wkrótce po zakończeniu leczenia.

- Jeżeli pacjentka może zajść w ciążę, podczas przyjmowania leku Opsumit musi stosować skuteczną metodę kontroli urodzeń (antykoncepcji). Należy porozmawiać o tym z lekarzem.
- Nie należy przyjmować leku Opsumit w przypadku, gdy pacjentka jest w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko.
- Jeżeli w trakcie przyjmowania leku Opsumit pacjentka zajdzie w ciążę lub przypuszcza, że może być w ciąży, lub zajdzie w ciążę wkrótce po zakończeniu przyjmowania leku Opsumit (do miesiąca), powinna natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Jeżeli pacjentka jest w wieku rozrodczym, lekarz poprosi pacjentkę o wykonanie testu ciążowego przed rozpoczęciem przyjmowania leku Opsumit oraz regularne ich powtarzanie (raz na miesiąc) podczas przyjmowania leku Opsumit.

Nie wiadomo, czy Opsumit przenika do mleka kobiecego. Podczas przyjmowania leku Opsumit nie należy karmić piersią. Należy porozmawiać o tym z lekarzem.

Płodność

U mężczyzn przyjmowanie leku Opsumit może skutkować zmniejszeniem liczby plemników. Należy porozmawiać z lekarzem w przypadku jakichkolwiek pytań lub wątpliwości w tym zakresie.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Opsumit może powodować działania niepożądane, takie jak ból głowy i niskie ciśnienie tętnicze (wymienione w punkcie 4), również objawy choroby mogą spowodować zmniejszenie zdolności do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Opsumit zawiera izomalt oraz sól

Lek Opsumit zawiera zamiennik cukru o nazwie izomalt. Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkie to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Opsumit

Lek Opsumit może być przepisywany wyłącznie przez lekarza doświadczonego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Zalecana dawka

Lekarz określi liczbę tabletek leku Opsumit w zależności od masy ciała dziecka.

Jak przyjmować lub podawać ten lek

- Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej Opsumit należy przyjmować raz na dobę.
- Należy przyjmować je mniej więcej o tej samej porze każdego dnia.
- Mogą być przyjmowane z jedzeniem lub bez jedzenia.

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej Opsumit należy przyjmować lub podawać wyłącznie w postaci zawiesiny doustnej

Przed podaniem pacjentom tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej Opsumit należy rozpuścić w płynie w celu sporządzenia zawiesiny doustnej. Zawiesinę doustną można przygotować na łyżeczce lub w małej szklance. Należy zwrócić uwagę, czy została połknięta cała dawka. Przed przygotowaniem i po przygotowaniu leku należy dokładnie umyć i osuszyć rękę.

Sposób przygotowania i przyjmowania lub podawania zawiesiny doustnej za pomocą łyżeczki

1. Przygotować zawiesinę doustną, dodając przepisaną liczbę tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej do wody pitnej o temperaturze pokojowej.
2. Delikatnie mieszać płyn przez 1 do 3 minut za pomocą czubka noża. Podać dziecku od razu biały, mętny płyn lub wymieszać go z niewielką porcją musu jabłkowego lub jogurtu w celu ułatwienia podania.
3. Dodać nieco więcej wody, musu jabłkowego lub jogurtu na łyżkę i poprosić dziecko o połknięcie, aby upewnić się, że cały lek został przyjęty.
4. Jeśli lek nie zostanie przyjęty od razu, należy go wyrzucić i przygotować nową dawkę.

Alternatywnie, zamiast wody, zawiesinę doustną można przygotować w soku pomarańczowym, jabłkowym lub odtłuszczonym mleku.

Sposób przygotowania i przyjmowania lub podawania zawiesiny doustnej przy użyciu małej szklanki

1. Przygotować zawiesinę doustną, dodając przepisaną liczbę tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej do niewielkiej ilości (maksymalnie 100 ml) wody pitnej o temperaturze pokojowej w małej szklance.
2. Delikatnie mieszać łyżką przez 1 do 2 minut. Poprosić dziecko o natychmiastowe wypicie powstałego białego, mętnego płynu.
3. Dodać nieco więcej wody do małej szklanki i zamieszać tą samą łyżką, a następnie poprosić dziecko o wypicie całej zawartości szklanki, aby upewnić się, że cały lek został przyjęty.
4. Jeśli lek nie zostanie przyjęty od razu, należy go wyrzucić i przygotować nową dawkę.

Specjalne informacje dla opiekunów

Opiekunom zaleca się unikanie kontaktu ze sporządzoną zawiesiną z tabletek Opsumit. Przed przygotowaniem i po przygotowaniu zawiesiny należy dokładnie umyć ręce.

Przyjęcie lub podanie większej niż zalecana dawki leku Opsumit

W przypadku przyjęcia lub podania większej liczby tabletek niż zalecana mogą wystąpić bóle głowy, mdłości lub wymioty. Należy skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie przyjęcia lub podania leku Opsumit

Jeżeli zostanie pominięta dawka leku Opsumit, dawkę należy przyjąć lub podać natychmiast po tym, jak pacjent sobie o tym przypomni, a następnie przyjmować lub podawać tabletki o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętych tabletek.

Przerwanie przyjmowania lub podawania leku Opsumit

Opsumit to lek, który należy stosować w sposób ciągły w celu zmniejszenia objawów PAH. Nie należy przerywać stosowania leku Opsumit bez uzgodnienia z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niezbyt częste ciężkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- reakcje nadwrażliwości [obrzęk okolic oczu, twarzy, warg, języka lub gardła, swędzenie i (lub) wysypka].

W przypadku zauważenia takich objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- niedokrwistość (mała liczba czerwonych krwinek) lub zmniejszenie stężenia hemoglobiny
- ból głowy
- zapalenie oskrzeli (zapalenie części dróg oddechowych)
- zapalenie błon śluzowych nosa i gardła
- obrzęk (opuchlizna), zwłaszcza w obrębie stawów skokowych i stóp.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- zapalenie gardła
- grypa
- zakażenie dróg moczowych (zakażenie pęcherza)
- niedociśnienie (niskie ciśnienie krwi)
- obrzęk błony śluzowej nosa (niedrożność nosa)
- podwyższone wyniki prób wątrobowych
- leukopenia (zmniejszenie liczby białych krwinek)
- trombocytopenia (zmniejszenie liczby płytek krwi)
- zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy (zaczerwienienie skóry)
- zwiększone krwawienie z macicy.

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Wymienione powyżej działania niepożądane mogą również wystąpić u dzieci. Dodatkowe działania niepożądane bardzo często obserwowane u dzieci obejmują zakażenie górnych dróg oddechowych (zakażenie nosa, zatok lub gardła) oraz zapalenie żołądka i jelit (stan zapalny żołądka i jelit). Zapalenie błony śluzowej nosa (swędzenie, katar lub zatkany nos) były obserwowane często u dzieci.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Opsumit

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i na blistrze po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak wyrzucić leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Opsumit

- Substancją czynną leku jest macytentan. Każda tabletką do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 2,5 mg macytentanu.
- Pozostałe składniki to: mannitol (E421), izomalt (E953), kroskarmeloza sodowa (E468), magnezu stearynian (E470b) (patrz punkt 2 „Opsumit zawiera izomalt oraz sól”).

Jak wygląda lek Opsumit i co zawiera opakowanie

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej Opsumit 2,5 mg to białe lub białawe, okrągłe tabletki z „2.5” po jednej stronie i „Mn” po drugiej stronie.

Opsumit, 2,5 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, jest dostarczany w perforowanych blistrach jednodawkowych (Aluminium/Aluminium) zawierających 30 x 1 tabletką do sporządzania zawiesiny doustnej.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>