

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Opsumit 10 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg мацитентан (macitentan).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа приблизително 37 mg лактоза (като монохидрат) и приблизително 0,06 mg соев лецитин (E322).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

5,5 mm, кръгли, двойноизпъкнали, бели до почти бели филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение "10" от двете страни.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

Opsumit, като монотерапия или в комбинация, е показан за дългосрочно лечение на белодробна артериална хипертония (БАХ) при възрастни пациенти с функционален клас (ФК) II до III по СЗО (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

Opsumit, като монотерапия или в комбинация, е показан за дългосрочно лечение на белодробна артериална хипертония (БАХ) при педиатрични пациенти на възраст под 18 години с телесно тегло ≥ 40 kg, с функционален клас (ФК) II до III по СЗО (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва и мониторира само от лекар с опит в лечението на БАХ.

Дозировка

Възрастни и педиатрични пациенти на възраст под 18 години с тегло най-малко 40 kg
Препоръчителната доза е 10 mg веднъж на ден. Opsumit трябва да се приема всеки ден приблизително по едно и също време.

Трябва да се каже на пациента, че ако пропусне доза Opsumit, трябва да я приеме възможно най-скоро и след това да приеме следващата доза в редовно определеното време. На пациента трябва да се каже да не приема две дози едновременно, ако пропусне доза.

Филмираните таблетки от 10 mg се препоръчват само при педиатрични пациенти с тегло най-малко 40 kg. За педиатрични пациенти с тегло под 40 kg се предлагат диспергиращи се

таблетки с по-малко количество на активното вещество – 2,5 mg. Моля, направете справка с кратката характеристика на Opsumit диспергиращи се таблетки.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага корекция на дозата при пациенти на възраст над 65 години (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните (ФК) данни, не се налага корекция на дозата при пациенти с лека, умерено тежка или тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Въпреки това, няма клиничен опит с употреба на мацитентан при пациенти с БАХ с умерено тежка или тежка степен чернодробно увреждане. Лечението с Opsumit не трябва да се започва при пациенти с тежка степен чернодробно увреждане или клинично значимо повишение на чернодробните аминотрансферази (повече от 3 пъти над горната граница на нормата ($> 3 \times \text{ULN}$); вж. точки 4.3 и 4.4).

Бъбречно увреждане

Въз основа на ФК данните, не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане. Няма клиничен опит с употреба на мацитентан при пациенти с БАХ с тежка степен бъбречно увреждане. Не е препоръчителна употребата на Opsumit при пациенти на диализа (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Дозировката и ефикасността на мацитентан при деца под 2-годишна възраст не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки относно дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Филмираните таблетки не се чупят и трябва да се гълтат цели, с вода. Може да се приемат със или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, соя или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Бременност (вж. точка 4.6).
- Жени с детороден потенциал, които не използват надеждна контрацепция (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Кърмене (вж. точка 4.6).
- Пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (със или без цироза) (вж. точка 4.2).
- Изходни стойности на чернодробните аминотрансферази (аспартат аминотрансфераза (АСАТ) и/или аланин аминотрансфераза (АЛАТ) $> 3 \times \text{ULN}$) (вж. точки 4.2 и 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Съотношението полза/риск на мацитентан не е установено при пациенти с функционален статус клас I по СЗО на белодробна артериална хипертония.

Чернодробна функция

Повишени стойности на чернодробните трансаминази (АСАТ, АЛАТ) са били свързвани с БАХ и с антагонисти на ендотелиновите рецептори (ЕРА). Opsumit не трябва да се започва при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане или повишени аминотрансферази ($> 3 \times \text{ULN}$) (вж. точки 4.2 и 4.3) и не се препоръчва при пациенти с умерено тежка степен на чернодробно увреждане. Преди започване на Opsumit трябва да се направят изследвания на чернодробните ензими.

Пациентите трябва да се проследяват за признаци на чернодробно увреждане и е препоръчително ежесечно проследяване на АЛАТ и АСАТ. Ако възникнат продължителни, необясними, клинично значими повишения на аминотрансферазите, или ако повишенията са придружени с повишение на билирубина $> 2 \times \text{ULN}$, или от клинични симптоми на чернодробно увреждане (напр. жълтеница), лечението с Opsumit трябва да се прекрати.

Подновяване на лечението с Opsumit може да се обмисли след връщането на нивата на чернодробни ензими до нормалния диапазон при пациенти, които не са имали клинични симптоми на чернодробно увреждане. Препоръчително е получаване на мнение на хепатолог.

Концентрация на хемоглобин

Намаляване на концентрациите на хемоглобин е било свързвано с ендотелинови рецепторни антагонисти (ЕРА), включително с мацитентан (вж. точка 4.8). В плацебо-контролирани проучвания свързаните с мацитентан понижения на концентрацията на хемоглобин не са прогресирали, стабилизиращи са след първите 4 до 12 седмици лечение и са останали стабилни по време на хронично лечение. При лечение с мацитентан и други ЕРА са съобщавани случаи на анемия, налагащи трансфузия на кръвни клетки. Започване на Opsumit не се препоръчва при пациенти с тежка анемия. Препоръчително е концентрациите на хемоглобин да се измерват преди започване на лечение и изследванията да се повтарят по време на лечението според клиничната необходимост.

Белодробна венооклузивна болест

Има съобщения за случаи на белодробен оток при използване на вазодилатори (главно простаглицлини) при пациенти с белодробна венооклузивна болест. Следователно, ако при прилагане на мацитентан при пациенти с БАХ възникнат симптоми на белодробен оток, трябва да се прецени вероятността за наличие на белодробна венооклузивна болест.

Употреба при жени с детороден потенциал

Лечение с Opsumit при жени с детороден потенциал трябва да се започва при потвърдена липса на бременност, дадени указания за контрацепция и използване на надеждна контрацепция (вж. точки 4.3 и 4.6). Жените не трябва да забременяват 1 месец след прекратяване приема на Opsumit. Препоръчително е ежесечното извършване на тестове за бременност по време на лечение с Opsumit, за да е възможно ранното откриване на бременност.

Съпътстваща употреба със силни индуктори на СYP3A4

В присъствие на силни индуктори на СYP3A4 може да се получи понижена ефикасност на мацитентан. Комбинацията на мацитентан със силни индуктори на СYP3A4 (напр. рифампицин, жълт кантарион, карбамазепин и фенитоин) трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Съпътстваща употреба със силни инхибитори на СYP3A4

Необходимо е повишено внимание, когато мацитентан се прилага съпътстващо със силни инхибитори на СYP3A4 (напр. итраконазол, кетоконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон, ритонавир и саквинавир) (вж. точка 4.5).

Съпътстваща употреба с умерени двойни или комбинирани инхибитори на СYP3A4 и СYP2C9

Необходимо е повишено внимание при съпътстващо приложение на мацитентан с умерени двойни инхибитори на СYP3A4 и СYP2C9 (напр. флуконазол и амиодарон) (вж. точка 4.5).

Необходимо е повишено внимание и при съпътстващо приложение на мацитентан както с умерен инхибитор на СYP3A4 (напр. ципрофлоксацин, циклоспорин, дилтиазем, еритромицин, верапамил), така и с умерен инхибитор на СYP2C9 (напр. миконазол, пиперин) (вж. точка 4.5).

Бъбречно увреждане

При пациентите с бъбречно увреждане може да има по-висок риск от хипотония и анемия по време на лечение с мацитентан. По тази причина трябва да се има предвид нуждата от проследяване на кръвното налягане и хемоглобина. Няма клиничен опит с употреба на мацитентан при пациенти с БАХ с тежко бъбречно увреждане. В тази популация той трябва да се прилага с повишено внимание. Няма опит с употреба на мацитентан при пациенти на диализа, по тази причина Orsumit не се препоръчва за тази популация (вж. точки 4.2 и 5.2).

Помощни вещества с известно действие

Orsumit съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Orsumit съдържа соев лецитин. Ако даден пациент има свръхчувствителност към соя, Orsumit не трябва да се използва (вж. точка 4.3).

Други помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

In vitro проучвания

Цитохром P450 СYP3A4 е основният ензим, участващ в метаболизма на мацитентан и образуването на активния му метаболит апроцитентан, с незначителен принос на ензимите СYP2C8, СYP2C9 и СYP2C19 (вж. точка 5.2). Мацитентан и активният му метаболит нямат клинично значими инхибиторни или индукторни ефекти върху ензимите на цитохром P450.

Мацицентан и активният му метаболит не са инхибитори на чернодробните или бъбречните транспортери в клинично значими концентрации, включително на транспортните полипептиди на органичните аниони (OATP1B1 и OATP1B3). Мацитентан и активният му метаболит не са субстрати на OATP1B1 и OATP1B3, а навлизат в черния дроб чрез пасивна дифузия.

Мацицентан и активният му метаболит не са инхибитори на чернодробните или бъбречните ефлуксни помпи в клинично значими концентрации, включително на протеина, свързан с мултилекарствена резистентност (P-gp, MDR-1) и транспортерите за екструзия на множество лекарства и токсини (MATE1 и MATE2-K). Мацитентан не е субстрат за P-gp/MDR-1.

В клинично значими концентрации мацитентан и активният му метаболит не взаимодействат с протеини, участващи в транспортирането на чернодробните жлъчни соли, т.е. експортната помпа за жлъчни соли (BSEP) и натрий-зависимия таурохолат котранспортер (NTCP).

In vivo проучвания

Силни индуктори на CYP3A4: Съпътстващото лечение с рифампицин 600 mg на ден, мощен индуктор на CYP3A4, намалява със 79% експозицията на мацитентан в стационарно състояние, но не повлиява експозицията на активния метаболит. Трябва да се има предвид намаляване на ефикасността на мацитентан в присъствието на мощен индуктор на CYP3A4 като рифампицин. Трябва да се избягва комбинирането на мацитентан със силни индуктори на CYP3A4 (вж. точка 4.4).

Кетоконазол

В присъствие на кетоконазол 400 mg веднъж дневно, силен инхибитор на CYP3A4, експозицията на мацитентан се увеличава приблизително 2 пъти. Очакваното повишение е приблизително 3 пъти в присъствие на кетоконазол 200 mg два пъти дневно при използване на физиологично базирано фармакокинетично (PBPK) моделиране. Трябва да се има предвид несигурността на такова моделиране. Експозицията на активния метаболит на мацитентан е намалена с 26%. Необходимо е повишено внимание, когато мацитентан се използва съпътстващо със силни инхибитори на CYP3A4 (вж. точка 4.4).

Флуконазол:

При наличие на флуконазол 400 mg дневно, умерен двоен инхибитор на CYP3A4 и CYP2C9, експозицията на мацитентан може да се повиши приблизително 3,8 пъти въз основа на PBPK моделиране. Не се наблюдава обаче клинично значима промяна на експозицията на активния метаболит на мацитентан. Трябва да се има предвид несигурността на такова моделиране. Необходимо е повишено внимание при съпътстващо приложение на мацитентан с умерени двойни инхибитори на CYP3A4 и CYP2C9 (напр. флуконазол и амиодарон) (вж. точка 4.4).

Необходимо е повишено внимание и при съпътстващо приложение на мацитентан както с умерен инхибитор на CYP3A4 (напр. ципрофлоксацин, циклоспорин, дилтиазем, еритромицин, верапамил), така и с умерен инхибитор на CYP2C9 (напр. миконазол, пиперин) (вж. точка 4.4).

Варфарин

Мацицентан, когато се прилага многократно в доза от 10 mg веднъж дневно, не е показал ефект върху експозицията на S-варфарин (субстрат на CYP2C9) или R-варфарин (субстрат на CYP3A4) след единична доза от 25 mg варфарин. Фармакодинамичният ефект на варфарин върху международно нормализирано съотношение (INR) не се повлиява от мацитентан. Фармакокинетиката на мацитентан и активния му метаболит не се повлияват от варфарин.

Силденафил

В стационарно състояние експозицията на силденафил 20 mg три пъти на ден се повишава с 15% при съпътстващо приложение на мацитентан 10 mg веднъж дневно. Силденафил, субстрат на CYP3A4, не повлиява фармакокинетиката на мацитентан, докато в експозицията на активния метаболит на мацитентан има 15% понижение. Тези промени не се считат за клинично значими. В плацебо-контролирано проучване при пациенти с БАХ са демонстрирани ефикасността и безопасността на мацитентан в комбинация със силденафил.

Циклоспорин А

Съпътстващо лечение с циклоспорин А 100 mg два пъти дневно, комбиниран инхибитор на CYP3A4 и OATP, не променя експозицията в стационарно състояние на мацитентан и активния му метаболит в клинично значима степен.

Хормонални контрацептиви

Мацицентан 10 mg веднъж дневно не влияе върху фармакокинетиката на перорален контрацептив (норетистерон 1 mg и етинилестрадиол 35 µg).

Лекарствени продукти, субстрати на протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP)

Мацицентан 10 mg веднъж дневно не повлиява фармакокинетиката на субстратите на BCRP (риоцигуат 1 mg; розувастатин 10 mg).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Употреба при жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Лечение с Orsumit трябва да бъде започвано при жени с детероден потенциал само при потвърдена липса на бременност, дадени указания за контрацепция и използване на надеждна контрацепция (вж. точки 4.3 и 4.4). Жените не трябва да забременяват 1 месец след прекратяване приема на Orsumit. Препоръчително е ежемесечното извършване на тестове за бременност по време на лечение с Orsumit, за да е възможно ранното откриване на бременност.

Бременност

Липсват данни от употребата на мацитентан при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора все още не е известен. Orsumit е противопоказан по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват надеждна контрацепция (вж. точка 4.3).

Кърмене

Не е известно дали мацитентан се екскретира в кърмата. При плъхове мацитентан и метаболитите му се екскретират в млякото по време на лактация (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмачетата. Orsumit е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет при мъжете

Наблюдавано е развитие на атрофия на каналчетата на тестисите при мъжки животни след третиране с мацитентан (вж. точка 5.3). Наблюдавано е намаляване на броя на сперматозоидите при пациенти, приемащи ERA. Както другите ERA, мацитентан може да има неблагоприятен ефект върху сперматогенезата при мъже.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Мацицентан повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Възможно е обаче да настъпят нежелани реакции (като главоболие, хипотония), които може да повлияят на способността на пациента да шофира или да работи с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции в проучването SERAPHIN са назофарингит (14%), главоболие (13,6%) и анемия (13,2%, вж. точка 4.4).

Списък на нежеланите реакции в таблична форма

Безопасността на мацитентан е оценявана в дългосрочно плацебо-контролирано проучване при 742 възрастни и пациенти в юношеска възраст със симптоматична БАХ (проучване SERAPHIN). Средната продължителност на лечението е била 103,9 седмици в групата с прием на мацитентан 10 mg, и 85,3 седмици в групата с прием на плацебо. Нежеланите реакции, свързани с мацитентан, получени от това клинично проучване, са представени в табличен вид

по-долу. Нежеланите реакции от постмаркетинговия опит също са включени.

Честотата се дефинира по следния начин: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

| Системо-органен клас | Честота | Нежелана реакция |
|--|-------------|---|
| Инфекции и инфестации | Много чести | Назофарингит |
| | Много чести | Бронхит |
| | Чести | Фарингит |
| | Чести | Грип |
| | Чести | Инфекция на пикочните пътища |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | Много чести | Анемия, понижаване на хемоглобина ⁵ |
| | Чести | Левкопения ⁶ |
| | Чести | Тромбоцитопения ⁷ |
| Нарушения на имунната система | Нечести | Реакции на свръхчувствителност (напр., ангиоедем, пруритус, обрив) ¹ |
| Нарушения на нервната система | Много чести | Главоболие |
| Съдови нарушения | Чести | Хипотония ² , зачервяване |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Чести | Назална конгестия ¹ |
| Хепатобилиарни нарушения | Чести | Повишаване на аминотрансферазите ⁴ |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | Чести | Засилено маточно кървене ⁸ |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Много чести | Оток, задържане на течности ³ |

¹ Данните са получени от сборни плацебо-контролирани проучвания.

⁸ Включва ПТ силно менструално кървене, абнормно маточно кървене, интерменструално кървене, маточен/вагинален кръвоизлив, полименорея и нередовна менструация. Честотата се основава на експозицията при жените.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

² Хипотонията се свързва с употребата на ERA, включително мацитентан. В SERAPHIN, дългосрочно двойносляпо проучване при пациенти с БАХ, за хипотония е съобщено съответно при 7,0% и 4,4% от пациентите в групите на мацитентан 10 mg и плацебо. Това съответства на 3,5 събития / 100 пациентогодини на мацитентан 10 mg, в сравнение с 2,7 събития / 100 пациентогодини на плацебо.

³ Оток/задържане на течности са били свързвани с употребата на ERA, включително мацитентан. В SERAPHIN, дългосрочно двойносляпо проучване при пациенти с БАХ честотата на неблагоприятните събития с оток в групите на лечение с мацитентан 10 mg и плацебо са били съответно 21,9% и 20,5%. В двойносляпо проучване при възрастни пациенти с идиопатична белодробна фиброза, честотата на нежелани събития с периферен оток в групите на лечение с мацитентан и плацебо е била съответно 11,8% и 6,8%. В две двойнослепи клинични проучвания при възрастни пациенти с язви по пръстите, свързани със системна склероза, честотата на нежеланите събития с периферен оток е била в диапазона от 13,4% до 16,1% в групите на мацитентан 10 mg и от 6,2% до 4,5% в групите на плацебо.

Лабораторни отклонения

4 Чернодробни аминотрансфери

Честотата на повишаване на аминотрансферазите (АЛАТ/АСАТ) $> 3 \times \text{ULN}$ е 3,4% при мацитентан 10 mg и 4,5% при плацебо в SERAPHIN, двойно-сляпо проучване при пациенти с БАХ. Повишения $> 5 \times \text{ULN}$ са възникнали при 2,5% от пациентите на мацитентан 10 mg, спрямо 2% от пациентите на плацебо.

5 Хемоглобин

В SERAPHIN, двойно-сляпо проучване при пациенти с БАХ мацитентан 10 mg е свързан със средно понижаване на хемоглобина спрямо плацебо с 1 g/dl. Понижение на концентрацията на хемоглобина от изходно ниво до под 10 g/dl е съобщено при 8,7% от пациентите на лечение с мацитентан 10 mg и при 3,4% от тези на плацебо.

6 Бели кръвни клетки

В SERAPHIN, двойно-сляпо проучване при пациенти с БАХ, мацитентан 10 mg е свързан с понижаване на средния брой на левкоцитите от изходно ниво с $0,7 \times 10^9/l$, спрямо липса на промяна при пациентите с прием на плацебо.

7 Тромбоцити

В SERAPHIN, двойно-сляпо проучване при пациенти с БАХ, мацитентан 10 mg е свързан с понижаване на средния брой на тромбоцитите със $17 \times 10^9/l$, спрямо средно понижаване с $11 \times 10^9/l$ при пациентите с прием на плацебо.

Дългосрочна безопасност

От 742 пациенти, участвали в основното двойносляпо проучване SERAPHIN, 550 пациенти са включени в дългосрочно открито продължение (ОП) на проучването. (Кохортата в ОП включва 182 пациенти, продължаващи на мацитентан 10 mg, и 368 пациенти, които получават плацебо или мацитентан 3 mg и преминават към мацитентан 10 mg.)

Дългосрочното проследяване на тези 550 пациенти с медиана на експозицията 3,3 години и максимална експозиция 10,9 години показва профил на безопасност, който съответства на описания по-горе по време на двойносляпата фаза на SERAPHIN.

Педиатрична популация (на възраст ≥ 2 години до под 18 години)

Безопасността на мацитентан е оценена в TOMORROW, проучване фаза 3 при педиатрични пациенти с БАХ. Общо 72 пациенти на възраст от ≥ 2 години до под 18 години са рандомизирани и получават Opsumit. Средната възраст при включването е 10,5 години (диапазон 2,1 години - 17,9 години). Медианата на продължителността на лечението в рандомизираното проучване е 168,4 седмици (диапазон 12,9 седмици - 312,4 седмици) в рамките на Opsumit.

Като цяло, профилът на безопасност при тази педиатрична популация е в съответствие с този, наблюдаван при възрастната популация. Освен нежеланите реакции, представени в таблицата по-горе, се съобщават и следните педиатрични нежелани реакции: инфекция на горните дихателни пътища (31,9%), ринит (8,3%) и гастроентерит (11,1%).

В открито проучване фаза 3 RAN3001 с мацитентан са лекувани още 5 пациенти от японски произход (на възраст ≥ 2 години до под 18 години). Медианата на възрастта по време на включването е 9 години (диапазон 2 години-13 години). Медианата на продължителност на лечение с мацитентан в проучването е 51,1 седмици (диапазон 50,1 седмици до 52,6 седмици).

Като цяло, профилът на безопасност в тази популация пациенти съответства на наблюдавания в проучването TOMORROW.

Педиатрична популация (на възраст ≥ 1 месец до под 2 години)

Още 11 пациенти на възраст от ≥ 1 месец до под 2 години са включени за получаване на Opsumit без рандомизация, 9 пациенти от откритото рамо на проучването TOMORROW и 2-ма пациенти японци от проучването PАН3001. При включването възрастовият диапазон на пациентите от проучването TOMORROW е от 1,2 години до 1,9 години, а медианата на продължителността на лечението е 37,1 седмици (диапазон 7,0 до 72,9 седмици). При включването в проучването възрастта на двамата пациенти от PАН3001 е 21 месеца и 22 месеца, а продължителността на лечение е съответно 52,7 и 51,6 седмици.

Като цяло профилът на безопасност при тази педиатрична популация съответства на този, наблюдаван при възрастната популация и педиатричната популация на възраст от ≥ 2 години до под 18 години, обаче наличните клинични данни за безопасност са много ограничени, за да се направи надеждно заключение за безопасността при педиатричната популация под 2 години.

Безопасността на мацитентан при деца на възраст под 2 години не е установена (вж. точка 4.2).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Мацицентан е прилаган като единична доза до 600 mg при здрави възрастни участници. Наблюдавани са нежеланите реакции главоболие, гадене и повръщане. В случай на предозиране трябва да се вземат стандартни поддържащи мерки, според необходимостта. Поради високата степен на свързване с протеините на мацитентан, диализата най-вероятно не би била ефективна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихипертензивни средства, антихипертензивни средства за белодробна артериална хипертония. АТС код: C02KX04.

Механизъм на действие

Ендотелин (ЕТ)-1 и неговите рецептори (ЕТ_A и ЕТ_B) медиат редица ефекти като вазоконстрикция, фиброза, пролиферация, хипертрофия и възпаление. При заболявания като БАХ локалната ЕТ система е с възходяща регулация и участва в хипертрофията на съдовете и в органното увреждане.

Мацицентан е перорално активен мощен антагонист на ендотелиновите рецептори, активен както спрямо ЕТ_A рецепторите, така и спрямо ЕТ_B рецепторите и приблизително 100 пъти

по-селективен за ET_A, в сравнение с ET_B *in vitro*. Мацитентан показва висок афинитет и продължително заемане на ET рецепторите в човешките белодробни артериални гладкомускулни клетки. Това предотвратява ендотелин-медирана активация на системите на вторични месинджъри, което води до вазоконстрикция и пролиферация на гладкомускулните клетки.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасност при пациенти с белодробна артериална хипертония

Многоцентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, паралелно-групово, насочвано от събития, проучване фаза 3 за изходите от лечението (AC-055-302/SERAPHIN) е проведено със 742 пациенти със симптоматична БАХ, които са рандомизирани в три групи на лечение (плацебо [N = 250], 3 mg [N = 250] или 10 mg [N = 242] мацитентан веднъж дневно), за оценяване на дългосрочния ефект върху заболяемостта или смъртността.

На изходно ниво по-голямата част от включените пациенти (64%) са лекувани с установена доза на специфична терапия за БАХ, перорални фосфодиестеразни инхибитори (61%) и/или инхалаторни/перорални простаноиди (6%).

Първичната крайна точка е времето до първо възникване на събитие на заболяемост или смъртност до края на двойно-сляпото лечение, дефинирано като смърт, атриална септостомия, белодробна трансплантация, започване на интравенозно (i.v.) или подкожно (s.c.) приложение на простаноиди или друго влошаване на БАХ. Друго влошаване на БАХ се дефинира като наличие и на трите компонента по-долу: трайно намаляване на разстоянието, изминато за 6 минути ходене (6MWD) с най-малко 15% от изходното ниво; влошаване на симптомите на БАХ (влошаване на ФК по СЗО или десностранна сърдечна недостатъчност); и нужда от ново лечение за БАХ. Всички събития са потвърдени от независима комисия за оценка, заслепена за разпределението по групи на лечение.

Всички пациенти са проследявани до края на проучването (end of study, EOS) за жизнен статус. EOS е било деклариран при достигане на предварително определения брой събития за първичната крайна точка. В периода между края на лечението (end of treatment, EOT) и EOS пациентите са могли да получават „открито“ мацитентан 10 mg или алтернативна терапия за БАХ. Общата медиана на продължителността на двойно-сляпото лечение е била 115 седмици (до максимум 188 седмици на мацитентан).

Средната възраст на всички пациенти е била 46 години (възрастов диапазон от 12 до 85 години, включително 20 пациенти под 18, 706 пациенти между 18 и 74 години и 16 пациенти на възраст 75 и повече години), като повечето пациенти са от европейската раса (55%) и от женски пол (77%). Приблизително 52%, 46% и 2% от пациентите са съответно във ФК II, III и IV по СЗО.

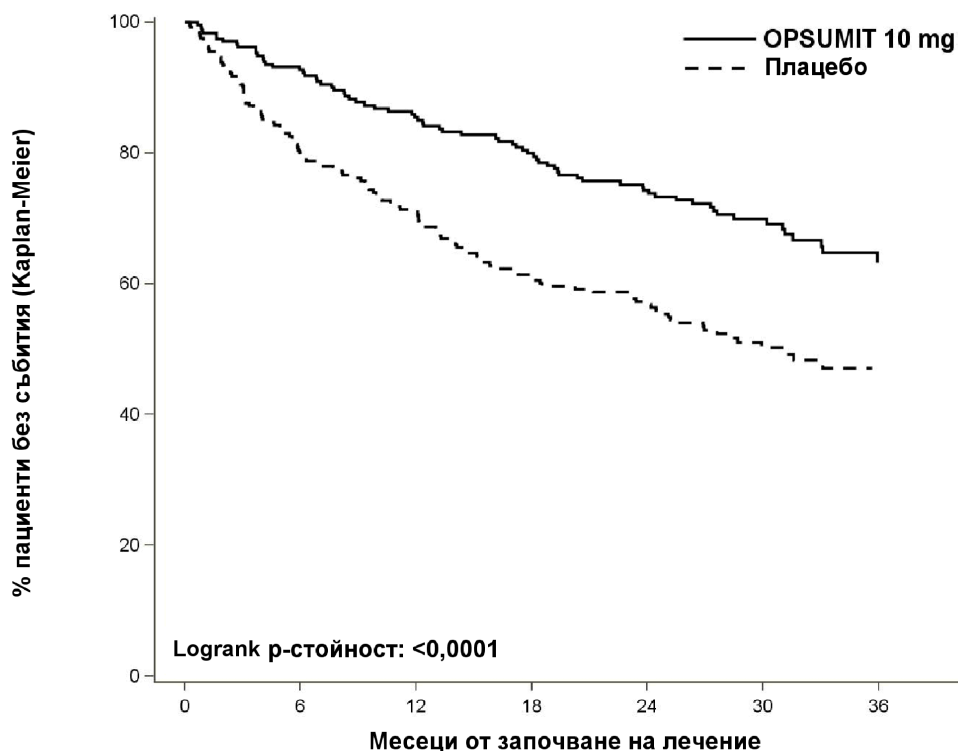
Най-честата етиология в популацията на проучването са идиопатична или наследствена БАХ (57%), следвани от БАХ вследствие на болести на съединителната тъкан (31%), БАХ, свързана с коригирано неусложнено вродено сърдечно заболяване (8%), и БАХ, свързана с друга етиология (лекарствени продукти и токсини [3%] и HIV [1%]).

Крайни точки за изходи от лечението

Лечението с мацитентан 10 mg е довело до 45% намаление на риска (коефициент на риск [HR] 0,55; 97,5% ДИ: 0,39 до 0,76; logrank p < 0,0001) за съставната крайна точка заболяемост-смъртност до EOT, в сравнение с плацебо [Фигура 1 и Таблица 1]. Ефектът от лечението се установява рано и се поддържа.

Ефикасността на мацитентан 10 mg за първичната крайна точка е подобна за подгрупите по възраст, пол, етнически произход, географски регион, етиология, монотерапия или в комбинация с друга терапия за БАХ и по ФК по СЗО (I/II и III/IV).

Фигура 1 Изчисления по метода на Kaplan-Meier за първото събитие на заболяемост-смъртност в SERAPHIN



| Брой в риск | | | | | | | |
|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| OPSUMIT 10 mg | 242 | 208 | 187 | 171 | 155 | 91 | 41 |
| Плацебо | 250 | 188 | 160 | 135 | 122 | 64 | 23 |

Таблица 1 Обобщение на събитията по отношение на изхода

| Крайни точки и статистика | Пациенти със събития | | Сравнение на лечението: Мацитентан 10 mg спрямо плацебо | | | |
|---|----------------------|----------------------------|---|---|----------------------------|---------------------|
| | Плацебо (N= 250) | Мацитентан 10 mg (N = 242) | Понижение на абсолютния риск | Понижение на относителния риск (97,5% ДИ) | HR ^a (97,5% ДИ) | Longrank p-стойност |
| Събитие на заболяемост-смъртност ^b | 53% | 37% | 16% | 45% (24%; 61%) | 0,55 (0,39; 0,76) | < 0,0001 |
| Смърт ^b n (%) | 19 (7,6%) | 14 (5,8%) | 2% | 36% (-42%; 71%) | 0,64 (0,29; 1,42) | 0,20 |
| Влошаване на БАХ n (%) | 93 (37,2%) | 59 (24,4%) | 13% | 49% (27%, 65%) | 0,51 (0,35; 0,73) | < 0,0001 |
| Започване на i.v./s.c. приложение | 6 (2,4%) | 1 (0,4%) | 2% | | | |

| | | | | | | |
|-------------------------------------|--|--|--|--|--|--|
| на простаноиди n (%) | | | | | | |
|-------------------------------------|--|--|--|--|--|--|

^aбазиран на модел на Cox за пропорционалност на риска

^b% пациенти със събитие след 36 месеца = $100 \times (1 - \text{изчисление по КМ})$

^cсмърт по всякаква причина до ЕОТ, независимо от предшестващо влошаване

Броят на смъртните случаи по всякаква причина до EOS при прием на мацитентан 10 mg е 35 спрямо 44 при прием на плацебо (HR 0,77; 97,5% ДИ: 0,46 до 1,28).

Рискът от смърт или хоспитализация във връзка с БАХ до ЕОТ е намален с 50% (HR 0,50; 97,5% ДИ: 0,34 до 0,75; logrank $p < 0,0001$) при пациенти, получаващи мацитентан 10 mg (50 събития), в сравнение с плацебо (84 събития). След 36 месеца 44,6% от пациентите на плацебо и 29,4% от пациентите на мацитентан 10 mg (абсолютно понижение на риска = 15,2%) са били хоспитализирани по повод БАХ или са починали по причина, свързана с БАХ.

Крайни точки по отношение на симптоматиката

Като вторична крайна точка е оценяван капацитетът за физическо натоварване. Лечението с мацитентан 10 mg към Месец 6 води до плацебо-коригирано средно увеличение на 6MWD от 22 метра (97,5% ДИ: 3 до 41; $p = 0,0078$). Оценката на 6MWD по функционален клас е показала плацебо-коригирано средно увеличение от изходно ниво до Месец 6 при пациентите с ФК III/IV от 37 метра (97,5% ДИ: 5 до 69) и с ФК I/II от 12 метра (97,5% ДИ: -8 до 33). Постигнатото увеличение на 6MWD с мацитентан е поддържано за цялата продължителност на проучването.

Лечението с мацитентан 10 mg към Месец 6 е довело до със 74% по-висок шанс за подобрене на ФК по СЗО спрямо плацебо (коefficient на риск 1,74; 97,5% ДИ: 1,10 до 2,74; $p=0,0063$).

Мацицентан 10 mg е подобрил качеството на живот, оценено по въпросника SF-36.

Крайни точки по отношение на хемодинамиката

Хемодинамичните показатели са оценявани в подгрупа пациенти (плацебо [N = 67], мацитентан 10 mg [N = 57]) след 6 месеца лечение. Пациентите на лечение с мацитентан 10 mg са постигнали медиана на намаление на белодробното съдово съпротивление с 36,5% (97,5% ДИ: 21,7 до 49,2%) и повишение на сърдечния индекс 0,58 l/min/m² (97,5% ДИ: 0,28 до 0,93 l/min/m²) в сравнение с плацебо.

Дългосрочни данни при БАХ

При дългосрочното проследяване на 242 пациенти, лекувани с мацитентан 10 mg в двойно-сляпата фаза (ДС) на проучването SERAPHIN, 182 от които продължават с мацитентан в откритото продължение (ОП) на проучването (SERAPHIN ОП) (кохорта ДС/ОП), оценките по Kaplan-Meier на преживяемостта след 1, 2, 5, 7 и 9 години са съответно 95%, 89%, 73%, 63% и 53%. Медианата на времето на проследяване е 5,9 години.

Педиатрична популация

Предвид сходството на заболяването при децата и възрастните, ефикасността при педиатричната популация се основава главно на екстраполация въз основа на експозиция, съответстваща на диапазона на ефикасните дози за възрастни, както и на подкрепящите данни за ефикасност и безопасност от проучването TOMORROW фаза 3, описано по-долу.

Проведено е многоцентрово, открито, рандомизирано проучване фаза 3 с открит период на продължение с едно рамо (TOMORROW) за оценка на фармакокинетиката, ефикасността и безопасността на мацитентан при педиатрични пациенти със симптоматична БАХ.

Първичната крайна точка е охарактеризирането на фармакокинетиката (вж. точка 5.2).

Основната вторична комбинирана крайна точка е времето до първата потвърдена от Комисията по клинични събития (Clinical Events Committee, SEC) прогресия на заболяването, настъпила между рандомизацията и посещението в края на основния период (end of the core period, EOCP), определена като смърт (по всякаква причина), или атриална септостомия или анастомоза на Potts, регистрация в списъка за белодробна трансплантация, хоспитализация поради влошаване на БАХ или клинично влошаване на БАХ. Клиничното влошаване на БАХ се дефинира като необходимост от или започване на нова специфична за БАХ терапия, интравенозни диуретици или непрекъсната употреба на кислород И най-малко 1 от следните: влошаване на ФК по СЗО, нова поява на синкоп или влошаване на състоянието, нова поява или влошаване на поне 2 симптома на БАХ или нова поява или влошаване на признаци на десностранна сърдечна недостатъчност, които не реагират на перорални диуретици.

Другите вторични крайни точки включват времето до първата потвърдена от SEC хоспитализация поради БАХ, времето до потвърдената от SEC смърт поради БАХ и двете в периода между рандомизацията и КОП, времето до смърт по всякаква причина между рандомизацията и КОП, промяната на ФК по СЗО и данните за N-терминалния прохормон на мозъчния натриуретичен пептид (NT proBNP).

Педиатрична популация (на възраст ≥ 2 години до под 18 години)

Общо 148 пациенти на възраст от ≥ 2 години до <18 години са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават или мацитентан, или стандартни грижи (SoC). SoC включват неспецифично за БАХ лечение и/или до 2 лекарства, специфични за БАХ (включително друг ERA), с изключение на мацитентан и интравенозни/подкожни простаноиди. Средната възраст е 9,8 години (диапазон от 2,1 години до 17,9 години), като 35 (23,6%) са на възраст от ≥ 2 до <6 години, 61 (41,2%) са на възраст от ≥ 6 до <12 години и 52 (35,1%) са на възраст от ≥ 12 до <18 години. По-голямата част от пациентите са от европейската раса (51,4%) и са от женски пол (59,5%). Пациентите са с ФК I по СЗО (25,0%), ФК II (56,1%) или ФК III (18,9%).

Идиопатичната БАХ е най-честата етиология при изследваната популация (48,0%), следвана от БАХ, постоперативно свързана с вродено сърдечно заболяване (28,4%), БАХ със съпътстващо вродено сърдечно заболяване (17,6%), наследствена БАХ (4,1%) и БАХ, свързана със заболяване на съединителната тъкан (2,0%). Съпътстващите вродени сърдечни заболявания включват само обикновено малки случайни дефекти като претрикуспидални, посттрикуспидални шънтове, дефект на предсърдната преграда, дефект на камерната преграда, отворен дуктус артериозус, като нито един от тях не се счита за причина за степента на БАХ.

Средната продължителност на лечението в рандомизираното проучване е 183,4 седмици в рамото на мацитентан и 130,6 седмици в рамото на SoC.

По-малко събития по отношение на основната вторична крайна точка - потвърдена от SEC прогресия на заболяването - са наблюдавани в рамото на мацитентан (21 събития/73 пациенти, 29%) в сравнение с рамото на SoC (24 събития/75 пациенти, 32%), като абсолютното намаление на риска е 3%. Коефициентът на риск е 0,828 (95% ДИ 0,460; 1,492; двустранна стратифицирана p стойност = 0,567). Числената тенденция към полза се дължи главно на клиничното влошаване на БАХ.

Други вторични анализи за ефикасност

И в двете групи се наблюдават еднакъв брой събития на първа потвърдена хоспитализация по повод на БАХ (мацитентан 11 спрямо SoC 11; коригиран HR=0,912, 95% ДИ= [0,393; 2,118]). По отношение на времето до потвърдената от SEC смърт, дължаща се на БАХ, и смъртта по всякаква причина в рамото на мацитентан са наблюдавани общо 7 смъртни случая (6 от които

се дължат на БАХ според СЕС) в сравнение с 6 смъртни случая (4 от които се дължат на БАХ според СЕС) в рамата на SoC.

В рамата на мацитентан е отчетен числено по-висок процент пациенти с ФК I или II по СЗО на Седмица 12 в сравнение с рамата на SoC (88,7% в рамата на мацитентан спрямо 81,7% в рамата на SoC) и на Седмица 24 (90,0% в рамата на мацитентан спрямо 82,5% в рамата на SoC).

Има тенденция лечението с мацитентан да намалява процента на NT-proBNP (pmol/l) от изходно ниво на Седмица 12 в сравнение с рамата на SoC (средногеометрично съотношение: 0,72; 95% ДИ: 0,49 до 1,05), но резултатите не са статистически значими (двустранна р стойност 0,086). Тази незначима тенденция е по-слабо изразена на Седмица 24 (средногеометрично съотношение: 0,97; 95% ДИ: 0,66 до 1,43; двустранна р стойност 0,884).

В проучване РАН3001 с мацитентан са лекувани още 5 пациенти от японски произход (на възраст ≥ 2 години до под 18 години). РАН3001 е многоцентрово, открито проучване с едно рамо, фаза 3 при педиатрични участници от японски произход (на възраст между ≥ 3 месеца и < 15 години) с БАХ, проведено за оценка на фармакокинетиката и ефикасността на мацитентан. Медианата на възрастта по време на включването е 9 години (диапазон 2 години-13 години). Медианата на промяна на NT-proBNP в сравнение с изходното ниво е 1,81 (диапазон 0,53-3,47) на седмица 12 и 1,26 (диапазон 0,52-1,90) на седмица 24. Медианата на намаление на индекса на белодробна съдова резистентност (PVRI, pulmonary vascular resistance index) в сравнение с изходното ниво на седмица 24 е 0,21 WU m² (Wood единици на квадратен метър) (диапазон на намалението от 5 до повишение с 2,84).

Резултатите за ефикасност при пациенти на възраст от ≥ 2 години до под 18 години са сходни с тези при възрастните пациенти.

Педиатрична популация (на възраст ≥ 1 месец до под 2 години)

Още 11 пациенти на възраст от ≥ 1 месец до под 2 години са включени допълнително за получаване на мацитентан без рандомизация, 9 пациенти от откритото рамо на проучването TOMORROW и 2 пациенти японци от проучването РАН3001.

На изходно ниво 6 пациенти от проучването TOMORROW са на терапия с PDE5i. Възрастовият диапазон на пациентите при включването варира от 1,2 години до 1,9 години. Пациентите са с ФК II (4) или ФК I (5) по СЗО. Най-честата етиология е БАХ, свързана с вродени сърдечни заболявания (5 пациенти), следвана от идиопатична БАХ (4 пациенти). Първоначално прилаганата дневна доза е 2,5 mg мацитентан до навършване на 2-годишна възраст на пациентите. След средно проследяване от 37,3 седмици при нито един от пациентите не е настъпило потвърдено от СЕС събитие на прогресия на заболяването, потвърдена от СЕС хоспитализация поради БАХ, потвърдена от СЕС смърт поради БАХ или смърт по всякаква причина. NT-proBNP е намален с 42,9% (N=6) на Седмица 12, с 53,2% (N=5) на Седмица 24 и с 26,1% (N=6) на Седмица 36.

На изходно ниво 1 пациент японец от проучването РАН3001 е на терапия с PDE5i. И двамата пациенти японци са от мъжки пол, а възрастта им при включването в проучването е 21 месеца и 22 месеца. Водещата етиология при двамата пациенти е постоперативна БАХ. Първоначално прилаганата дневна доза е 2,5 mg мацитентан до навършване на 2-годишна възраст на пациентите. На Седмица 24 се наблюдава намаляване на изходните нива на NT proBNP на 3,894 pmol/l и 16,402 pmol/l. Намалението на PVRI в сравнение с изходното ниво на седмица 24 е 2,64 WU m² при 1-я пациент. При втория пациент намалението на PVRI в сравнение с изходното ниво е установено на седмица 39 и е 5,39 WU m². Дватама пациенти остават стабилни в Рамата ФК до седмица 52, като поддържат класификацията на изходно ниво съответно ФК II и ФК I.

В тази възрастова група не се установява съответствие на експозицията с тази при възрастните пациенти (вж. точки 4.2 и 5.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на мацитентан и активния му метаболит са документирани основно при здрави възрастни доброволци. Експозицията на мацитентан при пациенти с БАХ е приблизително 1,2 пъти по-голяма, отколкото при здрави лица. Експозицията на активния метаболит при пациенти, който е приблизително 5 пъти по-малко мощен от мацитентан, е приблизително 1,3 пъти по-голяма, отколкото при здрави лица. Фармакокинетиката на мацитентан при пациенти с БАХ не се повлиява от тежестта на заболяването.

След многократно приложение фармакокинетиката на мацитентан е пропорционална на дозата до 30 mg, включително.

Абсорбция

Максимални плазмени концентрации на мацитентан се постигат около 8-9 часа след приложение на филмираните и диспергиращите се таблетки. След това плазмените концентрации на мацитентан и активния му метаболит постепенно намаляват, съответно с елиминационен полуживот от приблизително 16 часа и 48 часа.

При здрави лица експозицията на мацитентан и активния му метаболит не се променя в присъствие на храна и следователно мацитентан може да се приема със или без храна.

Разпределение

Мацицентан и активният му метаболит апроцитентан се свързват в голяма степен с плазмените протеини (> 99%), главно с албумин, и в по-малка степен с алфа1-киселия гликопротеин. Мацицентан и активният му метаболит апроцитентан имат добро разпределение в тъканите, както се вижда от обема на разпределение (V_{ss}/F), който е приблизително 50 l и 40 l съответно за мацитентан и апроцитентан.

Биотрансформация

Мацицентан има четири основни метаболитни пътища. Оксидативното депропилиране на сулфамида води до получаване на фармакологично активен метаболит апроцитентан. Реакцията зависи от системата на цитохром P450, основно CYP3A4 (приблизително 99%) с малък принос от CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19. Активният метаболит циркулира в човешката плазма и може да допринесе за фармакологичния ефект. Други метаболитни пътища водят до получаване на продукти без фармакологична активност. За тези пътища CYP2C9 играе съществена роля с незначителен принос на CYP2C8, CYP2C19 и CYP3A4.

Елиминиране

Мацицентан се екскретира само след екстензивен метаболизъм. Основният път на екскреция е чрез урината, отговарящ за около 50% от дозата.

Сравнение между филмираните таблетки и диспергиращите се таблетки

Установена е биоеквивалентност на 10 mg мацитентан между филмираната таблетка и 4 x 2,5 mg диспергиращи се таблетки в проучване при 28 здрави участници.

Специални популации

Няма клинично значим ефект на възрастта, пола или етническия произход върху фармакокинетиката на мацитентан и активния му метаболит.

Бъбречно увреждане

Експозицията на мацитентан и активния му метаболит се увеличава съответно 1,3- и 1,6-кратно при възрастни пациенти с тежко бъбречно увреждане. Това увеличение не се приема за клинично значимо (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане

Експозицията на мацитентан се намалява съответно с 21%, 34% и 6%, а на активния метаболит – с 20%, 25% и 25% при възрастни участници с лека, умерена или тежка степен на чернодробно увреждане. Това намаление не се приема за клинично значимо (вж. точки 4.2 и 4.4).

Педиатрична популация (на възраст ≥ 1 месец до под 18 години)

Фармакокинетиката на мацитентан и неговия активен метаболит апроцитентан е охарактеризирана при 52 педиатрични пациенти на възраст ≥ 2 години и при 11 пациенти на възраст от ≥ 1 месец до под 2 години. Те включват 5 и 2 пациенти от японски произход в съответните възрастови категории от проучване РАН3001.

Схемите на прилагане на мацитентан, базирани на теглото, водят до наблюдавани/симулирани експозиции при педиатричните пациенти на възраст от 2 години до под 18 години, които са сравними с експозициите, наблюдавани при възрастните пациенти с БАХ и здрави участници, които са получавали 10 mg веднъж дневно.

Експозиции на мацитентан, сравними с тези на възрастните пациенти с БАХ, получаващи 10 mg веднъж дневно, не се постигат във възрастовата група от ≥ 1 месец до под 2 години (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

При кучета мацитентан намалява кръвното налягане при експозиции, подобни на терапевтичните експозиции при хора. Задебеляване на интимата на коронарните артерии е наблюдавано при експозиция, 17 пъти по-висока от тази при хора, след 4 до 39 седмици третиране. Поради видовоспецифичната чувствителност и границата за безопасност е прието, че тази находка няма значение за хора.

Наблюдавани са повишено тегло на черния дроб и хепатоцелуларна хипертрофия при мишки, плъхове и кучета след третиране с мацитентан. Тези промени са били в голяма степен обратими и се считат за адаптация на черния дроб към повишените метаболитни изисквания, която не е неблагоприятна.

Мацицентан индуцира минимална до лека хиперплазия на лигавиците и възпалителна инфилтрация в субмукозата на носната кухина при всички дози в проучването за канцерогенност при мишки. В 3-месечното проучване за токсичност при мишки или в проучванията при плъхове и кучета не са забелязани находки по отношение на носната кухина.

Мацицентан не е генотоксичен при стандартен набор от *in vitro* и *in vivo* тестове. Мацицентан не е фототоксичен *in vivo* след единична доза при експозиции до 24-пъти по-високи от експозицията при хора.

Проучвания за канцерогенност с продължителност 2 години не са показали канцерогенен потенциал при експозиции 18 пъти и 116 пъти по-високи от експозицията при хора, съответно при плъхове и мишки.

Дилатация на каналчетата на тестисите е наблюдавана в проучвания за хронична токсичност при мъжки плъхове и кучета с граници на безопасност съответно 11,6 и 5,8. Дилатацията на каналчетата на тестисите е напълно обратима. След 2 години третиране при плъхове е наблюдавана атрофия на каналчетата на тестисите при експозиция 4 пъти по-голяма от експозицията при хора. Хипосперматогенеза е наблюдавана в доживотното проучване за канцерогенност при плъхове и в проучванията за токсичност при многократно прилагане при кучета при експозиции, осигуряващи граници на безопасност 9,7 при плъхове и 23 при кучета. Границите за безопасност за фертилитета са били 18 за мъжки и 44 за женски плъхове. При мишки след до 2-годишно третиране не са открити находки от страна на тестисите.

Мацитентан е тератогенен при зайци и плъхове във всички тествани дози. И при двата вида животни е имало сърдечносъдови аномалии и такива на срастването на мандибуларната дъга.

Прилагането на мацитентан при женски плъхове в късните етапи на бременността и през периода на лактация при експозиции на майката, 5 пъти по-високи от експозицията при хора, е довело до намалена преживяемост на малките и нарушение на репродуктивните способности на потомството, което е имало експозиция на мацитентан по време на късния интраутеринен живот и чрез млякото в периода на лактация.

Лечението на ювенилни плъхове от постнатален Ден 4 до Ден 114 са причинили понижено наддаване на телесно тегло, водещо до вторични ефекти върху развитието (леко забавяне на десцензуса на тестисите, обратимо намаление на дължината на дългите кости, удължен еструс). При експозиции 7 пъти по-високи от експозицията при хора са наблюдавани леко повишена пре- и постимплантационна загуба на плода, намален среден брой малки и намалено тегло на тестисите и епидидима. При експозиции 3,8 пъти по-високи от експозицията при хора са отбелязани тестикуларна тубулна атрофия и минимални ефекти върху репродуктивните показатели и морфологията на сперматозоидите.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза (E460i)
Натриев нишестен гликолат тип А
Повидон
Магнезиев стеарат (E470b)
Полисорбат 80 (E433)

Филмово покритие

Поли(винилов алкохол) (E1203)
Титанов диоксид (E171)
Талк (E553b)
Соев лецитин (E322)
Ксантанова гума (E415)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бели, непрозрачни блистери от PVC/PE/PVdC/алуминий в картонени кутии, съдържащи 15 или 30 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 декември 2013 г.

Дата на последно подновяване: 23 август 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Opsumit 2,5 mg диспергиращи се таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 2,5 mg мацитентан (macitentan).

Помощни вещества с известно действие

Всяка диспергираща се таблетка съдържа приблизително 25 mg изомалт.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Диспергираща се таблетка

Кръгла (9 mm), бяла до почти бяла диспергираща се таблетка с вдлъбнато релефно означение „2,5“ от едната страна и „Mn“ от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Opsumit, като монотерапия или в комбинация, е показан за дългосрочно лечение на белодробна артериална хипертония (БАХ) при педиатрични пациенти на възраст от 2 до под 18 години с функционален клас (ФК) II до III по СЗО (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва и мониторира само от лекар с опит в лечението на БАХ.

Дозировка

Педиатрична популация (на възраст ≥ 2 години до под 18 години)

Препоръчителната дневна доза Opsumit се основава на телесното тегло (Таблица 1). Opsumit трябва да се приема всеки ден приблизително по едно и също време.

Таблица 1: Схема на дозиране въз основа на телесното тегло

| Телесно тегло (kg) | Дневна доза | Препоръчителен брой таблетки за диспергиране |
|--------------------|-------------|--|
| ≥ 10 и < 20 | 5 mg | $2 \times 2,5$ mg |
| ≥ 20 и < 40 | 7,5 mg | $3 \times 2,5$ mg |
| ≥ 40 | 10 mg | $4 \times 2,5$ mg* |

*Opsumit се предлага и като филмирана таблетка от 10 mg. Opsumit, приложен под формата на една филмирана таблетка от 10 mg, е биоеквивалентен на четири диспергиращи се таблетки от 2,5 mg. Следователно една филмирана таблетка може да се използва като директен заместител при педиатрични пациенти, които тежат най-малко 40 kg и са на възраст 2 и повече години (вж. точка 5.2). Моля, направете справка с кратката характеристика на продукта на Opsumit филмирани таблетки.

Ако пациентът пропусне доза Opsumit, трябва да я приеме възможно най-скоро и след това да приеме следващата доза в редовно определеното време. Пациентът не трябва да приема две дози едновременно, ако пропусне доза.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага корекция на дозата при пациенти на възраст над 65 години (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Въз основа на фармакокинетичните (ФК) данни, не се налага корекция на дозата при пациенти с лека, умерено тежка или тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2). Няма обаче клиничен опит с употреба на мацитентан при пациенти с БАХ с умерено тежка или тежка степен на чернодробно увреждане. Лечението с Opsumit не трябва да се започва при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане или клинично значимо повишение на чернодробните аминотрансферази (повече от 3 пъти над горната граница на нормата ($> 3 \times \text{ULN}$); вж. точки 4.3 и 4.4).

Бъбречно увреждане

Въз основа на ФК данните, не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане. Няма клиничен опит с употреба на мацитентан при пациенти с БАХ с тежко бъбречно увреждане. Не се препоръчва употребата на Opsumit при пациенти на диализа (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Дозировката и ефикасността на мацитентан при деца под 2-годишна възраст не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки относно дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Opsumit трябва да се приемат перорално веднъж на ден със или без храна.

Opsumit диспергиращи се таблетки трябва да се диспергират в течности със стайна температура и да се приемат само като перорална суспензия. Пероралната суспензия трябва да се приготвя и прилага с помощта на лъжица или малка чаша. Трябва да се внимава да бъде приета цялата доза от лекарството. Ако не се приложи веднага, лекарството трябва да се изхвърли и да се приготви нова доза лекарство. Ръцете трябва да се измият и подсушават щателно преди и след приготвянето на лекарството (вж. точка 6.6).

Приложение с лъжица

Предписаната дневна доза диспергираща(и) се таблетка(и) трябва да се добави към лъжица с вода за пиене със стайна температура, за да се получи бяла мътна течност. Течността може да се разбърка внимателно в продължение на 1 до 3 минути с върха на нож, за да се ускори разтварянето. Дайте лекарството на пациента веднага или го смесете допълнително с малка порция ябълков сос или кисело мляко, за да улесните приложението. В лъжицата трябва да се добави още малко вода или ябълков сос или кисело мляко и да се даде на пациента, за да е сигурно, че е приета цялата доза лекарство.

Алтернативно, вместо с вода, пероралната суспензия може да се приготви в портокалов сок, ябълков сок или обезмаслено мляко.

Приложение с чаша

Предписаната дневна доза диспергираща(и) се таблетка(и) трябва да се постави в малка чаша, съдържаща малко количество (максимум 100 ml) питейна вода със стайна температура, за да се образува бяла мътна течност. Течността може да се разбърка внимателно с лъжица в продължение на 1 до 2 минути. Дайте лекарството на пациента веднага. В чашата трябва да се

добави още малко вода и да се разбърка със същата лъжица, за да се суспендира отново останалото лекарство. Цялото съдържание на чашата трябва да се даде на пациента, за да е сигурно, че цялото лекарство е прието.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, соя или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Бременност (вж. точка 4.6).
- Жени с детероден потенциал, които не използват надеждна контрацепция (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Кърмене (вж. точка 4.6).
- Пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (със или без цироза) (вж. точка 4.2).
- Изходни стойности на чернодробните аминотрансфери (аспартат аминотрансфераза (АСАТ) и/или аланин аминотрансфераза (АЛАТ) $> 3 \times \text{ULN}$) (вж. точки 4.2 и 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Съотношението полза/риск на мацитентан не е установено при пациенти с функционален статус клас I по СЗО на белодробна артериална хипертония.

Чернодробна функция

Повишените стойности на чернодробните трансаминази (АСАТ, АЛАТ) са били свързани с БАХ и с антагонисти на ендотелиновите рецептори (ЕРА). Opsumit не трябва да се започва при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане или повишени аминотрансфери ($> 3 \times \text{ULN}$) (вж. точки 4.2 и 4.3) и не се препоръчва при пациенти с умерено тежка степен на чернодробно увреждане. Преди започване на Opsumit трябва да се направят изследвания на чернодробните ензими.

Пациентите трябва да се проследяват за признаци на чернодробно увреждане и е препоръчително ежесечно проследяване на АЛАТ и АСАТ. Ако възникнат продължителни, необясними, клинично значими повишения на аминотрансферазите, или ако повишенията са придружени с повишение на билирубина $> 2 \times \text{ULN}$, или от клинични симптоми на чернодробно увреждане (напр. жълтеница), лечението с Opsumit трябва да се прекрати.

Подновяване на лечението с Opsumit може да се обмисли след връщането на нивата на чернодробни ензими до нормалния диапазон при пациенти, които не са имали клинични симптоми на чернодробно увреждане. Препоръчително е получаване на мнение на хепатолог.

Концентрация на хемоглобин

Намаляване на концентрациите на хемоглобин е било свързано с ендотелинови рецепторни антагонисти (ЕРА), включително с мацитентан (вж. точка 4.8). В плацебо-контролирани проучвания свързаните с мацитентан понижения на концентрацията на хемоглобина не са прогресирали, стабилизиращи са след първите 4 до 12 седмици лечение и са останали стабилни по време на хронично лечение. При лечение с мацитентан и други ЕРА са съобщавани случаи на анемия, налагащи трансфузия на кръвни клетки. Започване на Opsumit не се препоръчва при пациенти с тежка анемия. Препоръчително е концентрациите на хемоглобин да се измерват преди започване на лечение и изследванията да се повтарят по време на лечението според клиничната необходимост.

Белодробна венооклузивна болест

Има съобщения за случаи на белодробен оток при използване на вазодилатори (главно простаглицлини) при пациенти с белодробна венооклузивна болест. Следователно, ако при

прилагане на мацитентан при пациенти с БАХ възникнат симптоми на белодробен оток, трябва да се прецени вероятността за наличие на белодробна венооклузивна болест.

Употреба при жени с детероден потенциал

Лечение с Orsumit при жени с детероден потенциал трябва да се започва при потвърдена липса на бременност, дадени указания за контрацепция и използване на надеждна контрацепция (вж. точки 4.3 и 4.6). Жените не трябва да забременяват 1 месец след прекратяване приема на Orsumit. Препоръчително е ежемесечното извършване на тестове за бременност по време на лечение с Orsumit, за да е възможно ранното откриване на бременност.

Съпътстваща употреба със силни индуктори на CYP3A4

В присъствие на силни индуктори на CYP3A4 може да се получи понижена ефикасност на мацитентан. Комбинацията на мацитентан със силни индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, жълт кантарион, карбамазепин и фенитоин) трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Съпътстваща употреба със силни инхибитори на CYP3A4

Необходимо е повишено внимание, когато мацитентан се прилага съпътстващо със силни инхибитори на CYP3A4 (напр. итраконазол, кетоконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон, ритонавир и саквинавир) (вж. точка 4.5).

Съпътстваща употреба с умерени двойни или комбинирани инхибитори на CYP3A4 и CYP2C9

Необходимо е повишено внимание при съпътстващо приложение на мацитентан с умерени двойни инхибитори на CYP3A4 и CYP2C9 (напр. флуконазол и амиодарон) (вж. точка 4.5).

Необходимо е повишено внимание и при съпътстващо приложение на мацитентан както с умерен инхибитор на CYP3A4 (напр. ципрофлоксацин, циклоспорин, дилтиазем, еритромицин, верапамил), така и с умерен инхибитор на CYP2C9 (напр. миконазол, пиперин) (вж. точка 4.5).

Бъбречно увреждане

При пациентите с бъбречно увреждане може да има по-висок риск от хипотония и анемия по време на лечение с мацитентан. По тази причина трябва да се има предвид нуждата от проследяване на кръвното налягане и хемоглобина. Няма клиничен опит с употреба на мацитентан при пациенти с БАХ с тежко бъбречно увреждане. В тази популация той трябва да се прилага с повишено внимание. Няма опит с употреба на мацитентан при пациенти на диализа, по тази причина Orsumit не се препоръчва за тази популация (вж. точки 4.2 и 5.2).

Помощни вещества с известно действие

Orsumit диспергиращи се таблетки съдържат изомалт. Пациенти с рядки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат това лекарство.

Други помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

In vitro проучвания

Цитохром P450 CYP3A4 е основният ензим, участващ в метаболизма на мацитентан и образуването на активния му метаболит апроцитентан, с незначителен принос на ензимите

CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19 (вж. точка 5.2). Мацитентан и активният му метаболит нямат клинично значими инхибиторни или индукторни ефекти върху ензимите на цитохром P450.

Мацигентан и активният му метаболит не са инхибитори на чернодробните или бъбречните транспортери в клинично значими концентрации, включително на транспортните полипептиди на органичните аниони (OATP1B1 и OATP1B3). Мацигентан и активният му метаболит не са субстрати на OATP1B1 и OATP1B3, а навлизат в черния дроб чрез пасивна дифузия.

Мацигентан и активният му метаболит не са инхибитори на чернодробните или бъбречните ефлуks помпи в клинично значими концентрации, включително на протеина, свързан с мултилекарствена резистентност (P-gp, MDR-1) и транспортерите за екструзия на множество лекарства и токсини (MATE1 и MATE2-K). Мацигентан не е субстрат за P-gp/MDR-1.

В клинично значими концентрации мацигентан и активният му метаболит не взаимодействат с протеини, участващи в транспортирането на чернодробните жлъчни соли, т.е. експортната помпа за жлъчни соли (BSEP) и натрий-зависимия таурохолат котранспортер (NTCP).

In vivo проучвания

Силни индуктори на CYP3A4

Съпътстващото лечение с рифампицин 600 mg на ден, мощен индуктор на CYP3A4, намалява със 79% експозицията на мацигентан в стационарно състояние, но не повлиява експозицията на активния метаболит. Трябва да се има предвид намаляване на ефикасността на мацигентан в присъствието на мощен индуктор на CYP3A4 като рифампицин. Трябва да се избягва комбинирането на мацигентан със силни индуктори на CYP3A4 (вж. точка 4.4).

Кетоконазол

В присъствие на кетоконазол 400 mg веднъж дневно, силен инхибитор на CYP3A4, експозицията на мацигентан се увеличава приблизително 2 пъти. Очакваното повишение е приблизително 3 пъти в присъствие на кетоконазол 200 mg два пъти дневно при използване на физиологично базирано фармакокинетично (PBPK) моделиране. Трябва да се има предвид несигурността на такова моделиране. Експозицията на активния метаболит на мацигентан е намалена с 26%. Необходимо е повишено внимание, когато мацигентан се използва съпътстващо със силни инхибитори на CYP3A4 (вж. точка 4.4).

Флуконазол

При наличие на флуконазол 400 mg дневно, умерен двоен инхибитор на CYP3A4 и CYP2C9, експозицията на мацигентан може да се повиши приблизително 3,8 пъти въз основа на PBPK моделиране. Не се наблюдава обаче клинично значима промяна на експозицията на активния метаболит на мацигентан. Трябва да се има предвид несигурността на такова моделиране. Необходимо е повишено внимание при съпътстващо приложение на мацигентан с умерени двойни инхибитори на CYP3A4 и CYP2C9 (напр. флуконазол и амиодарон) (вж. точка 4.4).

Необходимо е повишено внимание и при съпътстващо приложение на мацигентан както с умерен инхибитор на CYP3A4 (напр. ципрофлоксацин, циклоспорин, дилтиазем, еритромицин, верапамил), така и с умерен инхибитор на CYP2C9 (напр. миконазол, пиперин) (вж. точка 4.4).

Варфарин

Мацигентан, когато се прилага многократно в доза от 10 mg веднъж дневно, не е показал ефект върху експозицията на S-варфарин (субстрат на CYP2C9) или R-варфарин (субстрат на CYP3A4) след единична доза от 25 mg варфарин. Фармакодинамичният ефект на варфарин върху международно нормализирано съотношение (INR) не се повлиява от мацигентан. Фармакокинетиката на мацигентан и активния му метаболит не се повлияват от варфарин.

Силденафил

В стационарно състояние експозицията на силденафил 20 mg три пъти на ден се повишава с 15% при съпътстващо приложение на мацигентан 10 mg веднъж дневно. Силденафил,

субстрат на СYP3A4, не повлиява фармакокинетиката на мацитентан, докато в експозицията на активния метаболит на мацитентан има 15% понижение. Тези промени не се считат за клинично значими. В плацебо-контролирано проучване при възрастни пациенти с БАХ са демонстрирани ефикасността и безопасността на мацитентан в комбинация със силденафил.

Циклоспорин А

Съпътстващо лечение с циклоспорин А 100 mg два пъти дневно, комбиниран инхибитор на СYP3A4 и OATP, не променя експозицията в стационарно състояние на мацитентан и активния му метаболит в клинично значима степен.

Хормонални контрацептиви

Мацицентан 10 mg веднъж дневно не влияе върху фармакокинетиката на перорален контрацептив (норетистерон 1 mg и етинилестрадиол 35 µg).

Лекарствени продукти, субстрати на протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP)

Мацицентан 10 mg веднъж дневно не повлиява фармакокинетиката на субстратите на BCRP (риоцигуат 1 mg; розувастатин 10 mg).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Употреба при жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Лечение с Orsumit трябва да бъде започвано при жени с детероден потенциал само при потвърдена липса на бременност, дадени указания за контрацепция и използване на надеждна контрацепция (вж. точки 4.3 и 4.4). Жените не трябва да забременяват 1 месец след прекратяване приема на Orsumit. Препоръчително е ежемесечното извършване на тестове за бременност по време на лечение с Orsumit, за да е възможно ранното откриване на бременност.

Бременност

Липсват данни от употребата на мацитентан при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора все още не е известен. Orsumit е противопоказан по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват надеждна контрацепция (вж. точка 4.3).

Кърмене

Не е известно дали мацитентан се екскретира в кърмата. При плъхове мацитентан и метаболитите му се екскретират в млякото по време на лактация (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за кърмачетата. Orsumit е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет при мъжете

Наблюдавано е развитие на атрофия на каналчетата на тестисите при мъжки животни след третиране с мацитентан (вж. точка 5.3). Наблюдавано е намаляване на броя на сперматозоидите при пациенти, приемащи ERA. Както другите ERA, мацитентан може да има неблагоприятен ефект върху сперматогенезата при мъже.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Мацицентан повлиява в малка степен способността за колоездене, шофиране и работа с

машини. Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Възможно е обаче да настъпят нежелани реакции (като главоболие, хипотония), които може да повлияят на способността на пациента да кара колело, шофира или да работи с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции в проучването SERAPHIN са назофарингит (14%), главоболие (13,6%) и анемия (13,2%, вж. точка 4.4).

Списък на нежеланите реакции в таблична форма

Безопасността на мацитентан е оценявана в дългосрочно плацебо-контролирано проучване на 742 възрастни и пациенти в юношеска възраст със симптоматична БАХ (проучване SERAPHIN). Средната продължителност на лечението е била 103,9 седмици в групата с прием на мацитентан 10 mg, и 85,3 седмици в групата с прием на плацебо. Нежеланите реакции, свързани с мацитентан, получени от това клинично проучване, са представени в табличен вид по-долу. Нежеланите реакции от постмаркетинговия опит също са включени.

Честотите се дефинират по следния начин: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

| Системо-органен клас | Честота | Нежелана реакция |
|--|-------------|--|
| Инфекции и инфестации | Много чести | Назофарингит |
| | Много чести | Бронхит |
| | Чести | Фарингит |
| | Чести | Грип |
| | Чести | Инфекция на пикочните пътища |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | Много чести | Анемия, понижаване на хемоглобина ⁵ |
| | Чести | Левкопения ⁶ |
| | Чести | Тромбоцитопения ⁷ |
| Нарушения на имунната система | Нечести | Реакции на свръхчувствителност (напр., ангиоедема, пруритус, обрив) ¹ |
| Нарушения на нервната система | Много чести | Главоболие |
| Съдови нарушения | Чести | Хипотония ² , зачервяване |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Чести | Назална конгестия ¹ |
| Хепатобилиарни нарушения | Чести | Повишаване на аминотрансферазите ⁴ |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | Чести | Засилено маточно кървене ⁸ |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Много чести | Оток, задържане на течности ³ |

¹ Данните са получени от сборни плацебо-контролирани проучвания.

⁸ Включва ПТ силно менструално кървене, абнормно маточно кървене, интерменструално кървене, маточен/вагинален кръвоизлив, полименорея и нередовна менструация. Честотата се основава на експозицията при жените.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

² Хипотонията се свързва с употребата на ERA, включително мацитентан. В SERAPHIN, дългосрочно двойносляпо проучване при пациенти с БАХ, за хипотония е съобщено съответно при 7,0% и 4,4% от пациентите в групите на мацитентан 10 mg и плацебо. Това съответства на 3,5 събития / 100 пациент-години на мацитентан 10 mg, в сравнение с 2,7 събития / 100 пациент-години на плацебо.

³ Оток/задържане на течности са били свързвани с употребата на ERA, включително мацитентан. В SERAPHIN, дългосрочно двойносляпо проучване при пациенти с БАХ честотата на неблагоприятните събития с оток в групите на лечение с мацитентан 10 mg и плацебо са били съответно 21,9% и 20,5%. В двойно-сляпо проучване при възрастни пациенти с идиопатична белодробна фиброза, честотата на нежелани събития с периферен оток в групите на лечение с мацитентан и плацебо е била съответно 11,8% и 6,8%. В две двойно-слепи клинични проучвания при възрастни пациенти с язви по пръстите, свързани със системна склероза, честотата на нежеланите събития с периферен оток е била в диапазона от 13,4% до 16,1% в групите на мацитентан 10 mg и от 6,2% до 4,5% в групите на плацебо.

Лабораторни отклонения

⁴ Чернодробни аминотрансферази

Честотата на повишаване на аминотрансферазите (АЛАТ/АСАТ) $> 3 \times \text{ULN}$ е 3,4% при мацитентан 10 mg и 4,5% при плацебо в SERAPHIN, двойно-сляпо проучване при възрастни пациенти с БАХ. Повишения $> 5 \times \text{ULN}$ са възникнали при 2,5% от пациентите на мацитентан 10 mg, спрямо 2% от пациентите на плацебо.

⁵ Хемоглобин

В SERAPHIN, двойно-сляпо проучване при възрастни пациенти с БАХ мацитентан 10 mg е свързан със средно понижаване на хемоглобина спрямо плацебо с 1 g/dl. Понижение на концентрацията на хемоглобина от изходно ниво до под 10 g/dl е съобщено при 8,7% от пациентите на лечение с мацитентан 10 mg и при 3,4% от тези на плацебо.

⁶ Бели кръвни клетки

В SERAPHIN, двойно-сляпо проучване при възрастни пациенти с БАХ, мацитентан 10 mg е свързан с понижаване на средния брой на левкоцитите от изходно ниво с $0,7 \times 10^9/l$, спрямо липса на промяна при пациентите с прием на плацебо.

⁷ Тромбоцити

В SERAPHIN, двойно-сляпо проучване при възрастни пациенти с БАХ, мацитентан 10 mg е свързан с понижаване на средния брой на тромбоцитите със $17 \times 10^9/l$, спрямо средно понижаване с $11 \times 10^9/l$ при пациентите с прием на плацебо.

Дългосрочна безопасност

От 742 пациенти, участвали в основното двойносляпо проучване SERAPHIN, 550 пациенти са включени в дългосрочно открито продължение (ОП) на проучването. (Кохортата в ОП включва 182 пациенти, продължаващи на мацитентан 10 mg, и 368 пациенти, които получават плацебо или мацитентан 3 mg и преминават към мацитентан 10 mg.)

Дългосрочното проследяване на тези 550 пациенти с медиана на експозицията 3,3 години и максимална експозиция 10,9 години показва профил на безопасност, който съответства на описания по-горе по време на двойносляпата фаза на SERAPHIN.

Педиатрична популация (на възраст ≥ 2 години до под 18 години)

Безопасността на мацитентан е оценена в TOMORROW, проучване фаза 3 при педиатрични пациенти с БАХ. Общо 72 пациенти на възраст от ≥ 2 години до под 18 години са рандомизирани и получават Opsumit. Средната възраст при включването е 10,5 години (диапазон от 2,1 години до 17,9 години). Медианата на продължителността на лечението в рандомизираното проучване е 168,4 седмици (диапазон 12,9 седмици до 312,4 седмици) в рамките на Opsumit.

Като цяло, профилът на безопасност при тази педиатрична популация е в съответствие с този, наблюдаван при възрастната популация. Освен нежеланите реакции, представени в таблицата по-горе, се съобщават и следните педиатрични нежелани реакции: инфекция на горните дихателни пътища (31,9%), ринит (8,3%) и гастроентерит (11,1%).

В открито проучване фаза 3 PАН3001 с мацитентан са лекувани още 5 пациенти от японски произход (на възраст ≥ 2 години до под 18 години). Медианата на възрастта по време на включването е 9 години (диапазон 2 години-13 години). Медианата на продължителност на лечение с мацитентан в проучването е 51,1 седмици (диапазон 50,1 седмици до 52,6 седмици). Като цяло, профилът на безопасност в тази популация пациенти съответства на наблюдавания в проучването TOMORROW.

Педиатрична популация (на възраст ≥ 1 месец до под 2 години)

Още 11 пациенти на възраст от ≥ 1 месец до под 2 години са включени за получаване на Opsumit без рандомизация, 9 пациенти от откритото рамо на проучването TOMORROW и 2-ма пациенти японци от проучването PАН3001. При включването възрастовият диапазон на пациентите от проучването TOMORROW е от 1,2 години до 1,9 години, а медианата на продължителността на лечението е 37,1 седмици (диапазон 7,0 до 72,9 седмици). При включването в проучването възрастта на двамата пациенти от PАН3001 е 21 месеца и 22 месеца, а продължителността на лечение е съответно 52,7 и 51,6 седмици.

Като цяло, профилът на безопасност при тази педиатрична популация съответства на този, наблюдаван при възрастната популация и педиатричната популация на възраст от ≥ 2 години до под 18 години, обаче наличните клинични данни за безопасност са много ограничени, за да се направи надеждно заключение за безопасността при педиатричната популация под 2 години.

Безопасността на мацитентан при деца на възраст под 2 години не е установена (вж. точка 4.2).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Мацицентан е прилаган като единична доза до 600 mg при здрави възрастни участници. Наблюдавани са нежеланите реакции главоболие, гадене и повръщане. В случай на предозиране трябва да се вземат стандартни поддържащи мерки, според необходимостта.

Поради високата степен на свързване с протеините на мацитентан, диализата най-вероятно не би била ефективна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихипертензивни средства, антихипертензивни средства за белодробна артериална хипертония. АТС код: C02KX04.

Механизъм на действие

Ендотелин (ЕТ)-1 и неговите рецептори (ЕТ_А и ЕТ_В) медираат редица ефекти като вазоконстрикция, фиброза, пролиферация, хипертрофия и възпаление. При заболявания като БАХ локалната ЕТ система е с възходяща регулация и участва в хипертрофията на съдовете и в органното увреждане.

Мацитентан е перорално активен мощен антагонист на ендотелиновите рецептори, активен както спрямо ЕТ_А рецепторите, така и спрямо ЕТ_В рецепторите и приблизително 100 пъти по-селективен за ЕТ_А, в сравнение с ЕТ_В *in vitro*. Мацитентан показва висок афинитет и продължително заемане на ЕТ рецепторите в човешките белодробни артериални гладкомускулни клетки. Това предотвратява ендотелин-медирана активация на системите на вторични месинджъри, което води до вазоконстрикция и пролиферация на гладкомускулните клетки.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасност при пациенти с белодробна артериална хипертония

Многоцентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, паралелно-групово, насочвано от събития, проучване фаза 3 за изходите от лечението (AC-055-302/SERAPHIN) е проведено със 742 пациенти със симптоматична БАХ, които са рандомизирани в три групи на лечение (плацебо [N = 250], 3 mg [N = 250] или 10 mg [N = 242] мацитентан веднъж дневно), за оценяване на дългосрочния ефект върху заболяемостта или смъртността.

На изходно ниво по-голямата част от включените пациенти (64%) са лекувани с установена доза на специфична терапия за БАХ, перорални фосфодиестеразни инхибитори (61%) и/или инхалаторни/перорални простаноиди (6%).

Първичната крайна точка е времето до първо възникване на събитие на заболяемост или смъртност до края на двойно-сляпото лечение, дефинирано като смърт, атриална септостомия, белодробна трансплантация, започване на интравенозно (i.v.) или подкожно (s.c.) приложение на простаноиди, или друго влошаване на БАХ. Друго влошаване на БАХ се дефинира като наличие и на трите компонента по-долу: трайно намаляване на разстоянието, изминато за 6 минути ходене (6MWD) с най-малко 15% от изходното ниво; влошаване на симптомите на БАХ (влошаване на ФК по СЗО или десностранна сърдечна недостатъчност); и нужда от ново лечение за БАХ. Всички събития са потвърдени от независима комисия за оценка, заслепена за разпределението по групи на лечение.

Всички пациенти са проследявани до края на проучването (end of study, EOS) за жизнен статус. EOS е бил деклариран при достигане на предварително определения брой събития за първичната крайна точка. В периода между края на лечението (end of treatment, EOT) и EOS пациентите са могли да получават „открито” мацитентан 10 mg или алтернативна терапия за БАХ. Общата медиана на продължителността на двойно-сляпото лечение е била 115 седмици (до максимум 188 седмици на мацитентан).

Средната възраст на всички пациенти е била 46 години (възрастов диапазон от 12 до 85 години, включително 20 пациенти под 18, 706 пациенти между 18 и 74 години и 16 пациенти на възраст 75 и повече години), като повечето пациенти са от европейската раса (55%) и от женски пол (77%). Приблизително 52%, 46% и 2% от пациентите са съответно във ФК II, III и IV по СЗО.

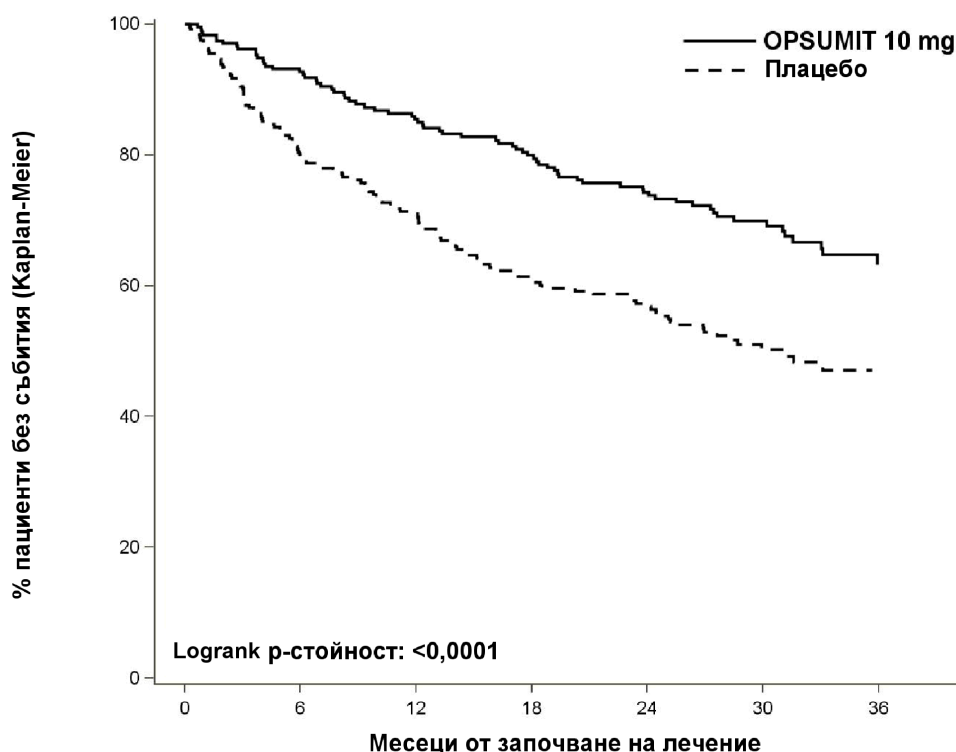
Най-честата етиология в популацията на проучването са идиопатична или наследствена БАХ (57%), следвани от БАХ вследствие на болести на съединителната тъкан (31%), БАХ свързана с коригирано неусложнено вродено сърдечно заболяване (8%), и БАХ свързана с друга етиология (лекарствени продукти и токсини [3%] и HIV [1%]).

Крайни точки за изходи от лечението

Лечението с мацитентан 10 mg е довело до 45% намаление на риска (коефициент на риск [HR] 0,55; 97,5% ДИ: 0,39 до 0,76; logrank $p < 0,0001$) за съставната крайна точка заболяемост-смъртност до ЕОТ, в сравнение с плацебо [Фигура 1 и Таблица 2]. Ефектът от лечението се установява рано и се поддържа.

Ефикасността на мацитентан 10 mg за първичната крайна точка е подобна за подгрупите по възраст, пол, етнически произход, географски регион, етиология, монотерапия или в комбинация с друга терапия за БАХ и ФК по СЗО (I/II и III/IV).

Фигура 1 Изчисления по метода на Kaplan-Meier за първото събитие на заболяемост-смъртност в SERAPHIN



| Брой в риск | | | | | | | |
|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| OPSUMIT 10 mg | 242 | 208 | 187 | 171 | 155 | 91 | 41 |
| Плацебо | 250 | 188 | 160 | 135 | 122 | 64 | 23 |

Таблица 2: Обобщение на събитията по отношение на изхода

| Крайни точки и статистика | Пациенти със събития | | Сравнение на лечението: Мацитентан 10 mg спрямо плацебо | | | |
|--|----------------------|----------------------------|---|---|----------------------------|---------------------|
| | Плацебо (N = 250) | Мацицентан 10 mg (N = 242) | Понижение на абсолютния риск | Понижение на относителния риск (97,5% ДИ) | HR ^a (97,5% ДИ) | Longrank p-стойност |
| Събитие на заболяемост-смъртност ^b | 53% | 37% | 16% | 45% (24%; 61%) | 0,55 (0,39; 0,76) | < 0,0001 |
| Смърт ^b (%) | 19 (7,6%) | 14 (5,8%) | 2% | 36% (-42%; 71%) | 0,64 (0,29; 1,42) | 0,20 |
| Влошаване на БАХ (%) | 93 (37,2%) | 59 (24,4%) | 13% | 49% (27%, 65%) | 0,51 (0,35; 0,73) | < 0,0001 |
| Започване на i.v./s.c. приложение на простаноиди (%) | 6 (2,4%) | 1 (0,4%) | 2% | | | |

^aбазиран на модел на Cox за пропорционалност на риска

^b% пациенти със събитие след 36 месеца = $100 \times (1 - \text{изчисление по КМ})$

^bсмърт по всякаква причина до ЕОТ независимо от предшестващо влошаване

Броят на смъртните случаи по всякаква причина до EOS при прием на мацитентан 10 mg е 35 спрямо 44 при прием на плацебо (HR 0,77; 97,5% ДИ: 0,46 до 1,28).

Рискът от смърт или хоспитализация във връзка с БАХ до ЕОТ е намален с 50% (HR 0,50; 97,5% ДИ: 0,34 до 0,75; logrank $p < 0,0001$) при пациенти, получаващи мацитентан 10 mg (50 събития), в сравнение с плацебо (84 събития). След 36 месеца 44,6% от пациентите на плацебо и 29,4% от пациентите на мацитентан 10 mg (Абсолютно понижение на риска = 15,2%) са били хоспитализирани по повод БАХ или са починали по причина, свързана с БАХ.

Крайни точки по отношение на симптоматиката

Като вторична крайна точка е оценяван капацитетът за физическо натоварване. Лечението с мацитентан 10 mg към Месец 6 води до плацебо-коригирано средно увеличение на 6MWD от 22 метра (97,5% ДИ: 3 до 41; $p = 0,0078$). Оценката на 6MWD по функционален клас е показала плацебо-коригирано средно увеличение от изходно ниво до Месец 6 при пациентите с ФК III/IV от 37 метра (97,5% ДИ: 5 до 69) и с ФК I/II от 12 метра (97,5% ДИ: -8 до 33). Постигнатото увеличение на 6MWD с мацитентан е поддържано за цялата продължителност на проучването.

Лечението с мацитентан 10 mg към Месец 6 е довело до със 74% по-висок шанс за подобрене на ФК по СЗО спрямо плацебо (коefficient на риск 1,74; 97,5% ДИ: 1,10 до 2,74; $p = 0,0063$).

Мацицентан 10 mg е подобрил качеството на живот, оценено по въпросника SF-36.

Крайни точки по отношение на хемодинамиката

Хемодинамичните показатели са оценявани в подгрупа пациенти (плацебо [N = 67], мацитентан 10 mg [N = 57]) след 6 месеца лечение. Пациентите на лечение с мацитентан 10 mg са постигнали медиана на намаление на белодробното съдово съпротивление с 36,5%

(97,5% ДИ: 21,7 до 49,2%) и повишение на сърдечния индекс 0,58 l/min/m² (97,5% ДИ: 0,28 до 0,93 l/min/m²) в сравнение с плацебо.

Дългосрочни данни при БАХ

При дългосрочното проследяване на 242 пациенти, лекувани с мацитентан 10 mg в двойно-сляпата фаза (ДС) на проучването SERAPHIN, 182 от които продължават с мацитентан в откритото продължение (ОП) на проучването (SERAPHIN ОП) (коhorta ДС/ОП), оценките по Kaplan-Meier на преживяемостта след 1, 2, 5, 7 и 9 години са съответно 95%, 89%, 73%, 63% и 53%. Медианата на времето на проследяване е 5,9 години.

Педиатрична популация

Предвид сходството на заболяването при децата и възрастните, ефикасността при педиатричната популация се основава главно на екстраполация, въз основа на експозиция, съответстваща на диапазона на ефикасните дози за възрастни, както и на подкрепящите данни за ефикасност и безопасност от проучването TOMORROW фаза 3, описано по-долу.

Проведено е многоцентрово, открито, рандомизирано проучване фаза 3 с открит период на продължение с едно рамо (TOMORROW) за оценка на фармакокинетиката, ефикасността и безопасността на мацитентан при педиатрични пациенти със симптоматична БАХ.

Първичната крайна точка е охарактеризирането на фармакокинетиката (вж. точка 5.2).

Основната вторична комбинирана крайна точка е времето до първата потвърдена от Комисията по клинични събития (Clinical Events Committee, СЕС) прогресия на заболяването, настъпила между рандомизацията и посещението в края на основния период (end of the core period, ЕОСР), определена като смърт (по всякаква причина), или атриална септостомия или анастомоза на Potts, регистрация в списъка за белодробна трансплантация, хоспитализация поради влошаване на БАХ или клинично влошаване на БАХ. Клиничното влошаване на БАХ се дефинира като необходимост от или започване на нова специфична за БАХ терапия, интравенозни диуретици или непрекъсната употреба на кислород И най-малко 1 от следните: влошаване на ФК по СЗО, нова поява на синкоп или влошаване на състоянието, нова поява или влошаване на поне 2 симптома на БАХ или нова поява или влошаване на признаци на десностранна сърдечна недостатъчност, които не реагират на перорални диуретици.

Другите вторични крайни точки включват времето до първата потвърдена от СЕС хоспитализация поради БАХ, времето до потвърдената от СЕС смърт поради БАХ и двете в периода между рандомизацията и КОП, времето до смърт по всякаква причина между рандомизацията и КОП, промяната на ФК по СЗО и данните за N-терминалния прохормон на мозъчния натриуретичен пептид (NT proBNP).

Педиатрична популация (на възраст ≥ 2 години до под 18 години)

Общо 148 пациенти на възраст от ≥ 2 години до < 18 години са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават или мацитентан, или стандартни грижи (SoC). SoC включват неспецифично за БАХ лечение и/или до 2 лекарства, специфични за БАХ (включително друг ERA), и с изключение на мацитентан и интравенозни/подкожни простаноиди. Средната възраст е 9,8 години (диапазон от 2,1 години до 17,9 години), като 35 (23,6%) са на възраст от ≥ 2 до < 6 години, 61 (41,2%) са на възраст от ≥ 6 до < 12 години и 52 (35,1%) са на възраст от ≥ 12 до < 18 години. По-голямата част от пациентите са от европейската раса (51,4%) и са от женски пол (59,5%). Пациентите са с ФК I по СЗО (25,0%), ФК II (56,1%) или ФК III (18,9%).

Идиопатичната БАХ е най-честата етиология при изследваната популация (48,0%), следвана от БАХ, постоперативно свързана с вродено сърдечно заболяване (28,4%), БАХ със съпътстващо вродено сърдечно заболяване (17,6%), наследствена БАХ (4,1%) и БАХ, свързана със заболяване на съединителната тъкан (2,0%). Съпътстващите вродени сърдечни заболявания

включват само обикновено малки случайни дефекти като претрикуспидални, посттрикуспидални шънтове, дефект на предсърдната преграда, дефект на камерната преграда, отворен дуктус артериозус, като нито един от тях не се счита за причина за степента на БАХ.

Средната продължителност на лечението в рандомизираното проучване е 183,4 седмици в рамото на мацитентан и 130,6 седмици в рамото на SoC.

По-малко събития по отношение на основната вторична крайна точка - потвърдена от СЕС прогресия на заболяването - са наблюдавани в рамото на мацитентан (21 събития/73 пациенти, 29%) в сравнение с рамото на SoC (24 събития/75 пациенти, 32%), като абсолютното намаление на риска е 3%. Коефициентът на риск е 0,828 (95% ДИ 0,460; 1,492; двустранна стратифицирана р стойност = 0,567). Числената тенденция към полза се дължи главно на клиничното влошаване на БАХ.

Други вторични анализи за ефикасност

И в двете групи се наблюдават еднакъв брой събития на първа потвърдена хоспитализация по повод на БАХ (мацитентан 11 спрямо SoC 11; коригиран HR=0,912, 95% ДИ= [0,393; 2,118]). По отношение на времето до потвърдената от СЕС смърт, дължаща се на БАХ, и смъртта по всякаква причина в рамото на мацитентан са наблюдавани общо 7 смъртни случая (6 от които се дължат на БАХ според СЕС) в сравнение с 6 смъртни случая (4 от които се дължат на БАХ според СЕС) в рамото на SoC.

В рамото на мацитентан е отчетен числено по-висок процент пациенти с ФК I или II по СЗО на Седмица 12 в сравнение с рамото на SoC (88,7% в рамото на мацитентан спрямо 81,7% в рамото на SoC) и на Седмица 24 (90,0% в рамото на мацитентан спрямо 82,5% в рамото на SoC).

Има тенденция лечението с мацитентан да намалява процента на NT-proBNP (pmol/l) от изходно ниво на Седмица 12 в сравнение с рамото на SoC (средногеометрично съотношение: 0,72; 95% ДИ: 0,49 до 1,05), но резултатите не са статистически значими (двустранна р стойност 0,086). Тази незначима тенденция е по-слабо изразена на Седмица 24 (средногеометрично съотношение: 0,97; 95% ДИ: 0,66 до 1,43; двустранна р стойност 0,884).

В проучване РАН3001 с мацитентан са лекувани още 5 пациенти от японски произход (на възраст ≥ 2 години до под 18 години). РАН3001 е многоцентрово, открито проучване с едно рамо фаза 3 при педиатрични участници от японски произход (на възраст между ≥ 3 месеца и < 15 години) с БАХ, проведено за оценка на фармакокинетиката и ефикасността на мацитентан. Медианата на възрастта по време на включването е 9 години (диапазон 2 години-13 години). Медианата на промяна на NT-proBNP в сравнение с изходното ниво е 1,81 (диапазон 0,53-3,47) на седмица 12 и 1,26 (диапазон 0,52-1,90) на седмица 24. Медианата на намаление на индекса на белодробна съдова резистентност (PVRI, pulmonary vascular resistance index) в сравнение с изходното ниво на седмица 24 е 0,21 WU m² (Wood единици на квадратен метър) (диапазон на намалението от 5 до повишение с 2,84).

Резултатите за ефикасност при пациенти на възраст от ≥ 2 години до под 18 години са сходни с тези при възрастните пациенти.

Педиатрична популация (на възраст ≥ 1 месец до под 2 години)

Още 11 пациенти на възраст от ≥ 1 месец до под 2 години са включени допълнително за получаване на мацитентан без рандомизация, 9 пациенти от откритото рамо на проучването TOMORROW и 2 пациенти японци от проучването РАН3001.

На изходно ниво 6 пациенти от проучването TOMORROW са на терапия с PDE5i. Възрастовият диапазон на пациентите при включването варира от 1,2 години до 1,9 години. Пациентите са с ФК II (4) или ФК I (5) по СЗО. Най-честата етиология е БАХ, свързана с вродени сърдечни

заболявания (5 пациенти), следвана от идиопатична БАХ (4 пациенти). Първоначално прилаганата дневна доза е 2,5 mg мацитентан до навършване на 2-годишна възраст на пациентите. След средно проследяване от 37,3 седмици при нито един от пациентите не е настъпило потвърдено от СЕС събитие на прогресия на заболяването, потвърдена от СЕС хоспитализация поради БАХ, потвърдена от СЕС смърт поради БАХ или смърт по всякаква причина. NT-proBNP е намален с 42,9% (N=6) на Седмица 12, с 53,2% (N=5) на Седмица 24 и с 26,1% (N=6) на Седмица 36.

На изходно ниво 1 пациент японец от проучването РАН3001 е на терапия с PDE5i. И двамата пациенти японци са от мъжки пол, а възрастта им при включването в проучването е 21 месеца и 22 месеца. Водещата етиология при двамата пациенти е постоперативна БАХ. Първоначално прилаганата дневна доза е 2,5 mg мацитентан до навършване на 2-годишна възраст на пациентите. На Седмица 24 се наблюдава намаляване на изходните нива на NT proBNP на 3,894 pmol/l и 16,402 pmol/l. Намалението на PVRI от изходното ниво на седмица 24 е 2,64 WU m² при 1-я пациент. При втория пациент намалението на PVRI от изходното ниво е установено на седмица 39 и е 5,39 WU m². Дватама пациенти остават стабилни в Panama ФКФ до седмица 52, като поддържат класификацията на изходно ниво съответно ФК II и ФК I.

В тази възрастова група не се установява съответствие на експозицията с тази при възрастните пациенти (вж. точки 4.2 и 5.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на мацитентан и активния му метаболит са документирани основно при здрави възрастни доброволци. Експозицията на мацитентан при възрастни пациенти с БАХ е приблизително 1,2 пъти по-голяма, отколкото при здрави лица. Експозицията на активния метаболит при пациенти, който е приблизително 5 пъти по-малко мощен от мацитентан, е приблизително 1,3 пъти по-голяма, отколкото при здрави лица. Фармакокинетиката на мацитентан при пациенти с БАХ не се повлиява от тежестта на заболяването.

След многократно приложение фармакокинетиката на мацитентан е пропорционална на дозата до 30 mg, включително.

Абсорбция

Максимални плазмени концентрации на мацитентан се постигат около 8-9 часа след приложение на филмираните и диспергиращите се таблетки. След това плазмените концентрации на мацитентан и активния му метаболит постепенно намаляват, съответно с елиминационен полуживот от приблизително 16 часа и 48 часа.

При здрави възрастни лица експозицията на мацитентан и активния му метаболит не се променя в присъствие на храна и следователно мацитентан може да се приема със или без храна.

Разпределение

Мацицентан и активният му метаболит апроцитентан се свързват в голяма степен с плазмените протеини (> 99%), главно с албумин, и в по-малка степен с алфа1-киселия гликопротеин. Мацицентан и активният му метаболит апроцитентан имат добро разпределение в тъканите, както се вижда от обема на разпределение (V_{ss}/F), който е приблизително 50 l и 40 l съответно за мацитентан и апроцитентан.

Биотрансформация

Мацитентан има четири основни метаболитни пътища. Оксидативното депропилиране на сулфамида води до получаване на фармакологично активен метаболит апроцитентан. Реакцията зависи от системата на цитохром P450, основно CYP3A4 (приблизително 99%) с малък принос от CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19. Активният метаболит циркулира в човешката плазма и може да допринесе за фармакологичния ефект. Други метаболитни пътища водят до получаване на продукти без фармакологична активност. За тези пътища CYP2C9 играе съществена роля с незначителен принос на CYP2C8, CYP2C19 и CYP3A4.

Елиминиране

Мацитентан се екскретира само след екстензивен метаболизъм. Основният път на екскреция е чрез урината, отговарящ за около 50% от дозата.

Сравнение между лекарствените форми филмирани и диспегриращи се таблетки

Установена е биоеквивалентност на 10 mg мацитентан между филмираната таблетка и 4 x 2,5 mg диспегриращи се таблетки в проучване при 28 здрави участници.

Специални популации

Няма клинично значим ефект на пола или етническия произход върху фармакокинетиката на мацитентан и активния му метаболит.

Бъбречно увреждане

Експозицията на мацитентан и активния му метаболит се увеличава съответно 1,3 и 1,6 пъти при възрастни пациенти с тежко бъбречно увреждане. Това увеличение не се приема за клинично значимо (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане

Експозицията на мацитентан се намалява съответно с 21%, 34% и 6%, а на активния метаболит – с 20%, 25% и 25% при възрастни участници с лека, умерена или тежка степен на чернодробно увреждане. Това намаление не се приема за клинично значимо (вж. точки 4.2 и 4.4).

Педиатрична популация (на възраст ≥ 1 месец до под 18 години)

Фармакокинетиката на мацитентан и неговия активен метаболит апроцитентан е охарактеризирана при 52 педиатрични пациенти на възраст ≥ 2 години и при 11 пациенти на възраст от ≥ 1 месец до под 2 години. Те включват 5 и 2 пациенти от японски произход в съответните възрастови категории от проучване РАН3001.

Схемите на прилагане на мацитентан, базирани на теглото, водят до наблюдавани/симулирани експозиции при педиатричните пациенти на възраст от 2 години до под 18 години, които са сравними с експозициите, наблюдавани при възрастните пациенти с БАХ и здрави участници, които са получавали 10 mg веднъж дневно.

Експозиции на мацитентан, сравними с тези на възрастните пациенти с БАХ, получаващи 10 mg веднъж дневно, не се постигат във възрастовата група от ≥ 1 месец до под 2 години (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

При кучета мацитентан намалява кръвното налягане при експозиции, подобни на терапевтичните експозиции при хора. Задебеляване на интимата на коронарните артерии

е наблюдавано при експозиция, 17 пъти по-висока от тази при хора, след 4 до 39 седмици третиране. Поради видовоспецифичната чувствителност и границата за безопасност е прието, че тази находка няма значение за хора.

Наблюдавани са повишено тегло на черния дроб и хепатоцелуларна хипертрофия при мишки, плъхове и кучета след третиране с мацитентан. Тези промени са били в голяма степен обратими и се считат за адаптация на черния дроб към повишените метаболитни изисквания, която не е неблагоприятна.

Мацитентан индуцира минимална до лека хиперплазия на лигавиците и възпалителна инфилтрация в субмукозата на носната кухина при всички дози в проучването за канцерогенност при мишки. В 3-месечното проучване за токсичност при мишки или в проучванията при плъхове и кучета не са забелязани находки по отношение на носната кухина.

Мацитентан не е генотоксичен при стандартен набор от *in vitro* и *in vivo* тестове. Мацитентан не е фототоксичен *in vivo* след единична доза при експозиции до 24-пъти по-високи от експозицията при хора.

Проучвания за канцерогенност с продължителност 2 години не са показали канцерогенен потенциал при експозиции 18 пъти и 116 пъти по-високи от експозицията при хора, съответно при плъхове и мишки.

Дилатация на каналчетата на тестисите е наблюдавана в проучвания за хронична токсичност при мъжки плъхове и кучета с граници на безопасност съответно 11,6 и 5,8. Дилатацията на каналчетата на тестисите е напълно обратима. След 2 години третиране при плъхове е наблюдавана атрофия на каналчетата на тестисите при експозиция 4 пъти по-голяма от експозицията при хора. Хипосперматогенеза е наблюдавана в доживотното проучване за канцерогенност при плъхове и в проучванията за токсичност при многократно прилагане при кучета в експозиции, осигуряващи граници на безопасност 9,7 при плъхове и 23 при кучета. Границите за безопасност за фертилитета са били 18 за мъжки и 44 за женски плъхове. При мишки след до 2-годишно третиране не са открити находки от страна на тестисите.

Мацитентан е тератогенен при зайци и плъхове във всички тествани дози. И при двата вида животни е имало сърдечносъдови аномалии и такива на срастването на мандибуларната дъга.

Прилагането на мацитентан при женски плъхове в късните етапи на бременността и през периода на лактация при експозиции на майката, 5 пъти по-високи от експозицията при хора, е довело до намалена преживяемост на малките и нарушение на репродуктивните способности на потомството, което е имало експозиция на мацитентан по време на късния интраутеринен живот и чрез млякото в периода на лактация.

Лечението на ювенилни плъхове от постнатален Ден 4 до Ден 114 са причинили понижено наддаване на телесно тегло, водещо до вторични ефекти върху развитието (леко забавяне на десцензуса на тестисите, обратимо намаление на дължината на дългите кости, удължен еструс). При експозиции 7 пъти по-високи от експозицията при хора са наблюдавани леко повишена пре- и пост-имплантационна загуба на плода, намален среден брой малки и намалено тегло на тестисите и епидидима. При експозиции 3,8 пъти по-високи от експозицията при хора са отбелязани тестикуларна тубулна атрофия и минимални ефекти върху репродуктивните показатели и морфологията на сперматозоидите.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)
Изомалт (E953)

Кроскармелоза натрий (E468)
Магнезиев стеарат (E470b)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

30 x 1 диспергиращи се таблетки в Al/Al перфорирани блистери с единични дози, състоящи се от алуминиево студено формовано фолио с вграден сушител, запечатано с алуминиево фолио, през които се избутват таблетките.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Пероралната суспензия трябва да се приготви, като се добавят диспергиращата(ите) се таблетка(и) към малко течност със стайна температура върху лъжица или в малка чаша, за да се получи течност лекарство. Когато таблетката е напълно диспергирана, дайте получената течност на пациента (вж. точка 4.2).

Ръцете трябва да се измиват и подсушават щателно преди и след приготвянето на лекарството.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/893/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 декември 2013 г.

Дата на последно подновяване: 23 август 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен за освобождаване на партидите

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където Opsumit е пуснат на пазара, всички пациенти, които се очаква да използват Opsumit, ще получават следния обучителен материал:

- Карта на пациента.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ за БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Opsumit 10 mg филмирани таблетки
мацитентан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg мацитентан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза и соев лецитин (E322). За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

15 филмирани таблетки

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Opsumit 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ за БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Opsumit 2,5 mg диспергиращи се таблетки
мацитентан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка диспергираща се таблетка съдържа 2,5 mg мацитентан.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също изомалт. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Диспергираща се таблетка

30 x 1 диспергиращи се таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/893/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Opsumit 2,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ
ЛЕНТИТЕ**

БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Opsumit 10 mg таблетки
мацитентан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag Int

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Lot

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ
ЛЕНТИТЕ**

БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Opsumit 2,5 mg диспергиращи се таблетки
мацитентан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag Int

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Lot

5. ДРУГО

Карта на пациента

Стр. 1

Карта на пациента

Тази карта съдържа важна информация за безопасност, която трябва да Ви е известна, когато се лекувате с Opsumit. Носете тази карта със себе си винаги и я показвайте на всеки лекар, ангажиран в лечението Ви.

Opsumit®
мацитентан

BG

Стр. 2

Важно е незабавно да съобщите на лекаря, който Ви предписва лечението, при настъпване на бременност или на някаква нежелана реакция, която може да възникне по време на лечение с Opsumit.

Център за лечение: _____

Име на предписващ лекар: _____

Телефонен номер на предписващ лекар: _____

Стр. 3

Бременност

Opsumit може да наруши развитието на плода. По тази причина не трябва да приемате Opsumit, ако сте бременна, и не трябва да забременявате, докато приемате Opsumit. Освен това, ако страдате от белодробна артериална хипертония, бременността може тежко да влоши симптомите на заболяването Ви.

Контрацепция

Трябва да използвате надежден метод за контрол на раждаемостта (контрацепция), докато приемате Opsumit. Обсъдете всички въпроси, които може да имате, с Вашия лекар.

Стр. 4

Трябва да направите тест за бременност преди започване на Opsumit и всеки месец по време на лечение, дори ако смятате, че не сте бременна.

Подобно на другите лекарства от този клас, Opsumit може да засегне черния дроб. Вашият лекар ще направи изследване на кръвта преди да започнете лечение с Opsumit и по време на лечението, за да провери дали черният Ви дроб функционира добре.

Стр. 5

Признаците, че черният Ви дроб може да не функционира добре, включват:

- гадене
- повръщане
- треска (висока температура)
- болка в стомаха (корема)
- жълтеница (пожълтяване на кожата или бялата част на очите)
- тъмно оцветена урина
- сърбеж по кожата
- летаргия или умора (необичайна уморяемост или изтощение)
- грипоподобен синдром (болка в ставите и мускулите с втрисане)

Стр. 6

Ако забележите някой от тези признаци, трябва да кажете веднага на Вашия лекар. Ако имате някакви въпроси относно лечението, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Opsumit 10 mg филмирани таблетки мацитентан (macitentan)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Opsumit и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Opsumit
3. Как да приемате Opsumit
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Opsumit
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Opsumit и за какво се използва

Opsumit съдържа активното вещество мацитентан, което принадлежи към класа лекарства, наречени “антагонисти на ендотелиновите рецептори”.

Opsumit се използва за дългосрочно лечение на белодробна артериална хипертония (БАХ):

- при възрастни с функционален клас (ФК) II до III по СЗО
- при деца под 18 години с тегло най-малко 40 kg с функционален клас (ФК) II до III по СЗО

Той може да се използва самостоятелно или с други лекарства за БАХ. БАХ представлява високо кръвно налягане в кръвоносните съдове, които пренасят кръв от сърцето към белите дробове (белодробните артерии). При хора с БАХ тези артерии стават по-тесни, така че сърцето трябва да работи по-усърдно, за да изпомпи кръвта през тях. Това кара хората да се чувстват уморени, замаяни и да усещат недостиг на въздух.

Opsumit разширява белодробните артерии като така улеснява сърцето в изпомпването на кръвта през тях. Това понижава кръвното налягане, облекчава симптомите и подобрява хода на заболяването.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Opsumit

Не приемайте Opsumit

- ако сте алергични към мацитентан, соя или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте бременна, планирате да забременеете или бихте могла да забременеете, защото не използвате надежден метод за контрол на раждаемостта (контрацепция). Вижте точка „Бременност и кърмене.“
- ако кърмите. Вижте точка „Бременност и кърмене.“

- ако имате чернодробно заболяване или ако имате много високи нива на чернодробни ензими в кръвта. Говорете с Вашия лекар, който ще реши дали това лекарство е подходящо за Вас.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас, моля, уведомете Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Opsumit.

Ще трябва да Ви се правят кръвни изследвания, определени от Вашия лекар:

Вашият лекар ще направи изследване на кръвта преди да започнете лечение с Opsumit и по време на лечението, за да провери:

- дали имате анемия (намален брой червени кръвни клетки)
- дали черният Ви дроб функционира добре

Ако имате анемия (намален брой червени кръвни клетки), може да имате следните признаци:

- виене на свят
- умора/неразположение/слабост
- ускорен сърдечен ритъм, сърцебиене
- бледност

Ако забележите някой от тези признаци, **трябва да кажете на Вашия лекар.**

Признаците, че черният Ви дроб може да не функционира добре, включват:

- гадене
- повръщане
- треска
- болка в стомаха (корема)
- пожълтяване на кожата или бялата част на очите (жълтеница)
- тъмно оцветена урина
- сърбеж по кожата
- необичайна уморяемост или изтощение (летаргия или умора)
- грипоподобен синдром (болка в ставите и мускулите с втрисане)

Ако забележите някой от тези признаци, **трябва да кажете веднага на Вашия лекар.**

Ако имате проблеми с бъбреците, говорете с Вашия лекар, преди да използвате Opsumit. Мацитентан може да доведе до по-голямо понижение на кръвното налягане и понижение на хемоглобина при пациенти с проблеми с бъбреците.

При пациенти с белодробна венооклузивна болест (запушване на белодробните вени), употребата на лекарства за лечение на БАХ, включително Opsumit, може да доведе до белодробен оток. Ако имате признаци на белодробен оток при употребата на Opsumit, като внезапно, значително увеличаване на задуха и понижен кислород в кръвта, **трябва да кажете веднага на Вашия лекар.** Вашият лекар може да направи допълнителни изследвания и ще определи каква схема на лечение е най-подходяща за Вас.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца на възраст под 2 години, тъй като ефикасността и безопасността не са установени.

Други лекарства и Opsumit

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Opsumit може да окаже влияние на други лекарства.

Ако приемате Opsumit заедно с други лекарства, включително изброените по-долу, ефектите на Opsumit или на другите лекарства могат да се променят. Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:

- рифампицин, кларитромицин, телитромицин, ципрофлоксацин, еритромицин (антибиотици, използвани за лечение на инфекции),
- фенитоин (лекарство за лечение на гърчове),
- карбамазепин (използва се за лечение на депресия и епилепсия),
- жълт кантарион (билков препарат, използван за лечение на депресия),
- ритонавир, саквинавир (използват се за лечение на ХИВ инфекция),
- нефазодон (използва се за лечение на депресия),
- кетоконазол (с изключение на шампоан), флуконазол, итраконазол, миконазол, вориконазол (лекарства, използвани при гъбични инфекции)
- амиодарон (за контролиране на сърдечния ритъм)
- циклоспорин (използван за предотвратяване на отхвърляне на орган след трансплантация)
- дилтиазем, верапамил (за лечение на високо кръвно налягане или определени проблеми със сърцето)

Opsumit с храна

Ако приемате пиперин като хранителна добавка, това може да промени отговорът на организма към някои лекарствени продукти, включително Opsumit. Моля, в такъв случай говорете с Вашия лекар или с фармацевт.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Opsumit може да увреди неродените бебета, заченати преди, по време на или скоро след лечението.

- Ако е възможно да забременеете, използвайте надежден метод за предпазване от забременяване (контрацепция), докато приемате Opsumit. Говорете с Вашия лекар за това.
- Не приемайте Opsumit, ако сте бременна или планирате да забременеете.
- Ако забременеете или може да сте забременяла, докато приемате Opsumit, или скоро след като сте спрели приема на Opsumit (до 1 месец), незабавно посетете Вашия лекар.

Ако сте жена, която може да забременее, Вашият лекар ще Ви помоли да направите тест за бременност преди да започнете да приемате Opsumit и да правите редовно такъв (веднъж месечно), докато приемате Opsumit.

Не е известно дали Opsumit преминава в кърмата. Не трябва да кърмите, докато приемате Opsumit. Говорете с Вашия лекар за това.

Фертилитет

Ако сте мъж и приемате Opsumit, възможно е това лекарство да намали броя на сперматозоидите Ви. Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси или притеснения относно това.

Шофиране и работа с машини

Opsumit може да причини нежелани реакции като главоболие и ниско кръвно налягане (посочени в точка 4), а и симптомите на Вашето заболяване също могат да Ви пречат да шофирате или работите с машини.

Opsumit съдържа лактоза, лецитин от соя и натрий

Opsumit съдържа захар, наречена лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някакви захари, свържете се с Вашия лекар, преди да приемате това лекарство.

Съдържа лецитин, получен от соя. Ако сте алергични към соя, не използвайте това лекарство (вижте точка 2 “Не приемайте Opsumit”).

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Opsumit

Opsumit трябва да се предписва само от лекар с опит в лечението на белодробна артериална хипертония.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Възрастни и деца под 18 години с тегло най-малко 40 kg

Препоръчителната доза на Opsumit е една таблетка от 10 mg веднъж дневно. Гълтайте таблетката цяла, с чаша вода. Не дъвчете и не чупете таблетката. Може да приемате Opsumit със или без храна. Най-добре е да приемате таблетката по едно и също време всеки ден.

При деца с тегло под 40 kg Opsumit се предлага под формата на 2,5 mg диспергиращи се таблетки. Вашият лекар ще Ви посъветва относно дозата.

Ако сте приели повече от необходимата доза Opsumit

Ако сте приели повече таблетки, отколкото Ви е било казано, може да имате главоболие, гадене или повръщане. Посъветвайте се с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Opsumit

Ако сте пропуснали да приемете Opsumit, вземете една доза веднага, щом си спомните, а след това продължете да приемате таблетките в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Opsumit

Opsumit е лечение, което ще трябва да продължите да приемате, за да контролирате Вашата БАХ. Не спирайте да приемате Opsumit, освен ако не сте съгласували това с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нечести сериозни нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Алергични реакции (подуване около очите, лицето, устните, езика или гърлото, сърбеж и/или обрив)

Ако забележите някой от тези признаци, трябва да кажете незабавно на Вашия лекар.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Анемия (нисък брой червени кръвни клетки) или намален хемоглобин

- Главоболие
- Бронхит (възпаление на дихателните пътища)
- Назофарингит (възпаление на гърлото и носните пътища)
- Оток (подуване), особено на глезените и стъпалата

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Фарингит (възпаление на гърлото)
- Грип
- Инфекции на пикочните пътища (инфекция на пикочния мехур)
- Хипотония (ниско кръвно налягане)
- Назална конгестия (запушен нос)
- Повишени показатели при чернодробни изследвания
- Левкопения (намален брой бели кръвни клетки)
- Тромбоцитопения (намален брой на тромбоцитите)
- Зачервяване на кожата
- Засилено маточно кръвене

Нежелани реакции при деца и юноши

Изброените по-горе нежелани реакции може да се наблюдават и при деца. Допълнителните нежелани реакции, които много често се наблюдават при деца, включват инфекция на горните дихателни пътища (инфекция на носа, синусите или гърлото) и гастроентерит (възпаление на стомаха и червата). Ринит (сърбеж, хрема или запушен нос) се наблюдават често при деца.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Opsumit

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Opsumit след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след "Годен до:" и „EXP". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Opsumit

- Активното вещество е мацитентан. Всяка таблетка съдържа 10 mg мацитентан.
- Другите съставки са лактоза монохидрат (вижте точка 2 „Opsumit съдържа лактоза,

лецитин от соя и натрий“), микрокристална целулоза (E460i), повидон, натриев нишестен гликолат тип А (вижте точка 2 „Opsumit съдържа лактоза, лецитин от соя и натрий“), магнезиев стеарат (E470b), полисорбат 80 (E433), поливинилов алкохол (E1203), титанов диоксид (E171), талк (E553b), соев лецитин (E322) (вижте точка 2 „Opsumit съдържа лактоза, лецитин от соя и натрий“) и ксантанова гума (E415).

Как изглежда Opsumit и какво съдържа опаковката

Opsumit 10 mg филмирани таблетки са бели до почти бели, двойноизпъкнали, кръгли таблетки с “10” от двете страни.

Opsumit се доставя като филмирани таблетки по 10 mg в блистери с 15 или 30 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor 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 Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Дата на последно преразглеждане на листовката 04/2026

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Opsumit 2,5 mg диспергиращи се таблетки мацитентан (macitentan)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация. Тази листовка е написана за пациента („Вие“) и за родителя или обгрижващото лице, което ще даде това лекарство на детето.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Opsumit и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете или дадете Opsumit
3. Как да приемате или давате Opsumit
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Opsumit
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Opsumit и за какво се използва

Opsumit съдържа активното вещество мацитентан, което принадлежи към класа лекарства, наречени „антагонисти на ендотелиновите рецептори“.

Opsumit се използва за дългосрочно лечение на белодробна артериална хипертония (БАХ) при деца на възраст от 2 години до под 18 години с функционален клас (ФК) II до III по СЗО.

Той може да се използва самостоятелно или с други лекарства за БАХ. БАХ представлява високо кръвно налягане в кръвоносните съдове, които пренасят кръв от сърцето към белите дробове (белодробните артерии). При хора с БАХ тези артерии стават по-тесни, така че сърцето трябва да работи по-усърдно, за да изпомпа кръвта през тях. Това кара хората да се чувстват уморени, замаяни и да усещат недостиг на въздух.

Opsumit разширява белодробните артерии като така улеснява сърцето в изпомпването на кръвта през тях. Това понижава кръвното налягане, облекчава симптомите и подобрява хода на заболяването.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете или дадете Opsumit

Не приемайте или не давайте Opsumit

- ако сте алергични към мацитентан или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако сте бременна, планирате да забременеете или бихте могла да забременеете, защото не използвате надежден метод за контрол на раждаемостта (контрацепция). Вижте точка „Бременност и кърмене.“
- ако кърмите. Вижте точка „Бременност и кърмене.“

- ако имате чернодробно заболяване или ако имате много високи нива на чернодробни ензими в кръвта. Говорете с Вашия лекар, който ще реши дали това лекарство е подходящо за Вас.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас, моля, уведомете Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете или дадете Opsumit.

Ще трябва да Ви се правят кръвни изследвания, определени от Вашия лекар:

Вашият лекар ще направи изследване на кръвта преди и по време на лечението с Opsumit, за да провери:

- дали имате анемия (намален брой червени кръвни клетки)
- дали черният Ви дроб функционира добре

Ако имате анемия (намален брой червени кръвни клетки), може да имате следните признаци:

- виене на свят
- умора/неразположение/слабост
- ускорен сърдечен ритъм, сърцебиене
- бледност

Ако забележите някой от тези признаци, **трябва да кажете на Вашия лекар.**

Признаците, че черният Ви дроб може да не функционира добре, включват:

- гадене
- повръщане
- треска
- болка в стомаха (корема)
- пожълтяване на кожата или бялата част на очите (жълтеница)
- тъмно оцветена урина
- сърбеж по кожата
- необичайна уморяемост или изтощение (летаргия или умора)
- грипоподобен синдром (болка в ставите и мускулите с втрисане)

Ако забележите някой от тези белези, трябва да кажете **веднага на Вашия лекар.**

Ако имате проблеми с бъбреците, говорете с Вашия лекар, преди да използвате Opsumit. Мацитентан може да доведе до по-голямо понижение на кръвното налягане и понижение на хемоглобина при пациенти с проблеми с бъбреците.

При пациенти с белодробна венооклузивна болест (запушване на белодробните вени), употребата на лекарства за лечение на БАХ, включително Opsumit, може да доведе до белодробен оток. Ако имате признаци на белодробен оток при употребата на Opsumit, като внезапно, значително увеличаване на задух и понижен кислород, **информирайте незабавно Вашия лекар.** Вашият лекар може да направи допълнителни изследвания и ще определи каква схема на лечение е най-подходяща за Вас.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца на възраст под 2 години, тъй като ефикасността и безопасността не са установени.

Други лекарства и Opsumit

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или Вашето дете приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Opsumit може да окаже влияние на други лекарства.

Ако приемате или давате Opsumit заедно с други лекарства, включително изброените по-долу, ефектите на Opsumit или на другите лекарства могат да се променят. Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:

- рифампицин, кларитромицин, телитромицин, ципрофлоксацин, еритромицин (антибиотици, използвани за лечение на инфекции),
- фенитоин (лекарство за лечение на гърчове),
- карбамазепин (използва се за лечение на депресия и епилепсия),
- жълт кантарион (билков препарат, използван за лечение на депресия),
- ритонавир, саквинавир (използват се за лечение на ХИВ инфекция),
- нефазодон (използва се за лечение на депресия),
- кетоконазол (с изключение на шампоан), флуконазол, итраконазол, миконазол, вориконазол (лекарства, използвани при гъбични инфекции)
- амиодарон (за контролиране на сърдечния пулс)
- циклоспорин (използван за предотвратяване на отхвърляне на орган след трансплантация)
- дилтиазем, верапамил (за лечение на високо кръвно налягане или определени проблеми със сърцето)

Opsumit с храна

Ако приемате пиперин като хранителна добавка, това може да промени отговорът на организма към някои лекарствени продукти, включително Opsumit. Моля, в такъв случай говорете с Вашия лекар или с фармацевт.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Opsumit може да увреди неродените бебета, заченати преди, по време на или скоро след лечението.

- Ако е възможно да забременеете, използвайте надежден метод за предпазване от забременяване (контрацепция), докато приемате Opsumit. Говорете с Вашия лекар за това.
- Не приемайте Opsumit, ако сте бременна или планирате да забременеете.
- Ако забременеете или може да сте забременяла, докато приемате Opsumit, или скоро след като сте спрели приема на Opsumit (до 1 месец), незабавно се срещнете с Вашия лекар.

Ако сте жена, която може да забременее, Вашият лекар ще Ви помоли да направите тест за бременност преди да започнете да приемате Opsumit и да правите редовно такъв (веднъж месечно), докато приемате Opsumit.

Не е известно дали Opsumit преминава в кърмата. Не трябва да кърмите, докато приемате Opsumit. Говорете с Вашия лекар за това.

Фертилитет

Ако сте мъж и приемате Opsumit, възможно е това лекарство да намали броя на сперматозоидите Ви. Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси или притеснения относно това.

Шофиране и работа с машини

Opsumit може да причини нежелани реакции като главоболие и ниско кръвно налягане (посочени в точка 4), а и симптомите на Вашето заболяване също могат да Ви пречат да шофирате или работите с машини.

Opsumit съдържа изомалт и натрий

Opsumit съдържа заместител на захарта, наречен изомалт. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемате това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате или давате Opsumit

Opsumit трябва да се предписва само от лекар с опит в лечението на белодробна артериална хипертония.

Винаги приемайте или давайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Препоръчителна доза

Вашият лекар ще определи броя на таблетките Opsumit в зависимост от телесното тегло на детето.

Как да приемате или давате това лекарство

- Приемайте или давайте Opsumit диспергиращи се таблетки веднъж дневно.
- Приемайте ги или ги давайте приблизително по едно и също време всеки ден.
- Те може да се приемат или дават със или без храна.

Приемайте или давайте Opsumit диспергиращи се таблетки само като перорална суспензия

Opsumit диспергиращи се таблетки трябва да се диспергират в течности, за да се образува перорална суспензия, преди да се дадат на пациентите. Пероралната суспензия може да се приготви в лъжица или в малка чаша. Внимавайте цялата доза да се погълне. Ръцете трябва да се измият и подсушават щателно преди и след приготвянето на лекарството.

Как да пригответе и да приемете или да дадете пероралната суспензия с помощта на лъжица

1. Пригответе пероралната суспензия, като добавите предписания брой диспергиращи се таблетки към вода за пиене със стайна температура в лъжица.
2. Внимателно разбъркайте течността в продължение на 1 до 3 минути с върха на нож. Дайте получената бяла мътна течност на детето веднага или я смесете допълнително с малка порция ябълков сос или кисело мляко, за да улесните приложението.
3. Добавете още малко вода, ябълков сос или кисело мляко в лъжицата и накарайте детето да я погълне, за да сте сигурни, че цялото лекарство е прието.
4. Ако не се приеме веднага, изхвърлете лекарството и пригответе нова доза.

Алтернативно, вместо с вода, пероралната суспензия може да се приготви в портокалов сок, ябълков сок или обезмаслено мляко.

Как да пригответе и да приемете или да дадете пероралната суспензия с помощта на малка чаша

1. Пригответе пероралната суспензия, като добавите предписания брой диспергиращи се таблетки към малко количество (максимум 100 ml) питейна вода със стайна температура в малка чаша.
2. Внимателно разбъркайте с лъжица в продължение на 1 до 2 минути. Накарайте детето да изпие веднага получената бяла мътна течност.

3. Добавете още малко вода в малката чаша и разбъркайте със същата лъжица, като накарате детето да изпие цялото съдържание на чашата, за да сте сигурни, че цялото лекарство е прието.
4. Ако не се приеме веднага, изхвърлете лекарството и пригответе нова доза.

Специална информация за обгрижващите лица

На обгрижващите лица се препоръчва да избягват контакт със суспензиите Opsumit диспергиращи се таблетки. Измийте щателно ръцете си преди и след приготвянето на суспензията.

Ако сте приели или дали повече от необходимата доза Opsumit

Ако сте приели повече таблетки, отколкото Ви е било казано, може да имате главоболие, повдигане или повръщане. Посъветвайте се с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете или дадете Opsumit

Ако сте пропуснали да приемете Opsumit, вземете една доза веднага, когато си спомните, а след това продължете да приемате таблетките в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема или даването на Opsumit

Opsumit е лечение, което ще трябва да продължите да приемате, за да контролирате Вашата БАХ. Не спирайте да приемате Opsumit, освен ако не сте съгласували това с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нечести сериозни нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Алергични реакции (подуване около очите, лицето, устните, езика или гърлото, сърбеж и/или обрив)

Ако забележите някой от тези признаци, трябва да кажете незабавно на Вашия лекар.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Анемия (нисък брой червени кръвни клетки) или намален хемоглобин
- Главоболие
- Бронхит (възпаление на дихателните пътища)
- Назофарингит (възпаление на гърлото и носните пътища)
- Оток (подуване), особено на глезените и стъпалата

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- Фарингит (възпаление на гърлото)
- Грип
- Инфекции на пикочните пътища (инфекция на пикочния мехур)
- Хипотония (ниско кръвно налягане)
- Назална конгестия (запушен нос)
- Повишени показатели от чернодробни изследвания
- Левкопения (намален брой бели кръвни клетки)
- Тромбоцитопения (намален брой на тромбоцитите)
- Зачервяване на кожата
- Засилено маточно кръвене

Нежелани реакции при деца и юноши

Изброените по-горе нежелани реакции може да се наблюдават и при деца. Допълнителните нежелани реакции, които много често се наблюдават при деца, включват инфекция на горните дихателни пътища (инфекция на носа, синусите или гърлото) и гастроентерит (възпаление на стомаха и червата). Ринит (сърбеж, хрема или запушен нос) се наблюдават често при деца.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез национална система за съобщаване в

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Opsumit

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Opsumit след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след ”Годен до:” и „EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да предпазите от влага.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Opsumit

- Активното вещество е мацитентан. Всяка диспергираща се таблетка съдържа 2,5 mg мацитентан.
- Другите съставки са манитол (E421), изомалт (E953), кроскармелоза натрий (E468), магнезиев стеарат (E470b) (вижте точка 2 „Opsumit съдържа изомалт и натрий“).

Как изглежда Opsumit и какво съдържа опаковката

Opsumit 2,5 mg диспергиращи се таблетки са бели до почти бели, кръгли таблетки с „2,5“ от едната страна и „Mn“ от другата страна.

Opsumit се доставя като диспергиращи се таблетки в перфорирани блистери с единични дози (алуминий/алуминий), съдържащи 30 x 1 диспергиращи се таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Белгия

Производител

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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 Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката 04/2026

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>