

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Opsumit 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține macitentan 10 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză aproximativ 37 mg (sub formă de monohidrat) și lecitină din boabe de soia aproximativ 0,06 mg (E322).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, cu dimensiunea de 5,5 mm, având inscripționat textul „10” pe ambele fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

Opsumit, administrat în monoterapie sau în asociere, este indicat pentru tratamentul de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) la pacienți adulți aflați în clasa funcțională II sau III OMS (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți

Opsumit, administrat în monoterapie sau în asociere, este indicat pentru tratamentul de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani și greutate corporală ≥ 40 kg aflați în clasa funcțională II sau III OMS (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat numai de către un medic cu experiență în tratarea HTAP.

Doze

Adulți, copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani și greutate corporală de cel puțin 40 kg

Doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi. Opsumit trebuie luat în fiecare zi la aproximativ aceeași oră.

Dacă pacientul omite o doză de Opsumit, trebuie să i se spună să o administreze cât mai curând posibil și apoi să ia doza următoare la ora programată în mod obișnuit. Pacientului trebuie să i se spună să nu administreze două doze în același timp, în cazul în care a fost omisă o doză.

Comprimatele filmate de 10 mg sunt recomandate doar în cazul copiilor și adolescenților cu greutate corporală de cel puțin 40 kg. În cazul copiilor și adolescenților care cântăresc mai puțin de 40 kg, sunt disponibile comprimate dispersabile cu o concentrație mai mică, de 2,5 mg. Vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului Opsumit comprimate dispersabile.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu vârsta peste 65 ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Pe baza datelor farmacocinetice (PK), nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 4.4 și 5.2). Cu toate acestea, nu există experiență clinică privind utilizarea de macitentan la pacienții cu HTAP care au insuficiență hepatică moderată sau severă. Tratamentul cu Opsumit nu trebuie inițiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă, sau cu valori ale aminotransferazelor hepatice semnificativ crescute din punct de vedere clinic (de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale ($> 3 \times \text{LSVN}$); vezi pct. 4.3 și 4.4).

Insuficiență renală

Pe baza datelor PK, nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală. Nu există experiență clinică privind utilizarea de macitentan la pacienții cu HTAP care au insuficiență renală severă. Utilizarea Opsumit nu este recomandată la pacienții care efectuează ședințe de dializă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite dozele și eficacitatea utilizării de macitentan la copiii cu vârsta sub 2 ani. Datele disponibile în prezent sunt prezentate la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare cu privire la doze.

Mod de administrare

Comprimatele filmate nu pot fi divizate și trebuie înghițite întregi, cu apă. Acestea pot fi administrate cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, la soia sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcină (vezi pct. 4.6).
- Femei cu potențial fertil care nu folosesc metode contraceptive fiabile (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Alăptare (vezi pct. 4.6).
- Pacienți cu insuficiență hepatică severă (cu sau fără ciroză) (vezi pct. 4.2).
- Valori inițiale ale aminotransferazelor hepatice (aspartat aminotransferază (AST) și/sau alanin aminotransferază (ALT) $> 3 \times$ limita superioară a valorilor normale) (vezi pct. 4.2. și 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Raportul beneficiu/risc pentru macitentan nu a fost stabilit în cazul pacienților cu hipertensiune arterială pulmonară având statusul funcțional din clasa I OMS.

Funcția hepatică

Creșterea aminotransferazelor hepatice (AST, ALT) a fost asociată cu HTAP și cu antagoniștii receptorilor de endotelină (ERA). Tratamentul cu Opsumit nu trebuie inițiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau cu aminotransferaze crescute ($> 3 \times$ limita superioară a valorilor normale) (vezi pct. 4.2 și 4.3) și nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Testele pentru enzimele hepatice trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului cu Opsumit.

Pacienții trebuie monitorizați în vederea detectării semnelor de leziuni hepatice și se recomandă monitorizarea lunară a valorilor ALT și AST. Dacă intervin creșteri persistente, inexplicabile, relevante din punct de vedere clinic, ale aminotransferazei sau dacă aceste creșteri sunt însoțite de o creștere a bilirubinei $> 2 \times$ limita superioară a valorilor normale sau de simptome clinice de afectare hepatică (de exemplu icter), tratamentul cu Opsumit trebuie întrerupt.

La pacienții care nu au prezentat simptome clinice de afectare hepatică, reinițierea tratamentului cu Opsumit poate fi avută în vedere după revenirea nivelurilor enzimelor hepatice în intervalul de valori normale. Se recomandă consultul unui specialist hepatolog.

Concentrația hemoglobinei

Scăderea concentrațiilor de hemoglobină a fost asociată cu o scădere a concentrației antagoniștilor receptorilor de endotelină (ERA), inclusiv macitentan (vezi pct. 4.8). În studiile controlate față de placebo, scăderile concentrației de hemoglobină asociate macitentan nu au fost progresive, s-au stabilizat după primele 4-12 săptămâni de tratament și au rămas stabile în cursul tratamentului cronic. Au fost raportate cazuri de anemie care au necesitat transfuzie de masă sanguină asociate cu macitentan și alte ERA. Nu este recomandată inițierea tratamentului cu Opsumit la pacienții cu anemie severă. Se recomandă să se efectueze măsurarea concentrațiilor hemoglobinei înainte de inițierea tratamentului, iar testele să fie repetate în cursul tratamentului după cum este indicat din punct de vedere clinic.

Boala veno-ocluzivă pulmonară

Au fost raportate cazuri de edem pulmonar în cazul utilizării vasodilatatoarelor (în principal prostaciline) la pacienții cu boală veno-ocluzivă pulmonară. În consecință, dacă apar semne de edem pulmonar la pacienții cu HTAP aflați sub tratament cu macitentan, trebuie luată în considerare posibilitatea prezenței bolii veno-ocluzive pulmonare.

Utilizarea la femeile cu potențial fertil

Tratamentul cu Opsumit trebuie inițiat la femeile cu potențial fertil numai după ce absența sarcinii a fost verificată, a fost asigurată o consiliere adecvată privind contracepția și în condițiile în care sunt folosite metode contraceptive fiabile (vezi pct. 4.3 și pct. 4.6). Femeile nu trebuie să rămână gravide timp de 1 lună după întreruperea tratamentului cu Opsumit. Se recomandă efectuarea lunară a testului de sarcină în timpul tratamentului cu Opsumit pentru a permite detectarea precoce a sarcinii.

Administrarea concomitentă cu inductori potenți de CYP3A4

În prezența inductorilor potenți de CYP3A4 poate apărea o reducere a eficacității macitentan. Trebuie evitată administrarea concomitentă de macitentan și inductorii potenți de CYP3A4 (de exemplu rifampicină, medicamente din sunătoare, carbamazepină și fenitoină) (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu inhibitori potenți de CYP3A4

Trebuie procedat cu precauție în cazul în care macitentan este administrat concomitent cu inhibitori potenți de CYP3A4 (de exemplu, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, nefazodonă, ritonavir și saquinavir) (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă cu inhibitori moderați duali sau combinați de CYP3A4 și de CYP2C9

Trebuie procedat cu precauție în cazul în care macitentan este administrat concomitent cu inhibitori duali moderați de CYP3A4 și CYP2C9 (de exemplu, fluconazol și amiodaronă) (vezi pct. 4.5).

De asemenea, trebuie procedat cu precauție în cazul în care macitentan este administrat concomitent atât cu un inhibitor moderat al CYP3A4 (de exemplu, ciprofloxacina, ciclosporină, diltiazem,

eritromicină, verapamil) cât și cu un inhibitor moderat al CYP2C9 (de exemplu, miconazol, piperină) (vezi pct. 4.5).

Insuficiență renală

Pacienții cu insuficiență renală pot prezenta un risc mai ridicat de hipotensiune arterială și anemie în cursul tratamentului cu macitentan. Prin urmare, trebuie să fie luată în considerare monitorizarea tensiunii arteriale și a hemoglobinei. Nu există experiență clinică privind utilizarea de macitentan la pacienții HTAP cu insuficiență renală severă. Se recomandă precauție în cazul tratamentului la această populație de pacienți. Nu există experiență clinică privind utilizarea de macitentan la pacienții care fac dializă, prin urmare nu se recomandă administrarea Opsumit la această populație de pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Excipienți cu efecte cunoscute

Opsumit conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Opsumit conține lecitină din boabe de soia. Dacă un pacient este hipersensibil la soia, Opsumit nu trebuie utilizat (vezi pct. 4.3).

Alți excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studii *in vitro*

Enzima citocromului P450 CYP3A4 este principala enzimă implicată în metabolizarea macitentan și în formarea metabolitului său activ, cu contribuții minore ale enzimelor CYP2C8, CYP2C9 și CYP2C19 (vezi pct. 5.2). Macitentan și metabolitul său activ nu au efecte inhibitorii sau inductorii relevante clinic asupra enzimelor citocromului P450.

Macitentan și metabolitul său activ nu au efect inhibitor asupra transportatorilor de preluare de la nivel hepatic sau renal la concentrații relevante clinic, incluzând polipeptidele transportatoare de anioni organici (OATP1B1 și OATP1B3). Macitentan și metabolitul său activ nu reprezintă substraturi relevante pentru OATP1B1 și OATP1B3, dar pătrund în ficat prin difuziune pasivă.

Macitentan și metabolitul său activ nu au efect inhibitor asupra pompelor de eflux de la nivel hepatic sau renal la concentrații relevante clinic, incluzând proteina rezistenței multi-drog (P-gp, MDR-1) și transportatorii de extruziune multi-drog și pentru toxine (MATE1 și MATE2-K). Macitentan nu reprezintă un substrat pentru P-gp/MDR-1.

La concentrații relevante clinic, macitentan și metabolitul său activ nu interacționează cu proteinele implicate în transportul sărurilor biliare hepatice, adică cu pompa de export al sărurilor biliare (BSEP) și polipeptida co-transportoare a taurocolatului, dependentă de sodiu (NTCP).

Studii *in vivo*

Inductori puternici ai CYP3A4

Tratamentul concomitent cu rifampicină 600 mg pe zi, un inductor puternic al CYP3A4, a redus expunerea la macitentan la starea de echilibru cu 79%, dar nu a afectat expunerea la metabolitul activ. Trebuie luată în considerare eficacitatea redusă a macitentan în prezența unui inductor puternic al CYP3A4, cum este rifampicina. Trebuie evitată administrarea concomitentă de macitentan și inductorii puternici ai CYP3A4 (vezi pct. 4.4).

Ketoconazol

În prezența ketoconazolului 400 mg o dată pe zi, un inhibitor puternic al CYP3A4, expunerea la macitentan a crescut de aproximativ 2 ori. Creșterea previzionată a fost de aproximativ 3 ori în prezența ketoconazolului 200 mg de două ori pe zi, folosind modelul farmacocinetic cu bază fiziologică (PBPK). Trebuie avute în vedere incertitudinile cu privire la aceste modele. Expunerea la metabolitul activ al macitentan a fost redusă cu 26%. Trebuie procedat cu precauție atunci când macitentan este administrat concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (vezi pct. 4.4).

Fluconazol

În prezența fluconazolului 400 mg o dată pe zi, un inhibitor moderat dual al CYP3A4 și al CYP2C9, expunerea la macitentan poate crește de aproximativ 3,8 ori, folosind modelul PBPK. Cu toate acestea, nu au existat modificări relevante clinic ale expunerii la metabolitul activ al macitentan. Trebuie avute în vedere incertitudinile cu privire la aceste modele. Trebuie procedat cu precauție atunci când macitentan este administrat concomitent cu inhibitori duali moderați ai CYP3A4 și ai CYP2C9 (de exemplu, fluconazol și amiodaronă) (vezi pct. 4.4).

De asemenea, trebuie procedat cu precauție în cazul în care macitentan este administrat concomitent atât cu un inhibitor moderat al CYP3A4 (de exemplu, ciprofloxacina, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, verapamil) cât și cu un inhibitor moderat al CYP2C9 (de exemplu, miconazol, piperină) (vezi pct. 4.4).

Warfarină

Macitentan administrat în doze multiple de 10 mg o dată pe zi nu a avut niciun efect asupra expunerii la S-warfarină (substrat al CYP2C9) sau R-warfarină (substrat al CYP3A4) după o doză unică de 25 mg warfarină. Efectul farmacodinamic al warfarinei asupra raportului internațional normalizat (INR) nu a fost afectat de macitentan. Farmacocinetica macitentan și a metabolitului său activ nu a fost afectată de warfarină.

Sildenafil

La starea de echilibru, expunerea la sildenafil în doză de 20 mg de trei ori pe zi a fost crescută cu 15% în cursul administrării concomitente de macitentan 10 mg o dată pe zi. Sildenafilul, un substrat al CYP3A4, nu a afectat farmacocinetica macitentan, existând în schimb o reducere cu 15% a expunerii la metabolitul activ al macitentan. Aceste modificări nu au fost considerate ca fiind relevante clinic. Într-un studiu controlat față de placebo la pacienți cu HTAP, au fost demonstrate eficacitatea și siguranța tratamentului cu macitentan administrat concomitent cu sildenafil.

Ciclosporina A

Tratamentul concomitent cu ciclosporina A 100 mg de două ori pe zi, un inhibitor al CYP3A4 și OATP, nu a afectat expunerea la macitentan și metabolitul său activ, în starea de echilibru, într-o măsură relevantă clinic.

Contraceptive hormonale

Macitentan 10 mg o dată pe zi nu a afectat farmacocinetica unui contraceptiv oral (noretisteron 1 mg și etinilestradiol 35 µg).

Medicamente substrat al proteinei de rezistență la cancerul mamar (BCRP)

Administrarea de macitentan 10 mg o dată pe zi nu a afectat farmacocinetica unui medicament substrat al BCRP (riociguat 1 mg; rosuvastatină 10 mg).

Copii și adolescenți

Studiile privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Utilizarea la femeile cu potențial fertil/Contracepția la bărbați și femei

Tratamentul cu Opsumit trebuie inițiat la femeile cu potențial fertil numai după ce absența sarcinii a fost verificată, a fost asigurată o consiliere adecvată privind contracepția și în condițiile în care sunt folosite metode contraceptive fiabile (vezi pct. 4.3 și pct. 4.4). Femeile nu trebuie să rămână gravide timp de 1 lună după întreruperea tratamentului cu Opsumit. Se recomandă efectuarea lunară a testului de sarcină în timpul tratamentului cu Opsumit pentru a permite detectarea precoce a sarcinii.

Sarcina

Nu există date cu privire la utilizarea macitentan la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om rămâne necunoscut. Opsumit este contraindicat în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive fiabile (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă macitentan se excretă în laptele uman. La șobolan, macitentan și metaboliții săi sunt excretați în lapte în perioada de lactație (vezi pct. 5.3). Riscul pentru copilul alăptat nu poate fi exclus. Administrarea Opsumit este contraindicată în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea masculină

A fost observată dezvoltarea atrofiei tubilor testiculari la animalele de sex masculin după tratamentul cu macitentan (vezi pct. 5.3). A fost observată scăderea numărului de spermatozoizi la pacienții cărora li s-au administrat ERA. Macitentan, ca și alte ERA, poate avea un efect advers asupra spermatogenezei la bărbați.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Macitentan are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu s-au efectuat studii asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pot apărea reacții adverse (de exemplu cefalee, hipotensiune arterială), care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse în studiul clinic SERAPHIN au fost rinofaringita (14%), cefaleea (13,6%) și anemia (13,2%, vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Siguranța utilizării macitentan a fost evaluată în cadrul unui studiu de lungă durată, controlat cu placebo, la 742 pacienți adulți și adolescenți cu HTAP simptomatică (studiul SERAPHIN). Durata medie de tratament a fost de 103,9 săptămâni în grupul cu administrare de macitentan 10 mg și 85,3 săptămâni în grupul cu administrare de placebo. Reacțiile adverse asociate macitentan, înregistrate în acest studiu clinic, sunt prezentate mai jos în formă tabelară. Reacțiile adverse observate după punerea pe piață sunt de asemenea incluse.

Frecvențele de apariție sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10.000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
--	------------------	------------------------

Infecții și infestări	Foarte frecvente	Rinofaringită
	Foarte frecvente	Bronșită
	Frecvente	Faringită
	Frecvente	Gripă
	Frecvente	Infecții ale tractului urinar
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Anemie, scăderea concentrației hemoglobinei ⁵
	Frecvente	Leucopenie ⁶
	Frecvente	Trombocitopenie ⁷
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Reacții de hipersensibilitate (de ex. angioedem, prurit, erupție cutanată tranzitorie) ¹
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipotensiune arterială ² , hiperemie facială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Congestie nazală ¹
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Creșteri ale concentrațiilor aminotransferazelor ⁴
Tulburări ale sistemului reproducător și ale sânului	Frecvente	Creșterea hemoragiilor uterine ⁸
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Edem, retenție de lichide ³

¹Date provenite din studii grupate, controlate cu placebo.

⁸Includ hemoragie menstruală abundentă, hemoragie uterină anormală, hemoragie intermenstruală, hemoragie uterină/vaginală, polimenoree și menstruație neregulată. Frecvența este stabilită în funcție de expunerea în cazul femeilor.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

² Hipotensiunea arterială a fost asociată cu utilizarea ERA, inclusiv macitentan. În studiul SERAPHIN, un studiu dublu-orb, de lungă durată, la pacienți cu HTAP, hipotensiunea arterială a fost raportată la 7,0% și 4,4% dintre pacienții tratați cu macitentan 10 mg, respectiv cu placebo. Aceasta corespunde cu 3,5 evenimente/100 pacienți-an pentru macitentan 10 mg și 2,7 evenimente/100 pacienți-an pentru placebo.

³ Edemul/retenția de lichide a fost asociat(ă) cu utilizarea ERA, inclusiv macitentan. În studiul SERAPHIN, un studiu dublu-orb, de lungă durată, la pacienți cu HTAP, incidența reacțiilor adverse soldate cu edem, în grupurile tratate cu macitentan 10 mg și cu placebo, a fost de 21,9% și respectiv de 20,5%. Într-un studiu dublu-orb la pacienți adulți cu fibroză pulmonară idiopatică, incidența reacțiilor adverse soldate cu edem periferic, în grupurile tratate cu macitentan și cu placebo a fost de 11,8% și respectiv de 6,8%. În două studii clinice în regim dublu-orb la pacienți adulți cu ulcere digitale asociate cu scleroza sistemică, incidența reacțiilor adverse soldate cu edem periferic a fost cuprinsă între 13,4% și 16,1% la grupurile tratate cu macitentan 10 mg și între 6,2% și 4,5% la grupurile tratate cu placebo.

Anomalii ale rezultatelor de laborator

⁴Aminotransferazele hepatice

Incidența cazurilor de creștere a aminotransferazei (ALT/AST) > 3 × limita superioară a valorilor normale a fost de 3,4% pentru macitentan 10 mg și 4,5% pentru placebo în cadrul studiului SERAPHIN, un studiu dublu-orb la pacienți cu HTAP. Creșterile > 5 × limita superioară a valorilor normale au apărut la 2,5% dintre pacienții cu administrare de macitentan 10 mg față de 2% în cazul pacienților cu administrare de placebo.

⁵Hemoglobină

În studiul SERAPHIN, un studiu dublu-orb desfășurat la pacienți cu HTAP, macitentan 10 mg a fost asociat cu o scădere medie a hemoglobinei de 1 g/dl față de placebo. O scădere față de momentul inițial a concentrației hemoglobinei sub 10 g/dl a fost raportată la 8,7% dintre pacienții cu administrare de macitentan 10 mg și la 3,4% dintre pacienții cu administrare de placebo.

⁶Leucocite

În studiul SERAPHIN, un studiu dublu-orb desfășurat la pacienți cu HTAP, administrarea macitentan 10 mg a fost asociată cu o scădere a numărului mediu de leucocite față de momentul inițial de $0,7 \times 10^9/l$, comparativ cu nicio schimbare în cazul pacienților cu administrare de placebo.

⁷Trombocite

În studiul SERAPHIN, un studiu dublu-orb desfășurat la pacienți cu HTAP, administrarea macitentan 10 mg a fost asociată cu o scădere a numărului mediu de trombocite de $17 \times 10^9/l$, comparativ cu o scădere medie de $11 \times 10^9/l$ în cazul pacienților cu administrare de placebo.

Siguranța pe termen lung

Dintre cei 742 de pacienți care au participat la studiul pivot în regim dublu orb SERAPHIN, 550 de pacienți au fost incluși în studiul de prelungire pe termen lung în regim deschis (RD). (Grupul RD a inclus 182 de pacienți care au continuat tratamentul cu macitentan 10 mg și 368 de pacienți cărora li s-a administrat placebo sau macitentan 3 mg și au trecut la macitentan 10 mg.)

Monitorizarea pe termen lung a acestor 550 de pacienți pentru o durată medie de expunere de 3,3 ani și o expunere maximă de 10,9 ani a indicat un profil de siguranță similar cu cel descris mai sus în timpul etapei în regim dublu orb a studiului SERAPHIN.

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între ≥ 2 ani și mai puțin de 18 ani)

Siguranța administrării de macitentan a fost evaluată în studiul TOMORROW, un studiu de fază 3 la pacienți copii și adolescenți cu HTAP. Un număr total de 72 de pacienți cu vârsta cuprinsă între ≥ 2 ani și mai puțin de 18 ani au fost randomizați și au primit Opsumit. Vârsta medie la înrolare a fost de 10,5 ani (interval 2,1 ani-17,9 ani). Durata mediană a tratamentului în cadrul studiului randomizat a fost de 168,4 săptămâni (interval 12,9 săptămâni-312,4 săptămâni) în brațul cu Opsumit.

La nivel global, profilul de siguranță la copiii și adolescenții din această grupă de vârstă a fost în concordanță cu cel observat la populația adultă. În plus față de reacțiile adverse enumerate în tabelul de mai sus, au fost raportate următoarele reacții adverse pediatrice: infecția tractului respirator superior (31,9%), rinită (8,3%) și gastroenterită (11,1%).

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între ≥ 1 lună și mai puțin de 2 ani)

Alți 11 pacienți, cu vârsta cuprinsă între ≥ 1 lună și mai puțin de 2 ani, au fost înrolați pentru a primi Opsumit fără a fi randomizați, 9 pacienți din brațul cu administrare în regim deschis al studiului TOMORROW și 2 pacienți japonezi din cadrul studiului PAH3001. La momentul înrolării, intervalul de vârstă al pacienților din studiul TOMORROW a fost de la 1,2 ani până la 1,9 ani, iar durata mediană a tratamentului a fost de 37,1 săptămâni (interval 7,0-72,9 săptămâni). La momentul înrolării, vârsta celor 2 pacienți din studiul PAH3001 a fost de 21 de luni și, respectiv, 22 de luni.

La nivel global, profilul de siguranță la copiii din această grupă de vârstă a fost în concordanță cu cel observat la populația adultă și la copiii și adolescenții cu vârstă între ≥ 2 ani și mai puțin de 18 ani, cu toate acestea, sunt disponibile date clinice de siguranță foarte limitate pentru a putea formula o concluzie robustă privind siguranța la copii cu vârsta sub 2 ani.

Siguranța și eficacitatea macitentan la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost stabilite (vezi pct. 4.2).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Macitentan a fost administrat în doză unică de cel mult 600 mg la subiecți adulți sănătoși. Au fost observate reacții adverse sub formă de cefalee, greață și vărsături. În caz de supradozaj trebuie luate măsuri de susținere standard, după caz. Din cauza gradului mare de legare de proteine al macitentan, este puțin probabil ca dializa să fie eficientă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihipertensive, antihipertensive pentru hipertensiune arterială pulmonară, codul ATC: C02KX04.

Mecanism de acțiune

Endotelina (ET)-1 și receptorii săi (ET_A și ET_B) mediază o diversitate de efecte cum sunt vasoconstricție, fibroză, proliferare, hipertrofie și inflamație. În condiții patologice cum este HTAP, sistemul ET local este stimulat și implicat în procesele de hipertrofie vasculară și deteriorare a organelor.

Macitentan este un antagonist potent al receptorilor de endotelină, activ atât asupra receptorilor ET_A, cât și ET_B, activ prin administrare pe cale orală și de aproximativ 100 ori mai selectiv pentru ET_A comparativ cu ET_B *in vitro*. Macitentan prezintă o afinitate înaltă și un grad mare de ocupare a receptorilor ET în celulele musculare netede din peretele arterei pulmonare, la om. Aceasta previne activarea, mediată prin endotelină, a sistemelor celui de-al doilea mesager, care provoacă vasoconstricție și proliferarea celulelor musculare netede.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară

Un studiu multicentric, dublu-orb, controlat față de placebo, pe grupuri paralele de studiu, axat pe evenimente, de fază 3, pentru determinarea rezultatelor (AC-055-302/SERAPHIN) a fost efectuat la 742 pacienți cu HTAP simptomatică, care au fost randomizați în trei grupe de tratament (placebo [N = 250], 3 mg [N = 250] sau 10 mg [N = 242] de macitentan o dată pe zi), pentru a evalua efectul de lungă durată asupra morbidității și mortalității.

La momentul inițial, majoritatea pacienților înrolați (64%) erau tratați cu o doză stabilă dintr-un tratament specific pentru HTAP, adică inhibitori de fosfodiesterază pe cale orală (61%) și/sau prostanoizi pe cale inhalatorie/orală (6%).

Criteriul primar final de evaluare a fost timpul până la prima apariție a unui eveniment de morbiditate sau mortalitate, până la finalul tratamentului dublu-orb, definit ca deces, septostomie atrială, transplant pulmonar, inițierea tratamentului intravenos (i.v.) sau subcutanat (s.c.) cu prostanoizi sau alt mod de agravare a HTAP. Alt mod de agravare a HTAP a fost definit ca prezența tuturor următoarelor trei componente: o scădere stabilă a distanței la testul de mers de 6 minute (6MWD) sau de cel puțin 15%

față de momentul inițial, o agravare a simptomelor HTAP (agravarea clasei funcționale OMS sau a insuficienței cardiace drepte) și necesitatea unui tratament nou pentru HTAP. Toate evenimentele au fost confirmate de o comisie de control independentă, care a lucrat în regim orb față de alocarea tratamentului.

Toți pacienții au fost urmăriți până la sfârșitul studiului (EOS) din punct de vedere al semnelor vitale. EOS a fost declarat momentul în care a fost atins numărul predefinit de evenimente aparținând criteriului primar final de evaluare. În perioada dintre sfârșitul tratamentului (EOT) și EOS, pacienții au putut primi macitentan 10 mg în regim deschis sau un tratament pentru HTAP alternativ. Mediana duratei globale a tratamentului dublu-orb a fost de 115 săptămâni (cel mult 188 săptămâni în cazul macitentan).

Vârsta medie pentru întregul lot de pacienți a fost de 46 ani (între 12 și 85 ani, incluzând 20 pacienți sub 18 ani, 706 pacienți între 18 și 74 ani și 16 pacienți cu vârsta de 75 ani sau mai mare), majoritatea subiecților fiind de rasă caucaziană (55%) și de sex feminin (77%). Aproximativ 52%, 46% și 2% dintre pacienți au fost în clasa funcțională OMS II, III și, respectiv, IV.

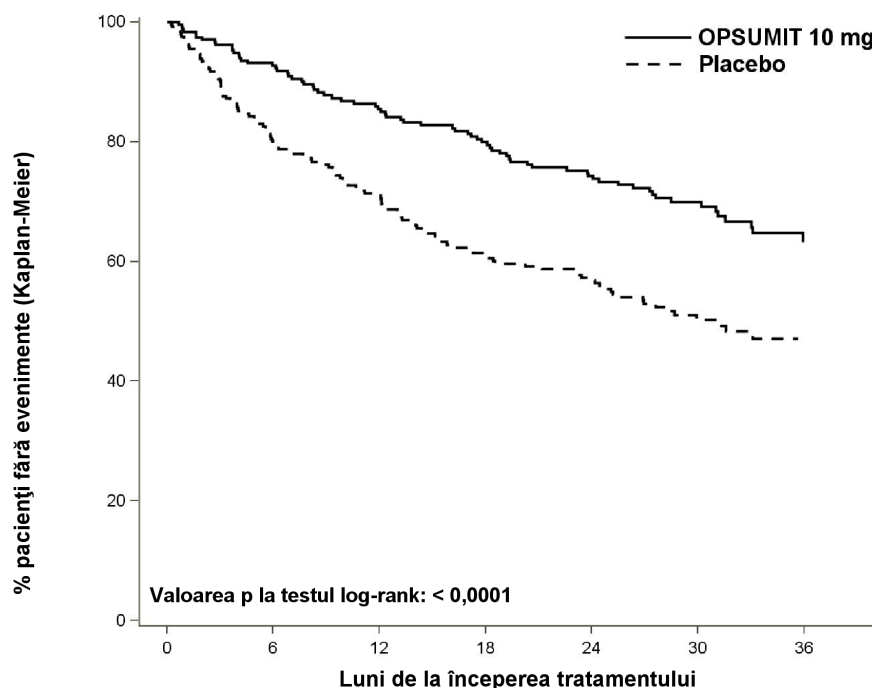
HTAP idiopatică sau congenitală a reprezentat cea mai frecventă etiologie la populația inclusă în studiu (57%), urmată de HTAP datorată tulburărilor de țesutului conjunctiv (31%), HTAP asociată cu boală cardiacă congenitală simplă corectată (8%) și HTAP asociată cu alte etiologii (medicamente și toxine [3%] și HIV [1%]).

Rezultatele evaluării

Tratamentul cu macitentan 10 mg a determinat o reducere cu 45% a riscului (raport de risc [RR] 0,55; 97,5% ÎI: 0,39 până la 0,76; logrank $p < 0,0001$) pentru criteriul compozit final de evaluare a morbi-mortalității până la EOT, comparativ cu placebo [Figura 1 și Tabelul 1]. Efectul tratamentului s-a instalat precoce și a fost stabil.

Eficacitatea macitentan 10 mg în ceea ce privește criteriului primar final de evaluare a fost constantă pentru toate subgrupele de vârstă, sex, origine etnică, regiune geografică, etiologie, pentru monoterapie ca și pentru combinația cu un alt tratament pentru HTAP, precum și pentru toate clasele funcționale OMS (I/II și III/IV).

Figura 1 Estimările Kaplan-Meier privind primul eveniment de morbiditate-mortalitate în SERAPHIN



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

Tabelul 1 Rezumatul evenimentelor din categoria rezultatelor urmărite

Criterii finale de evaluare și statistici	Pacienți cu evenimente		Compararea tratamentelor: Macitentan 10 mg comparativ cu Placebo			
	Placebo (N = 250)	Macitentan 10 mg (N = 242)	Reducere a riscului absolut	Reducere a riscului relativ (97,5% ÎÎ)	RR ^a (97,5% ÎÎ)	Valoarea p logrank
Eveniment de morbiditate-mortalitate^b	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Deces^c n (%)	19 (7,6%)	14 (5,8%)	2%	36% (-42%; 71%)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Agravarea HTAP n (%)	93 (37,2%)	59 (24,4%)	13%	49% (27%; 65%)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
i.v./s.c. Inițiere prostanoid n (%)	6 (2,4%)	1 (0,4%)	2%			

^a = bazat pe modelul Cox al riscului proporțional

^b = % de pacienți cu un eveniment la 36 luni = $100 \times (1 - \text{estimarea KM})$

^c = decesul de orice cauză până la EOT, indiferent de agravarea anterioară

Numărul deceselor de orice cauză până la EOS cu macitentan 10 mg a fost de 35 versus 44 cu placebo (RR 0,77; 97,5% ÎÎ: 0,46 până la 1,28).

Riscul de deces din cauza HTAP sau spitalizare pentru HTAP până la EOT a fost redus cu 50% (RR 0,50; 97,5% ÎÎ: 0,34 până la 0,75; logrank p < 0,0001) la pacienții care au primit macitentan 10 mg (50 evenimente) comparativ cu placebo (84 evenimente). La 36 luni, 44,6% dintre

pacienții la care s-a administrat placebo și 29,4% dintre pacienții la care s-a administrat macitentan 10 mg (reducerea absolută a riscului = 15,2%) au fost spitalizați pentru HTAP sau au decedat dintr-o cauză legată de HTAP.

Criterii finale de evaluare în categoria simptomelor

Capacitatea de efort fizic a fost evaluată ca criteriu secundar final de evaluare. Tratamentul cu macitentan 10 mg a condus, în luna a 6-a, la o creștere medie, corectată față de placebo, a 6MWD de 22 metri (97,5% ÎI: 3 până la 41; $p = 0,0078$). Evaluarea 6MWD pe clase funcționale a dus la o creștere medie, corectată față de placebo, de la momentul inițial la luna a 6-a, de 37 metri (97,5% ÎI: 5 până la 69) la pacienții din clasa funcțională III/IV și de 12 metri (97,5% ÎI: -8 până la 33) la pacienții din clasa funcțională I/II. Creșterea 6MWD obținută cu macitentan a fost menținută pe toată durata studiului.

Tratamentul cu macitentan 10 mg la luna a 6-a a condus la obținerea unei probabilități cu 74% mai mari de îmbunătățire a clasei funcționale OMS, prin comparație cu placebo (raport de risc 1,74; 97,5% ÎI: 1,10 până la 2,74; $p = 0,0063$).

Macitentan 10 mg a îmbunătățit calitatea vieții conform evaluării efectuate cu chestionarul SF-36.

Criterii finale de evaluare hemodinamice

Parametrii hemodinamici au fost evaluați la un subset de pacienți (placebo [$N = 67$], macitentan 10 mg [$N = 57$]) după 6 luni de tratament. Pacienții tratați cu macitentan 10 mg au obținut o reducere mediană de 36,5% (97,5% ÎI: 21,7 până la 49,2%) a rezistenței vasculare pulmonare și o creștere de 0,58 l/min/m² (97,5% ÎI: 0,28 până la 0,93 l/min/m²) a indicelui cardiac, comparativ cu placebo.

Date pe termen lung în HTAP

În cadrul monitorizării pe termen lung a unui număr de 242 de pacienți cărora li s-a administrat macitentan 10 mg în etapa dublu orb (DO) a studiului SERAPHIN, dintre care 182 au continuat cu macitentan în cadrul studiului de prelungire în regim deschis (RD) (RD SERAPHIN) (grup DO/RD), estimările Kaplan-Meier de supraviețuire la 1, 2, 5, 7 și 9 ani au fost de 95%, 89%, 73%, 63% și respectiv 53%. Durata mediană de monitorizare a fost de 5,9 ani.

Copii și adolescenți

Eficacitatea la copii și adolescenți are la bază, în principal, un exercițiu de extrapolare care constă în corelarea expunerii cu intervalul de doze eficiente la adulți, având în vedere similitudinea bolii la copii și adulți, precum și datele de susținere privind eficacitatea și siguranța din studiul clinic de fază 3 TOMORROW descris mai jos.

Un studiu clinic de fază 3, multicentric, randomizat, în regim deschis, cu o perioadă de extensie în regim deschis cu un singur braț (TOMORROW) a fost efectuat pentru a evalua farmacocinetica, eficacitatea și siguranța administrării de macitentan la copii și adolescenți cu HTAP simptomatică.

Criteriul primar final de evaluare a fost caracterizarea farmacocineticii (vezi pct. 5.2).

Principalul criteriu compozit secundar final de evaluare a fost timpul până la prima apariție a unui eveniment de progresie a bolii confirmat de Comisia pentru evenimente clinice (CEC), care a avut loc între randomizare și vizita de la sfârșitul perioadei de bază (EOCP), definit ca deces (de orice cauză), septostomie atrială sau anastomoză Potts, înscriere pe lista de transplant pulmonar, spitalizare din cauza agravării HTAP sau agravarea clinică HTAP. Agravarea clinică a HTAP a fost definită ca: necesitatea sau inițierea unui nou tratament specific pentru HTAP sau a tratamentului intravenos cu diuretice sau administrarea continuă a oxigenului și cel puțin una dintre următoarele: agravarea clasei funcționale OMS sau apariția *de novo* sau agravarea sincopei sau apariția *de novo* sau agravarea a cel

puțin 2 simptome ale HTAP sau apariția *de novo* sau agravarea semnelor de insuficiență cardiacă dreaptă care nu răspund la administrarea de diuretice orale.

Alte criterii secundare finale de evaluare au inclus timpul până la prima spitalizare pentru HTAP confirmată de CEC, timpul până la decesul din cauza HTAP confirmat de CEC, ambele tipuri de evenimente survenite între randomizare și EOCP, timpul până la decesul de orice cauză între randomizare și EOCP, modificarea clasei funcționale OMS și datele privind nivelul fragmentului N-terminal al pro-peptidului natriuretic cerebral (NT-proBNP).

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între ≥ 2 ani și mai puțin de 18 ani)

Un număr total de 148 de pacienți cu vârsta cuprinsă între ≥ 2 ani și < 18 ani au fost randomizați în raport 1:1 pentru a primi fie macitentan, fie tratament standard (SoC). SoC a inclus tratament nespecific pentru HTAP și/sau tratament cu până la 2 medicamente specifice pentru HTAP (inclusiv un alt ERA) și a exclus tratamentul cu macitentan și prostanoizi i.v./s.c. Vârsta medie a fost de 9,8 ani (interval 2,1 ani-17,9 ani), cu 35 (23,6%) de pacienți cu vârsta ≥ 2 și < 6 ani, 61 (41,2%) cu vârsta ≥ 6 și < 12 ani și 52 (35,1%) cu vârsta ≥ 12 și < 18 ani. Majoritatea pacienților au fost de rasă caucaziană (51,4%) și de sex feminin (59,5%). Pacienții au fost fie în clasa funcțională I OMS (25,0%), fie în clasa funcțională II OMS (56,1%), fie în clasa funcțională III OMS (18,9%).

HTAP idiopatică a fost cea mai frecventă etiologie în cadrul populației studiate (48,0%), urmată de HTAP asociată cu boală cardiacă congenitală corectată chirurgical (28,4%), HTAP cu boală cardiacă congenitală concomitentă (17,6%), HTAP congenitală (4,1%) și HTAP asociată cu tulburări ale țesutului conjunctiv (2,0%). Boala cardiacă congenitală concomitentă a inclus, de regulă, doar defecte concomitente de mici dimensiuni, cum ar fi șuntul pre-tricuspidian, șuntul post-tricuspidian, defectul septal atrial, defectul septal ventricular, persistența de canal arterial, niciunul dintre acestea nefiind considerat cauza HTAP de orice grad.

Durata medie a tratamentului în cadrul studiului randomizat a fost de 183,4 săptămâni în brațul cu macitentan și de 130,6 săptămâni în brațul cu SoC.

Au fost observate mai puține evenimente legate de principalul criteriu secundar final de evaluare privind progresia bolii confirmată de CEC în brațul cu macitentan (21 evenimente/73 pacienți, 29%) în comparație cu brațul cu SoC (24 evenimente/75 pacienți, 32%), o reducere de 3% a riscului absolut. Raportul de risc a fost de 0,828 (ÎI 95% 0,460; 1,492; valoare p stratificată pe 2 fețe = 0,567). Tendința numerică spre beneficiu a fost determinată în principal de agravarea clinică a HTAP.

Alte analize secundare privind eficacitatea

Același număr de evenimente privind prima spitalizare pentru HTAP confirmată a fost observat în ambele grupuri (macitentan 11 vs. SoC 11; RR ajustat = 0,912, ÎI 95% = [0,393; 2,118]). În ceea ce privește intervalul de timp până la decesul din cauza HTAP confirmat de CEC și decesul de orice cauză, s-a observat un număr total de 7 decese (dintre care 6 din cauza HTAP confirmate de CEC) în grupul cu macitentan în comparație cu 6 decese (dintre care 4 din cauza HTAP confirmate de CEC) în grupul cu SoC.

A existat un procent numeric mai ridicat de pacienți aflați în clasa funcțională I sau II OMS în brațul cu macitentan în comparație cu brațul cu SoC raportat în Săptămâna 12 (88,7% în brațul cu macitentan în comparație cu 81,7% în brațul cu SoC) și în Săptămâna 24 (90,0% în brațul cu macitentan în comparație cu 82,5% în brațul cu SoC).

Tratamentul cu macitentan a avut tendința de a reduce nivelul inițial al NT-proBNP (pmol/l) în Săptămâna 12 în comparație cu brațul cu SoC (medie geometrică: 0,72; ÎI 95%: între 0,49 și 1,05), dar rezultatele nu au fost semnificative din punct de vedere statistic (valoare p pe 2 fețe fiind 0,086). Tendința nesemnificativă clinic a fost mai puțin evidentă în Săptămâna 24 (medie geometrică: 0,97; ÎI 95%: între 0,66 și 1,43; valoare p pe 2 fețe fiind 0,884).

Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu vârstă între ≥ 2 ani și sub 18 ani au fost similare cu cele înregistrate la pacienții adulți.

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între ≥ 1 lună și mai puțin de 2 ani)

Un număr suplimentar de 11 pacienți, cu vârsta cuprinsă între ≥ 1 lună și mai puțin de 2 ani, au fost înrolați pentru a primi macitentan fără randomizare, 9 pacienți din brațul în regim deschis al studiului TOMORROW și 2 pacienți japonezi din studiul PAH3001. PAH3001 a fost un studiu de fază 3 multicentric, în regim deschis, cu un singur braț, cu copii și adolescenți japonezi (cu vârsta între ≥ 3 luni și < 15 ani) cu HTAP, efectuat pentru a evalua farmacocinetica și eficacitatea administrării de macitentan.

La momentul inițial, 6 pacienți din studiul TOMORROW primeau tratament cu inhibitor de PDE5. La momentul înrolării, intervalul de vârstă al pacienților a variat între 1,2 ani-1,9 ani. Pacienții erau fie în clasa funcțională II OMS (4), fie în clasa funcțională I OMS (5). HTAP asociată unei boli cardiace congenitale a fost cea mai frecventă etiologie (5 pacienți), urmată de HTAP idiopatică (4 pacienți). Doza zilnică administrată inițial a fost de 2,5 mg macitentan până când pacienții au împlinit vârsta de 2 ani. După o perioadă mediană de urmărire de 37,3 săptămâni, niciunul dintre pacienți nu a prezentat evenimente de progresie a bolii confirmate de CEC, spitalizări pentru HTAP confirmate de CEC, decese din cauza HTAP confirmate de CEC sau evenimente de deces de orice cauză. Nivelul NT-proBNP a scăzut cu 42,9% (n=6) în Săptămâna 12, cu 53,2% (n=5) în Săptămâna 24 și cu 26,1% (n=6) în Săptămâna 36.

La momentul inițial, 1 pacient japonez din studiul PAH3001 primea tratament cu inhibitor de PDE5. Ambii pacienți japonezi erau de sex masculin și vârsta lor la momentul înrolării a fost de 21 și, respectiv, 22 de luni. Ambii pacienți erau în clasa funcțională Panama I și, respectiv, clasa funcțională Panama II, iar etiologia principală a fost HTAP survenită după corecția chirurgicală. În Săptămâna 24, s-a observat o reducere a nivelurilor inițiale ale NT-proBNP de -3,894 pmol/l și, respectiv, -16,402 pmol/l.

Corelarea expunerii cu pacienți adulți nu a fost stabilită în această grupă de vârstă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica macitentan și a metabolitului său activ au fost studiate în principal la subiecți adulți sănătoși. Expunerea la macitentan la pacienții cu HTAP a fost de aproximativ 1,2 ori mai mare decât la subiecții sănătoși. Expunerea la metabolitul activ, care este de aproximativ 5 ori mai puțin potent decât macitentan, a fost de aproximativ 1,3 ori mai mare la pacienți decât la subiecții sănătoși. Farmacocinetica macitentan la pacienții cu HTAP nu a fost influențată de severitatea bolii.

După administrare repetată, farmacocinetica macitentan este proporțională cu doza până la 30 mg inclusiv.

Absorbție

Concentrația plasmatică maximă a macitentan se obține la aproximativ 8-9 ore de la administrarea de comprimate filmate și comprimate dispersabile. După aceea, concentrația plasmatică a macitentan și a metabolitului său activ scade lent, cu un timp aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 16 ore, respectiv 48 ore.

La subiecții sănătoși, expunerea la macitentan și la metabolitul său activ nu este modificată de prezența alimentelor, prin urmare macitentan poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

Macitentan și metabolitul său activ sunt puternic legate de proteinele plasmatică (> 99%), în principal de albumină și într-o mai mică măsură de alfa1-acid glicoproteină. Macitentan și metabolitul său activ ACT-132577 sunt bine distribuiți în țesuturi, după cum o indică volumul de distribuție aparent (V_{ss}/F) de aproximativ 50 l și 40 l pentru macitentan, respectiv ACT-132577.

Metabolizare

Macitentan are patru căi primare de metabolizare. Depropilarea oxidativă a sulfamidei conduce la formarea unui metabolit activ farmacologic. Această reacție depinde de sistemul citocromului P450, în principal CYP3A4 (aproximativ 99%), cu contribuții minore ale CYP2C8, CYP2C9 și CYP2C19. Metabolitul activ circulă în plasma umană și poate contribui la efectul farmacologic. Alte căi metabolice generează produse care nu au activitate farmacologică. Pentru aceste căi, CYP2C9 joacă un rol predominant, cu contribuții minore ale CYP2C8, CYP2C19 și CYP3A4.

Eliminare

Macitentan este excretat numai după o metabolizare amplă. Calea de excreție majoră este prin urină, contând pentru aproximativ 50% din doză.

Comparație între comprimatul filmat și comprimatul dispersabil

Bioechivalența în cazul macitentan 10 mg a fost stabilită între comprimatul filmat și 4 comprimate dispersabile x 2,5 mg în cadrul unui studiu cu 28 de subiecți sănătoși.

Grupuri speciale de pacienți

Nu există un efect relevant clinic al vârstei, sexului sau originii etnice asupra farmacocineticii macitentan și metabolitului său activ.

Insuficiența renală

Expunerea la macitentan și la metabolitul său activ a fost crescută de 1,3, respectiv 1,6 ori la pacienții adulți cu insuficiență renală severă. Această creștere nu este considerată ca fiind relevantă clinic (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiența hepatică

Expunerea la macitentan a scăzut cu 21%, 34% și 6%, iar expunerea la metabolitul său activ cu 20%, 25% și 25% la subiecții adulți cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă, respectiv. Această scădere nu este considerată ca fiind relevantă clinic (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între ≥1 lună și mai puțin de 18 ani)

Farmacocinetica macitentan și a metabolitului său activ, aprocitentan, a fost caracterizată la 47 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta ≥2 ani și la 11 pacienți copii cu vârsta între ≥1 lună și mai puțin de 2 ani.

Regimurile de administrare a dozelor de macitentan în funcție de greutatea corporală au dus la expuneri observate/simulate la pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 ani și mai puțin de 18 ani, comparabile cu expunerile observate la pacienți adulți cu HTAP și la subiecți adulți sănătoși care au primit doza de 10 mg o dată pe zi.

În cazul copiilor din grupa de vârstă cuprinsă între ≥1 lună și mai puțin de 2 ani nu s-au realizat expuneri la macitentan comparabile cu cele ale pacienților adulți cu HTAP care au primit doza de 10 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

La câine, macitentan a determinat scăderea tensiunii arteriale la expuneri similare expunerii terapeutice la om. Îngroșarea intimei arterelor coronare a fost observată la o expunere de 17 ori mai mare decât cea de la om, după un interval cuprins între 4 și 39 săptămâni de tratament. Datorită sensibilității specifice pentru fiecare specie și marjei de siguranță, această constatare nu este considerată ca fiind relevantă pentru om.

A fost observată creșterea greutateii ficatului și hipertrofia hepatocelulară la șoarece, șobolan și câine după tratamentul cu macitentan. Aceste modificări au fost în mare măsură reversibile și au fost considerate ca fiind adaptări nepatologice ale ficatului la cererea metabolică crescută.

Macitentan a indus o hiperplazie minimă sau ușoară a mucoasei și o infiltrație inflamatorie a submucoasei la nivelul cavității nazale, în cadrul studiilor de carcinogenitate la șoarece, la toate dozele. Nu a fost observată nicio modificare la nivelul cavității nazale în cadrul studiului de toxicitate efectuat la șoarece pe o durată de 3 luni sau în cadrul studiilor efectuate la șobolan și câine.

Macitentan nu s-a dovedit genotoxic în cadrul unei baterii standard de teste *in vitro* și *in vivo*. Macitentan nu a fost fototoxic în condiții *in vivo* după o doză unică, la expuneri de până la 24 de ori mai mari decât expunerea utilizată la om.

Studiile de carcinogenitate cu durata de 2 ani nu au relevat existența la șobolan și la șoarece a unui potențial carcinogen la expuneri de 18 și, respectiv, de 116 ori mai mari decât expunerea utilizată la om.

Dilatarea tubilor testiculari a fost observată în studiile de toxicitate cronică efectuate la șobolan și câine de sex masculin, cu marje de siguranță de 11,6, respectiv 5,8. Dilatarea tubulară a fost complet reversibilă. După 2 ani de tratament, atrofia tubilor testiculari a fost observată la șobolan la o expunere de 4 ori mai mare decât cea utilizată la om. Hipospermatogeneza a fost observată în cadrul unui studiu pe toată viața privind carcinogenitatea la șobolan și în cadrul unor studii privind toxicitatea după doze repetate la câine, la expuneri care au furnizat marje de siguranță de 9,7 la șobolani și 23 la câini. Marjele de siguranță din punctul de vedere al fertilității au fost 18 pentru șobolanii de sex masculin și 44 pentru șobolanii de sex feminin. Nu au fost constatate modificări testiculare la șoarece după un tratament de cel mult 2 ani.

Macitentan a fost teratogen la iepure și șobolan la toate dozele testate. La ambele specii, au apărut anomalii cardiovasculare și de fuziune a arcului mandibular.

Administrarea macitentan la femelele de șobolan în ultima perioadă a sarcinii și pe toată perioada de alăptare, la niveluri de expunere maternală de 5 ori mai mare decât expunerea utilizată la om, a cauzat o reducere a ratei de supraviețuire a puilor și alterarea capacității reproductive a animalelor care au fost expuse la macitentan în cursul ultimei perioade de viață intrauterină și prin intermediul laptelui, în perioada de alăptare.

Tratamentul șobolanilor tineri, începând din ziua a 4-a până în ziua a 114-a postnatal, a cauzat un declin al creșterii greutateii corporale ducând la efecte secundare asupra dezvoltării (ușoară întârziere a fenomenului de coborâre testiculară, reducerea reversibilă a lungimii oaselor lungi, ciclul estral prelungit). Au fost observate o ușoară creștere a pierderii pre- și post-implantare a embrionului, o scădere a numărului mediu de pui și o scădere a greutateii testiculare și epididimale la expuneri de 7 ori mai mari decât expunerea utilizată la om. Atrofia tubilor testiculari și efecte minime asupra variabilelor reproductive și a morfologiei spermatozoizilor au fost înregistrate la expuneri de 3,8 ori mai mari decât expunerea utilizată la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină (E460i)
Glicolat sodic de amidon tip A
Povidonă
Stearat de magneziu (E470b)
Polisorbat 80 (E433)

Filmul comprimatului

Poli(vinil alcool) (E1203)
Dioxid de titan (E171)
Talc (E553b)
Lecitină din boabe de soia (E322)
Gumă xantan (E415)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere albe, opace de PVC-PE-PVdC/Al, în cutii conținând 15 sau 30 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 decembrie 2013
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 august 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Opsumit 2,5 mg comprimate dispersabile

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat dispersabil conține macitentan 2,5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat dispersabil conține izomaltitol aproximativ 25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate dispersabile.

Comprimate dispersabile rotunde (9 mm), de culoare albă până la aproape albă, având inscripționat textul „2,5” pe o față și textul „Mn” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Opsumit, administrat în monoterapie sau în asociere, este indicat pentru tratamentul de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) la copii și adolescenți cu vârstă între 2 ani și sub 18 ani aflați în clasa funcțională II sau III OMS (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat numai de către un medic cu experiență în tratarea HTAP.

Doze

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între ≥ 2 ani și mai puțin de 18 ani)

Doza zilnică recomandată de Opsumit se stabilește în funcție de greutatea corporală (Tabelul 1).

Opsumit trebuie administrat zilnic, aproximativ la aceeași oră.

Tabelul 1 Schema de administrare a dozei în funcție de greutatea corporală

Greutate corporală (kg)	Doză zilnică	Număr recomandat de comprimate ce trebuie dispersate
Între ≥ 10 și < 20	5 mg	2 x 2,5 mg
Între ≥ 20 și < 40	7,5 mg	3 x 2,5 mg
≥ 40	10 mg	4 x 2,5 mg*

*Opsumit este disponibil și sub formă de comprimat filmat 10 mg. Opsumit administrat sub forma unui comprimat filmat de 10 mg este bioechivalent cu patru comprimate dispersabile de 2,5 mg. Prin urmare, un comprimat filmat poate fi utilizat ca înlocuitor direct în cazul copiilor și adolescenților cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg și vârsta de cel puțin 2 ani (vezi pct. 5.2). Vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului Opsumit comprimate filmate.

Dacă pacientul omite o doză de Opsumit, trebuie să o administreze cât mai curând posibil și apoi să ia doza următoare la ora programată în mod obișnuit. Pacientul nu trebuie să administreze două doze în același timp, în cazul în care a fost omisă o doză.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu vârsta peste 65 ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Pe baza datelor farmacocinetice (FC), nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 4.4 și 5.2). Cu toate acestea, nu există experiență clinică privind utilizarea de macitentan la pacienții cu HTAP care au insuficiență hepatică moderată sau severă. Tratamentul cu Opsumit nu trebuie inițiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă, sau cu valori ale aminotransferazelor hepatice semnificativ crescute din punct de vedere clinic (de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale ($> 3 \times \text{LSVN}$); vezi pct. 4.3 și 4.4).

Insuficiență renală

Pe baza datelor FC, nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală. Nu există experiență clinică privind utilizarea de macitentan la pacienții cu HTAP care au insuficiență renală severă. Utilizarea Opsumit nu este recomandată la pacienții care efectuează ședințe de dializă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite dozele și eficacitatea utilizării de macitentan la copiii cu vârsta sub 2 ani. Datele disponibile în prezent sunt prezentate la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare cu privire la doze.

Mod de administrare

Opsumit trebuie administrat zilnic, pe cale orală, cu sau fără alimente.

Comprimatele dispersabile Opsumit trebuie dizolvate în lichide la temperatura camerei și trebuie administrate doar sub formă de suspensie orală. Suspensia orală trebuie pregătită și administrată folosind fie o lingură, fie un pahar mic. Trebuie să vă asigurați că întreaga doză de medicament a fost administrată. Dacă nu este administrat imediat, medicamentul trebuie aruncat și trebuie pregătită o nouă doză de medicament. Mâinile trebuie să fie bine spălate și uscate înainte și după pregătirea medicamentului (vezi pct. 6.6).

Administrare cu ajutorul unei linguri

Doza zilnică recomandată de comprimat(e) dispersabil(e) trebuie adăugată într-o lingură cu apă potabilă la temperatura camerei pentru a forma un lichid alb tulbure. Lichidul poate fi amestecat ușor timp de 1 până la 3 minute cu ajutorul unui vârf de cuțit pentru a accelera dizolvarea. Fie administrați imediat medicamentul pacientului, fie îl amestecați în continuare cu o porție mică de piure de mere sau de iaurt pentru a facilita administrarea. Se mai adaugă puțină apă sau piure de mere sau iaurt în lingură și se administrează pacientului pentru a vă asigura că întreaga doză de medicament a fost ingerată.

Alternativ, în loc de apă, suspensia orală poate fi pregătită cu suc de portocale, suc de mere sau lapte degresat.

Administrare cu ajutorul unui pahar

Doza zilnică recomandată de comprimat(e) dispersabil(e) trebuie introdusă într-un pahar mic care conține un volum mic (maximum 100 ml) de apă potabilă la temperatura camerei pentru a forma un lichid alb tulbure. Lichidul poate fi amestecat ușor cu o lingură timp de 1 până la 2 minute.

Administrați imediat medicamentul pacientului. Se mai adaugă puțină apă în pahar și se amestecă cu aceeași lingură pentru a dizolva orice eventuală cantitate de medicament rămasă nedizolvată. Tot conținutul paharului trebuie administrat pacientului pentru a vă asigura că întreaga doză de medicament a fost ingerată.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcină (vezi pct. 4.6).
- Femei cu potențial fertil care nu folosesc metode contraceptive fiabile (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Alăptare (vezi pct. 4.6).
- Pacienți cu insuficiență hepatică severă (cu sau fără ciroză) (vezi pct. 4.2).
- Valori inițiale ale aminotransferazelor hepatice (aspartat aminotransferază (AST) și/sau alanin aminotransferază (ALT) $> 3 \times$ limita superioară a valorilor normale) (vezi pct. 4.2. și 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Raportul beneficiu/risc pentru macitentan nu a fost stabilit în cazul pacienților cu hipertensiune arterială pulmonară având statusul funcțional din clasa I OMS.

Funcția hepatică

Creșterea aminotransferazelor hepatice (AST, ALT) a fost asociată cu HTAP și cu antagoniștii receptorilor de endotelină (ERA). Tratamentul cu Opsumit nu trebuie inițiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau cu aminotransferaze crescute ($> 3 \times$ limita superioară a valorilor normale) (vezi pct. 4.2 și 4.3) și nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Testele pentru enzimele hepatice trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului cu Opsumit.

Pacienții trebuie monitorizați în vederea detectării semnelor de leziuni hepatice și se recomandă monitorizarea lunară a valorilor ALT și AST. Dacă intervin creșteri persistente, inexplicabile, relevante din punct de vedere clinic, ale aminotransferazei sau dacă aceste creșteri sunt însoțite de o creștere a bilirubinei $> 2 \times$ limita superioară a valorilor normale sau de simptome clinice de afectare hepatică (de exemplu icter), tratamentul cu Opsumit trebuie întrerupt.

La pacienții care nu au prezentat simptome clinice de afectare hepatică, reinițierea tratamentului cu Opsumit poate fi avută în vedere după revenirea nivelurilor enzimelor hepatice în intervalul de valori normale. Se recomandă consultul unui specialist hepatolog.

Concentrația hemoglobinei

Scăderea concentrațiilor de hemoglobină a fost asociată cu o scădere a concentrației antagoniștilor receptorilor de endotelină (ERA), inclusiv macitentan (vezi pct. 4.8). În studiile controlate față de placebo, scăderile concentrației de hemoglobină asociate macitentan nu au fost progresive, s-au stabilizat după primele 4-12 săptămâni de tratament și au rămas stabile în cursul tratamentului cronic. Au fost raportate cazuri de anemie care au necesitat transfuzie de masă sanguină asociate cu macitentan și alte ERA. Nu este recomandată inițierea tratamentului cu Opsumit la pacienții cu anemie severă. Se recomandă măsurarea concentrațiilor hemoglobinei înainte de inițierea tratamentului, iar testele să fie repetate în cursul tratamentului după cum este indicat din punct de vedere clinic.

Boala veno-ocluzivă pulmonară

Au fost raportate cazuri de edem pulmonar în cazul utilizării vasodilatatoarelor (în principal prostaciline) la pacienții cu boală veno-ocluzivă pulmonară. În consecință, dacă apar semne de edem pulmonar la pacienții cu HTAP aflați sub tratament cu macitentan, trebuie luată în considerare posibilitatea prezenței bolii veno-ocluzive pulmonare.

Utilizarea la femeile cu potențial fertil

Tratamentul cu Opsumit trebuie inițiat la femeile cu potențial fertil numai după ce absența sarcinii a fost verificată, a fost asigurată o consiliere adecvată privind contracepția și în condițiile în care sunt folosite metode contraceptive fiabile (vezi pct. 4.3 și pct. 4.6). Femeile nu trebuie să rămână gravide timp de 1 lună după întreruperea tratamentului cu Opsumit. Se recomandă efectuarea lunară a testului de sarcină în timpul tratamentului cu Opsumit pentru a permite detectarea precoce a sarcinii.

Administrarea concomitentă cu inductori potenți de CYP3A4

În prezența inductorilor potenți de CYP3A4 poate apărea o reducere a eficacității macitentan. Trebuie evitată administrarea concomitentă de macitentan și inductorii potenți de CYP3A4 (de exemplu rifampicină, medicamente din sunătoare, carbamazepină și fenitoină) (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu inhibitori potenți de CYP3A4

Trebuie procedat cu precauție în cazul în care macitentan este administrat concomitent cu inhibitori potenți de CYP3A4 (de exemplu, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, nefazodonă, ritonavir și saquinavir) (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă cu inhibitori moderați duali sau combinați de CYP3A4 și de CYP2C9

Trebuie procedat cu precauție în cazul în care macitentan este administrat concomitent cu inhibitori duali moderați de CYP3A4 și CYP2C9 (de exemplu, fluconazol și amiodaronă) (vezi pct. 4.5).

De asemenea, trebuie procedat cu precauție în cazul în care macitentan este administrat concomitent atât cu un inhibitor moderat al CYP3A4 (de exemplu, ciprofloxacina, ciclosporină, diltiazem, eritromicină, verapamil) cât și cu un inhibitor moderat al CYP2C9 (de exemplu, miconazol, piperină) (vezi pct. 4.5).

Insuficiență renală

Pacienții cu insuficiență renală pot prezenta un risc mai ridicat de hipotensiune arterială și anemie în cursul tratamentului cu macitentan. Prin urmare, trebuie să fie luată în considerare monitorizarea tensiunii arteriale și a hemoglobinei. Nu există experiență clinică privind utilizarea de macitentan la pacienții HTAP cu insuficiență renală severă. Se recomandă precauție în cazul tratamentului la această populație de pacienți. Nu există experiență clinică privind utilizarea de macitentan la pacienții care fac dializă, prin urmare nu se recomandă administrarea Opsumit la această populație de pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Excipienți cu efecte cunoscute

Opsumit comprimate dispersabile conțin izomaltitol. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Alți excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studii *in vitro*

Enzima citocromului P450 CYP3A4 este principala enzimă implicată în metabolizarea macitentan și în formarea metabolitului său activ, cu contribuții minore ale enzimelor CYP2C8, CYP2C9 și CYP2C19 (vezi pct. 5.2). Macitentan și metabolitul său activ nu au efecte inhibitorii sau inductorii relevante clinic asupra enzimelor citocromului P450.

Macitentan și metabolitul său activ nu au efect inhibitor asupra transportatorilor de preluare de la nivel hepatic sau renal la concentrații relevante clinic, incluzând polipeptidele transportatoare de anioni organici (OATP1B1 și OATP1B3). Macitentan și metabolitul său activ nu reprezintă substraturi relevante pentru OATP1B1 și OATP1B3, dar pătrund în ficat prin difuziune pasivă.

Macitentan și metabolitul său activ nu au efect inhibitor asupra pompelor de eflux de la nivel hepatic sau renal la concentrații relevante clinic, incluzând proteina rezistenței multi-drog (P-gp, MDR-1) și transportatorii de extruziune multi-drog și pentru toxine (MATE1 și MATE2-K). Macitentan nu reprezintă un substrat pentru P-gp/MDR-1.

La concentrații relevante clinic, macitentan și metabolitul său activ nu interacționează cu proteinele implicate în transportul sărurilor biliare hepatice, adică cu pompa de export al sărurilor biliare (BSEP) și polipeptida co-transportoare a taurocolatului, dependentă de sodiu (NTCP).

Studii *in vivo*

Inductori puternici ai CYP3A4

Tratamentul concomitent cu rifampicină 600 mg pe zi, un inductor puternic al CYP3A4, a redus expunerea la macitentan la starea de echilibru cu 79%, dar nu a afectat expunerea la metabolitul activ. Trebuie luată în considerare eficacitatea redusă a macitentan în prezența unui inductor puternic al CYP3A4, cum este rifampicina. Trebuie evitată administrarea concomitentă de macitentan și inductorii puternici ai CYP3A4 (vezi pct. 4.4).

Ketoconazol

În prezența ketoconazolului 400 mg o dată pe zi, un inhibitor puternic al CYP3A4, expunerea la macitentan a crescut de aproximativ 2 ori. Creșterea previzionată a fost de aproximativ 3 ori în prezența ketoconazolului 200 mg de două ori pe zi, folosind modelul farmacocinetic cu bază fiziologică (PBPK). Trebuie avute în vedere incertitudinile cu privire la aceste modele. Expunerea la metabolitul activ al macitentan a fost redusă cu 26%. Trebuie procedat cu precauție atunci când macitentan este administrat concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (vezi pct. 4.4).

Fluconazol

În prezența fluconazolului 400 mg o dată pe zi, un inhibitor moderat dual al CYP3A4 și al CYP2C9, expunerea la macitentan poate crește de aproximativ 3,8 ori, folosind modelul PBPK. Cu toate acestea, nu au existat modificări relevante clinic ale expunerii la metabolitul activ al macitentan. Trebuie avute în vedere incertitudinile cu privire la aceste modele. Trebuie procedat cu precauție atunci când macitentan este administrat concomitent cu inhibitori duali moderați ai CYP3A4 și ai CYP2C9 (de exemplu, fluconazol și amiodaronă) (vezi pct. 4.4).

De asemenea, trebuie procedat cu precauție în cazul în care macitentan este administrat concomitent atât cu un inhibitor moderat al CYP3A4 (de exemplu, ciprofloxacină, ciclosporină, diltiazem, eritromicină, verapamil) cât și cu un inhibitor moderat al CYP2C9 (de exemplu, miconazol, piperină) (vezi pct. 4.4).

Warfarină

Macitentan administrat în doze multiple de 10 mg o dată pe zi nu a avut niciun efect asupra expunerii la S-warfarină (substrat al CYP2C9) sau R-warfarină (substrat al CYP3A4) după o doză unică de 25 mg warfarină. Efectul farmacodinamic al warfarinei asupra raportului internațional normalizat (INR) nu a fost afectat de macitentan. Farmacocinetica macitentan și a metabolitului său activ nu a fost afectată de warfarină.

Sildenafil

La starea de echilibru, expunerea la sildenafil în doză de 20 mg de trei ori pe zi a fost crescută cu 15% în cursul administrării concomitente de macitentan 10 mg o dată pe zi. Sildenafilul, un substrat al CYP3A4, nu a afectat farmacocinetica macitentan, existând în schimb o reducere cu 15% a expunerii la metabolitul activ al macitentan. Aceste modificări nu au fost considerate ca fiind relevante

clinic. Într-un studiu controlat față de placebo la pacienți cu HTAP, au fost demonstrate eficacitatea și siguranța tratamentului cu macitentan administrat concomitent cu sildenafil.

Ciclosporina A

Tratamentul concomitent cu ciclosporină A 100 mg de două ori pe zi, un inhibitor al CYP3A4 și OATP, nu a afectat expunerea la macitentan și metabolitul său activ, în starea de echilibru, într-o măsură relevantă clinic.

Contraceptive hormonale

Macitentan 10 mg o dată pe zi nu a afectat farmacocinetica unui contraceptiv oral (noretisteron 1 mg și etinilestradiol 35 µg).

Medicamente substrat al proteinei de rezistență la cancerul mamar (BCRP)

Administrarea de macitentan 10 mg o dată pe zi nu a afectat farmacocinetica unui medicament substrat al BCRP (riociguat 1 mg; rosuvastatină 10 mg).

Copii și adolescenți

Studiile privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Utilizarea la femeile cu potențial fertil/Contracepția la bărbați și femei

Tratamentul cu Opsumit trebuie inițiat la femeile cu potențial fertil numai după ce absența sarcinii a fost verificată, a fost asigurată o consiliere adecvată privind contracepția și în condițiile în care sunt folosite metode contraceptive fiabile (vezi pct. 4.3 și pct. 4.4). Femeile nu trebuie să rămână gravide timp de 1 lună după întreruperea tratamentului cu Opsumit. Se recomandă efectuarea lunară a testului de sarcină în timpul tratamentului cu Opsumit pentru a permite detectarea precoce a sarcinii.

Sarcina

Nu există date cu privire la utilizarea macitentan la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om rămâne necunoscut. Opsumit este contraindicat în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive fiabile (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă macitentan se excretă în laptele uman. La șobolan, macitentan și metabolii săi sunt excretați în lapte în perioada de lactație (vezi pct. 5.3). Riscul pentru copilul alăptat nu poate fi exclus. Administrarea Opsumit este contraindicată în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea masculină

A fost observată dezvoltarea atrofiei tubilor testiculari la animalele de sex masculin după tratamentul cu macitentan (vezi pct. 5.3). A fost observată scăderea numărului de spermatozoizi la pacienții cărora li s-au administrat ERA. Macitentan, ca și alte ERA, poate avea un efect advers asupra spermatogenezei la bărbați.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Macitentan are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu s-au efectuat studii asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pot apărea reacții adverse (de exemplu cefalee, hipotensiune arterială), care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse în studiul clinic SERAPHIN au fost rinofaringita (14,0%), cefaleea (13,6%) și anemia (13,2%, vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Siguranța utilizării macitentan a fost evaluată în cadrul unui studiu de lungă durată, controlat cu placebo, la 742 pacienți adulți și adolescenți cu HTAP simptomatică (studiul SERAPHIN). Durata medie de tratament a fost de 103,9 săptămâni în grupul cu administrare de macitentan 10 mg și 85,3 săptămâni în grupul cu administrare de placebo. Reacțiile adverse asociate macitentan, înregistrate în acest studiu clinic, sunt prezentate mai jos în formă tabelară. Reacțiile adverse observate după punerea pe piață sunt de asemenea incluse.

Frecvențele de apariție sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10.000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Rinofaringită
	Foarte frecvente	Bronșită
	Frecvente	Faringită
	Frecvente	Gripă
	Frecvente	Infecții ale tractului urinar
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Anemie, scăderea concentrației hemoglobinei ⁵
	Frecvente	Leucopenie ⁶
	Frecvente	Trombocitopenie ⁷
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Reacții de hipersensibilitate (de exemplu angioedem, prurit, erupție cutanată tranzitorie) ¹
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipotensiune arterială ² , hiperemie facială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Congestie nazală ¹
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Creșteri ale concentrațiilor aminotransferazelor ⁴
Tulburări ale sistemului reproducător și ale sânului	Frecvente	Creșterea hemoragiilor uterine ⁸
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Edem, retenție de lichide ³

¹Date provenite din studii grupate, controlate cu placebo.

⁸Includ hemoragie menstruală abundentă, hemoragie uterină anormală, hemoragie intermenstruală, hemoragie uterină/vaginală, polimenoree și menstruație neregulată. Frecvența este stabilită în funcție de expunerea în cazul femeilor.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

² Hipotensiunea arterială a fost asociată cu utilizarea ERA, inclusiv macitentan. În studiul SERAPHIN, un studiu dublu-orb, de lungă durată, la pacienți cu HTAP, hipotensiunea arterială a fost raportată la 7,0% și 4,4% dintre pacienții tratați cu macitentan 10 mg, respectiv cu placebo. Aceasta corespunde

cu 3,5 evenimente/100 pacienți-an pentru macitentan 10 mg și 2,7 evenimente/100 pacienți-an pentru placebo.

³ Edemul/retenția de lichide a fost asociat(ă) cu utilizarea ERA, inclusiv macitentan. În studiul SERAPHIN, un studiu dublu-orb, de lungă durată, la pacienți cu HTAP, incidența reacțiilor adverse soldate cu edem, în grupurile tratate cu macitentan 10 mg și cu placebo, a fost de 21,9% și respectiv de 20,5%. Într-un studiu dublu-orb la pacienți adulți cu fibroză pulmonară idiopatică, incidența reacțiilor adverse soldate cu edem periferic, în grupurile tratate cu macitentan și cu placebo a fost de 11,8% și respectiv de 6,8%. În două studii clinice în regim dublu-orb la pacienți adulți cu ulcere digitale asociate cu scleroza sistemică, incidența reacțiilor adverse soldate cu edem periferic a fost cuprinsă între 13,4% și 16,1% la grupurile tratate cu macitentan 10 mg și între 6,2% și 4,5% la grupurile tratate cu placebo.

Anomalii ale rezultatelor de laborator

⁴Aminotransferazele hepatice

Incidența cazurilor de creștere a aminotransferazei (ALT/AST) $> 3 \times$ limita superioară a valorilor normale a fost de 3,4% pentru macitentan 10 mg și 4,5% pentru placebo în cadrul studiului SERAPHIN, un studiu dublu-orb la pacienți cu HTAP. Creșterile $> 5 \times$ limita superioară a valorilor normale au apărut la 2,5% dintre pacienții cu administrare de macitentan 10 mg față de 2% în cazul pacienților cu administrare de placebo.

⁵Hemoglobină

În studiul SERAPHIN, un studiu dublu-orb desfășurat la pacienți cu HTAP, macitentan 10 mg a fost asociat cu o scădere medie a hemoglobinei de 1 g/dl față de placebo. O scădere față de momentul inițial a concentrației hemoglobinei sub 10 g/dl a fost raportată la 8,7% dintre pacienții cu administrare de macitentan 10 mg și la 3,4% dintre pacienții cu administrare de placebo.

⁶Leucocite

În studiul SERAPHIN, un studiu dublu-orb desfășurat la pacienți cu HTAP, administrarea macitentan 10 mg a fost asociată cu o scădere a numărului mediu de leucocite față de momentul inițial de $0,7 \times 10^9/l$, comparativ cu nicio schimbare în cazul pacienților cu administrare de placebo.

⁷Trombocite

În studiul SERAPHIN, un studiu dublu-orb desfășurat la pacienți cu HTAP, administrarea macitentan 10 mg a fost asociată cu o scădere a numărului mediu de trombocite de $17 \times 10^9/l$, comparativ cu o scădere medie de $11 \times 10^9/l$ în cazul pacienților cu administrare de placebo.

Siguranța pe termen lung

Dintre cei 742 de pacienți care au participat la studiul pivot în regim dublu orb SERAPHIN, 550 de pacienți au fost incluși în studiul de prelungire pe termen lung în regim deschis (RD). (Grupul RD a inclus 182 de pacienți care au continuat tratamentul cu macitentan 10 mg și 368 de pacienți cărora li s-a administrat placebo sau macitentan 3 mg și au trecut la macitentan 10 mg.)

Monitorizarea pe termen lung a acestor 550 de pacienți pentru o durată medie de expunere de 3,3 ani și o expunere maximă de 10,9 ani a indicat un profil de siguranță similar cu cel descris mai sus în timpul etapei în regim dublu orb a studiului SERAPHIN.

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între ≥ 2 ani și mai puțin de 18 ani)

Siguranța administrării de macitentan a fost evaluată în studiul TOMORROW, un studiu de fază 3 la pacienți copii și adolescenți cu HTAP. Un număr total de 72 de pacienți cu vârsta cuprinsă între ≥ 2 ani

și mai puțin de 18 ani au fost randomizați și au primit Opsumit. Vârsta medie la înrolare a fost de 10,5 ani (interval 2,1 ani-17,9 ani). Durata mediană a tratamentului în cadrul studiului randomizat a fost de 168,4 săptămâni (interval 12,9 săptămâni-312,4 săptămâni) în brațul cu Opsumit.

La nivel global, profilul de siguranță la copiii și adolescenții din această grupă de vârstă a fost în concordanță cu cel observat la populația adultă. În plus față de reacțiile adverse enumerate în tabelul de mai sus, au fost raportate următoarele reacții adverse pediatrice: infecția tractului respirator superior (31,9%), rinită (8,3%) și gastroenterită (11,1%).

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între ≥ 1 lună și mai puțin de 2 ani)

Alți 11 pacienți, cu vârsta cuprinsă între ≥ 1 lună și mai puțin de 2 ani, au fost înrolați pentru a primi Opsumit fără a fi randomizați, 9 pacienți din cadrul brațului cu administrare în regim deschis al studiului TOMORROW și 2 pacienți japonezi din cadrul studiului PAH3001. La momentul înrolării, intervalul de vârstă al pacienților din studiul TOMORROW a fost de la 1,2 ani până la 1,9 ani, iar durata mediană a tratamentului a fost de 37,1 săptămâni (interval 7,0-72,9 săptămâni). La momentul înrolării, vârsta celor 2 pacienți din studiul PAH3001 a fost de 21 de luni și, respectiv, 22 de luni.

La nivel global, profilul de siguranță la copiii din această grupă de vârstă a fost în concordanță cu cel observat la populația adultă și la copiii și adolescenții cu vârstă între ≥ 2 ani și mai puțin de 18 ani, cu toate acestea, sunt disponibile date clinice de siguranță foarte limitate pentru a putea formula o concluzie robustă privind siguranța la copii cu vârsta sub 2 ani.

Siguranța și eficacitatea macitentan la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost stabilite (vezi pct. 4.2).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Macitentan a fost administrat în doză unică de cel mult 600 mg la subiecți adulți sănătoși. Au fost observate reacții adverse sub formă de cefalee, greață și vărsături. În caz de supradozaj trebuie luate măsuri de susținere standard, după caz. Din cauza gradului mare de legare de proteine al macitentan, este puțin probabil ca dializa să fie eficientă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihipertensive, antihipertensive pentru hipertensiune arterială pulmonară, codul ATC: C02KX04.

Mecanism de acțiune

Endotelina (ET)-1 și receptorii săi (ET_A și ET_B) mediază o diversitate de efecte cum sunt vasoconstricție, fibroză, proliferare, hipertrofie și inflamație. În condiții patologice cum este HTAP, sistemul ET local este stimulat și implicat în procesele de hipertrofie vasculară și deteriorare a organelor.

Macitentan este un antagonist potent al receptorilor de endotelină, activ atât asupra receptorilor ET_A, cât și ET_B, activ prin administrare pe cale orală și de aproximativ 100 ori mai selectiv pentru ET_A comparativ cu ET_B *in vitro*. Macitentan prezintă o afinitate înaltă și un grad mare de ocupare

a receptorilor ET în celulele musculare netede din peretele arterei pulmonare, la om. Aceasta previne activarea, mediată prin endotelină, a sistemelor celui de-al doilea mesager, care provoacă vasoconstricție și proliferarea celulelor musculare netede.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară

Un studiu multicentric, dublu-orb, controlat față de placebo, pe grupuri paralele de studiu, axat pe evenimente, de fază 3, pentru determinarea rezultatelor (AC-055-302/SERAPHIN) a fost efectuat la 742 pacienți cu HTAP simptomatică, care au fost randomizați în trei grupe de tratament (placebo [N = 250], 3 mg [N = 250] sau 10 mg [N = 242] de macitentan o dată pe zi), pentru a evalua efectul de lungă durată asupra morbidității și mortalității.

La momentul inițial, majoritatea pacienților înrolați (64%) erau tratați cu o doză stabilă dintr-un tratament specific pentru HTAP, adică inhibitori de fosfodiesterază pe cale orală (61%) și/sau prostanoizi pe cale inhalatorie/orală (6%).

Criteriul primar final de evaluare a fost timpul până la prima apariție a unui eveniment de morbiditate sau mortalitate, până la finalul tratamentului dublu-orb, definit ca deces, septostomie atrială, transplant pulmonar, inițierea tratamentului intravenos (i.v.) sau subcutanat (s.c.) cu prostanoizi sau alt mod de agravare a HTAP. Alt mod de agravare a HTAP a fost definit ca prezența tuturor următoarelor trei componente: o scădere stabilă a distanței la testul de mers de 6 minute (6MWD) sau de cel puțin 15% față de momentul inițial, o agravare a simptomelor HTAP (agravarea clasei funcționale OMS sau a insuficienței cardiace drepte) și necesitatea unui tratament nou pentru HTAP. Toate evenimentele au fost confirmate de o comisie de control independentă, care a lucrat în regim orb față de alocarea tratamentului.

Toți pacienții au fost urmăriți până la sfârșitul studiului (EOS) din punct de vedere al semnelor vitale. EOS a fost declarat momentul în care a fost atins numărul predefinit de evenimente aparținând criteriului primar final de evaluare. În perioada dintre sfârșitul tratamentului (EOT) și EOS, pacienții au putut primi macitentan 10 mg în regim deschis sau un tratament pentru HTAP alternativ. Mediana duratei globale a tratamentului dublu-orb a fost de 115 săptămâni (cel mult 188 săptămâni în cazul macitentan).

Vârsta medie pentru întregul lot de pacienți a fost de 46 ani (între 12 și 85 ani, incluzând 20 pacienți sub 18 ani, 706 pacienți între 18 și 74 ani și 16 pacienți cu vârsta de 75 ani sau mai mare), majoritatea subiecților fiind de rasă caucaziană (55%) și de sex feminin (77%). Aproximativ 52%, 46% și 2% dintre pacienți au fost în clasa funcțională OMS II, III și, respectiv, IV.

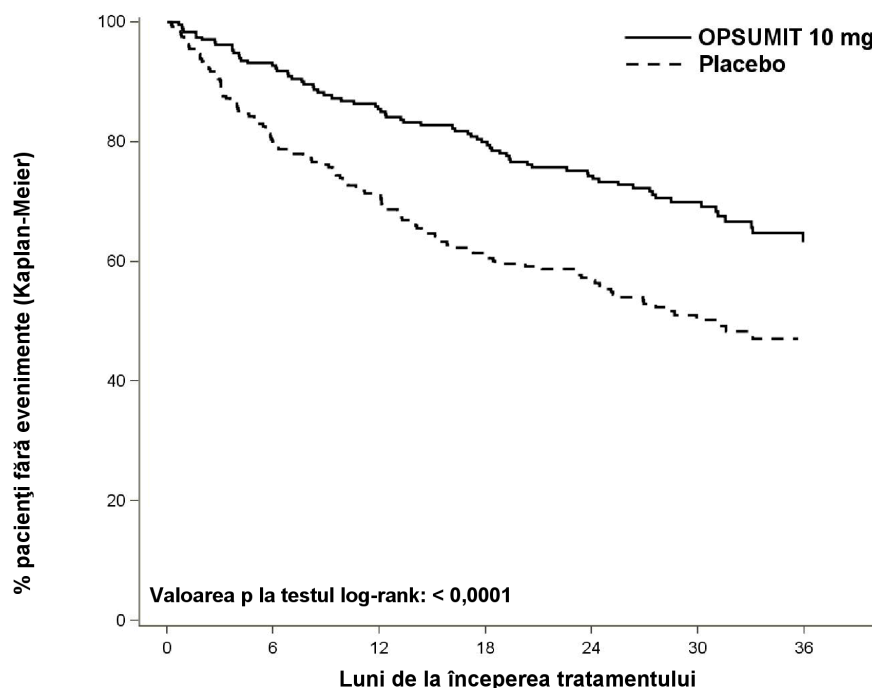
HTAP idiopatică sau congenitală a reprezentat cea mai frecventă etiologie la populația inclusă în studiu (57%), urmată de HTAP datorată tulburărilor de țesutului conjunctiv (31%), HTAP asociată cu boală cardiacă congenitală simplă corectată (8%) și HTAP asociată cu alte etiologii (medicamente și toxine [3%] și HIV [1%]).

Rezultatele evaluării

Tratamentul cu macitentan 10 mg a determinat o reducere cu 45% a riscului (raport de risc [RR] 0,55; 97,5% ÎI: 0,39 până la 0,76; logrank $p < 0,0001$) pentru criteriul compozit final de evaluare a morbi-mortalității până la EOT, comparativ cu placebo [Figura 1 și Tabelul 2]. Efectul tratamentului s-a instalat precoce și a fost stabil.

Eficacitatea macitentan 10 mg în ceea ce privește criteriului primar final de evaluare a fost constantă pentru toate subgrupele de vârstă, sex, origine etnică, regiune geografică, etiologie, pentru monoterapie ca și pentru combinația cu un alt tratament pentru HTAP, precum și pentru toate clasele funcționale OMS (I/II și III/IV).

Figura 1 Estimările Kaplan-Meier privind primul eveniment de morbiditate-mortalitate în SERAPHIN



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

Tabelul 2 Rezumatul evenimentelor din categoria rezultatelor urmărite

Criterii finale de evaluare și statistici	Pacienți cu evenimente		Compararea tratamentelor: Macitentan 10 mg comparativ cu Placebo			
	Placebo (N = 250)	Macitentan 10 mg (N = 242)	Reducere a riscului absolut	Reducere a riscului relativ (97,5% ÎÎ)	RR ^a (97,5% ÎÎ)	Valoarea p logrank
Eveniment de morbiditate-mortalitate^b	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Deces^c n (%)	19 (7,6%)	14 (5,8%)	2%	36% (-42%; 71%)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Agravarea HTAP n (%)	93 (37,2%)	59 (24,4%)	13%	49% (27%; 65%)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
i.v./s.c. Inițiere prostanoid n (%)	6 (2,4%)	1 (0,4%)	2%			

^a = bazat pe modelul Cox al riscului proporțional

^b = % de pacienți cu un eveniment la 36 luni = $100 \times (1 - \text{estimarea KM})$

^c = decesul de orice cauză până la EOT, indiferent de agravarea anterioară

Numărul deceselor de orice cauză până la EOS cu macitentan 10 mg a fost de 35 versus 44 cu placebo (RR 0,77; 97,5% ÎÎ: 0,46 până la 1,28).

Riscul de deces din cauza HTAP sau spitalizare pentru HTAP până la EOT a fost redus cu 50% (RR 0,50; 97,5% ÎÎ: 0,34 până la 0,75; logrank p < 0,0001) la pacienții care au primit macitentan 10 mg (50 evenimente) comparativ cu placebo (84 evenimente). La 36 luni, 44,6% dintre

pacienții la care s-a administrat placebo și 29,4% dintre pacienții la care s-a administrat macitentan 10 mg (reducerea absolută a riscului = 15,2%) au fost spitalizați pentru HTAP sau au decedat dintr-o cauză legată de HTAP.

Criterii finale de evaluare în categoria simptomelor

Capacitatea de efort fizic a fost evaluată ca criteriu secundar final de evaluare. Tratamentul cu macitentan 10 mg a condus, în luna a 6-a, la o creștere medie, corectată față de placebo, a 6MWD de 22 metri (97,5% ÎI: 3 până la 41; $p = 0,0078$). Evaluarea 6MWD pe clase funcționale a dus la o creștere medie, corectată față de placebo, de la momentul inițial la luna a 6-a, de 37 metri (97,5% ÎI: 5 până la 69) la pacienții din clasa funcțională III/IV și de 12 metri (97,5% ÎI: -8 până la 33) la pacienții din clasa funcțională I/II. Creșterea 6MWD obținută cu macitentan a fost menținută pe toată durata studiului.

Tratamentul cu macitentan 10 mg la luna a 6-a a condus la obținerea unei probabilități cu 74% mai mari de îmbunătățire a clasei funcționale OMS, prin comparație cu placebo (raport de risc 1,74; 97,5% ÎI: 1,10 până la 2,74; $p = 0,0063$).

Macitentan 10 mg a îmbunătățit calitatea vieții conform evaluării efectuate cu chestionarul SF-36.

Criterii finale de evaluare hemodinamice

Parametrii hemodinamici au fost evaluați la un subset de pacienți (placebo [$N = 67$], macitentan 10 mg [$N = 57$]) după 6 luni de tratament. Pacienții tratați cu macitentan 10 mg au obținut o reducere mediană de 36,5% (97,5% ÎI: 21,7 până la 49,2%) a rezistenței vasculare pulmonare și o creștere de 0,58 l/min/m² (97,5% ÎI: 0,28 până la 0,93 l/min/m²) a indicelui cardiac, comparativ cu placebo.

Date pe termen lung în HTAP

În cadrul monitorizării pe termen lung a unui număr de 242 de pacienți cărora li s-a administrat macitentan 10 mg în etapa dublu orb (DO) a studiului SERAPHIN, dintre care 182 au continuat cu macitentan în cadrul studiului de prelungire în regim deschis (RD) (RD SERAPHIN) (grup DO/RD), estimările Kaplan-Meier de supraviețuire la 1, 2, 5, 7 și 9 ani au fost de 95%, 89%, 73%, 63% și respectiv 53%. Durata mediană de monitorizare a fost de 5,9 ani.

Copii și adolescenți

Eficacitatea la copii și adolescenți are la bază, în principal, un exercițiu de extrapolare care constă în corelarea expunerii cu intervalul de doze eficiente la adulți, având în vedere similitudinea bolii la copii și adulți, precum și datele de susținere privind eficacitatea și siguranța din studiul clinic de fază 3 TOMORROW descris mai jos.

Un studiu clinic de fază 3, multicentric, randomizat, în regim deschis, cu o perioadă de extensie în regim deschis cu un singur braț (TOMORROW) a fost efectuat pentru a evalua farmacocinetica, eficacitatea și siguranța administrării de macitentan la copii și adolescenți cu HTAP simptomatică.

Criteriul primar final de evaluare a fost caracterizarea farmacocineticii (vezi pct. 5.2).

Principalul criteriu compozit secundar final de evaluare a fost timpul până la prima apariție a unui eveniment de progresie a bolii confirmat de Comisia pentru evenimente clinice (CEC), care a avut loc între randomizare și vizita de la sfârșitul perioadei de bază (EOCP), definit ca deces (de orice cauză), septostomie atrială sau anastomoză Potts, înscriere pe lista de transplant pulmonar, spitalizare din cauza agravării HTAP sau agravării clinice a HTAP. Agravarea clinică a HTAP a fost definită ca: necesitatea sau inițierea unui nou tratament specific pentru HTAP sau a tratamentului intravenos cu diuretice sau administrarea continuă a oxigenului și cel puțin una dintre următoarele: agravarea clasei funcționale OMS sau apariția *de novo* sau agravarea sincopei sau apariția *de novo* sau agravarea a cel

puțin 2 simptome ale HTAP sau apariția *de novo* sau agravarea semnelor de insuficiență cardiacă dreaptă care nu răspund la administrarea de diuretice orale.

Alte criterii secundare finale de evaluare au inclus timpul până la prima spitalizare pentru HTAP confirmată de CEC, timpul până la decesul din cauza HTAP confirmat de CEC, ambele tipuri de evenimente survenite între randomizare și EOCP, timpul până la decesul de orice cauză între randomizare și EOCP, modificarea clasei funcționale OMS și datele privind nivelul fragmentului N-terminal al pro-peptidului natriuretic cerebral (NT-proBNP).

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între ≥ 2 ani și mai puțin de 18 ani)

Un număr total de 148 de pacienți cu vârsta cuprinsă între ≥ 2 ani și < 18 ani au fost randomizați în raport 1:1 pentru a primi fie macitentan, fie tratament standard (SoC). SoC a inclus tratament nespecific pentru HTAP și/sau tratament cu până la 2 medicamente specifice pentru HTAP (inclusiv un alt ERA) și a exclus tratamentul cu macitentan și prostanoizi i.v./s.c. Vârsta medie a fost de 9,8 ani (interval 2,1 ani-17,9 ani), cu 35 (23,6%) de pacienți cu vârsta ≥ 2 și < 6 ani, 61 (41,2%) cu vârsta ≥ 6 și < 12 ani și 52 (35,1%) cu vârsta ≥ 12 și < 18 ani. Majoritatea pacienților au fost de rasă caucaziană (51,4%) și de sex feminin (59,5%). Pacienții au fost fie în clasa funcțională I OMS (25,0%), fie în clasa funcțională II OMS (56,1%), fie în clasa funcțională III OMS (18,9%).

HTAP idiopatică a fost cea mai frecventă etiologie în cadrul populației studiate (48,0%), urmată de HTAP asociată cu boală cardiacă congenitală corectată chirurgical (28,4%), HTAP cu boală cardiacă congenitală concomitentă (17,6%), HTAP ereditară (4,1%) și HTAP asociată cu tulburări ale țesutului conjunctiv (2,0%). Boala cardiacă congenitală concomitentă a inclus, de regulă, doar defecte concomitente de mici dimensiuni, cum ar fi șuntul pre-tricuspidian, șuntul post-tricuspidian, defectul septal atrial, defectul septal ventricular, persistența de canal arterial, niciunul dintre acestea nefiind considerat cauza HTAP de orice grad.

Durata medie a tratamentului în cadrul studiului randomizat a fost de 183,4 săptămâni în brațul cu macitentan și de 130,6 săptămâni în brațul cu SoC.

Au fost observate mai puține evenimente legate de principalul criteriu secundar final de evaluare privind progresia bolii confirmată de CEC în brațul cu macitentan (21 evenimente/73 pacienți, 29%) în comparație cu brațul cu SoC (24 evenimente/75 pacienți, 32%), o reducere a riscului absolut de 3%. Raportul de risc a fost de 0,828 (ÎI 95% 0,460; 1,492; valoare p stratificată pe 2 fețe = 0,567). Tendința numerică spre beneficiu a fost determinată în principal de agravarea clinică a HTAP.

Alte analize secundare privind eficacitatea

Același număr de evenimente privind prima spitalizare pentru HTAP confirmată a fost observat în ambele grupuri (macitentan 11 vs. SoC 11; RR ajustat = 0,912, ÎI 95% = [0,393; 2,118]). În ceea ce privește intervalul de timp până la decesul din cauza HTAP confirmat de CEC și decesul de orice cauză, s-a observat un număr total de 7 decese (dintre care 6 din cauza HTAP confirmate de CEC) în grupul cu macitentan în comparație cu 6 decese (dintre care 4 din cauza HTAP confirmate de CEC) în grupul cu SoC.

A existat un procent numeric mai ridicat de pacienți aflați în clasa funcțională I sau II OMS în brațul cu macitentan în comparație cu brațul cu SoC raportat în Săptămâna 12 (88,7% în brațul cu macitentan în comparație cu 81,7% în brațul cu SoC) și în Săptămâna 24 (90,0% în brațul cu macitentan în comparație cu 82,5% în brațul cu SoC).

Tratamentul cu macitentan a avut tendința de a reduce nivelul inițial al NT-proBNP (pmol/l) în Săptămâna 12 în comparație cu brațul cu SoC (medie geometrică: 0,72; ÎI 95%: între 0,49 și 1,05), dar rezultatele nu au fost semnificative din punct de vedere statistic (valoare p pe 2 fețe fiind 0,086). Tendința nesemnificativă clinic a fost mai puțin evidentă în Săptămâna 24 (medie geometrică: 0,97; ÎI 95%: între 0,66 și 1,43; valoare p pe 2 fețe fiind 0,884).

Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu vârstă între ≥ 2 ani și sub 18 ani au fost similare cu cele înregistrate la pacienții adulți.

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între ≥ 1 lună și mai puțin de 2 ani)

Un număr suplimentar de 11 pacienți, cu vârsta cuprinsă între ≥ 1 lună și mai puțin de 2 ani, au fost înrolați pentru a primi macitentan fără randomizare, 9 pacienți din brațul în regim deschis al studiului TOMORROW și 2 pacienți japonezi din studiul PAH3001. PAH3001 a fost un studiu de fază 3 multicentric, în regim deschis, cu un singur braț, cu copii și adolescenți japonezi (cu vârsta între ≥ 3 luni și <15 ani) cu HTAP, efectuat pentru a evalua farmacocinetica și eficacitatea administrării de macitentan.

La momentul inițial, 6 pacienți din studiul TOMORROW primeau tratament cu inhibitor de PDE5. La momentul înrolării, intervalul de vârstă al pacienților a variat între 1,2 ani-1,9 ani. Pacienții erau fie în clasa funcțională II OMS (4), fie în clasa funcțională I OMS (5). HTAP asociată unei boli cardiace congenitale a fost cea mai frecventă etiologie (5 pacienți), urmată de HTAP idiopatică (4 pacienți). Doza zilnică administrată inițial a fost de 2,5 mg macitentan până când pacienții au împlinit vârsta de 2 ani. După o perioadă mediană de urmărire de 37,3 săptămâni, niciunul dintre pacienți nu a prezentat evenimente de progresie a bolii confirmate de CEC, spitalizări pentru HTAP confirmate de CEC, decese din cauza HTAP confirmate de CEC sau evenimente de deces de orice cauză. Nivelul NT-proBNP a scăzut cu 42,9% (n=6) în Săptămâna 12, cu 53,2% (n=5) în Săptămâna 24 și cu 26,1% (n=6) în Săptămâna 36.

La momentul inițial, 1 pacient japonez din studiul PAH3001 primea tratament cu inhibitor de PDE5. Ambii pacienți japonezi erau de sex masculin și vârsta lor la momentul înrolării a fost de 21 și, respectiv, 22 de luni. Ambii pacienți erau în clasa funcțională I Panama și, respectiv, clasa funcțională II Panama, iar etiologia principală a fost HTAP survenită după corecția chirurgicală. În Săptămâna 24, s-a observat o reducere a nivelurilor inițiale ale NT-proBNP de -3,894 pmol/l și, respectiv, -16,402 pmol/l.

Corelarea expunerii cu pacienții adulți nu a fost stabilită în această grupă de vârstă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica macitentan și a metabolitului său activ au fost studiate în principal la subiecți adulți sănătoși. Expunerea la macitentan la pacienții cu HTAP a fost de aproximativ 1,2 ori mai mare decât la subiecții sănătoși. Expunerea la metabolitul activ, care este de aproximativ 5 ori mai puțin potent decât macitentan, a fost de aproximativ 1,3 ori mai mare la pacienți decât la subiecții sănătoși. Farmacocinetica macitentan la pacienții cu HTAP nu a fost influențată de severitatea bolii.

După administrare repetată, farmacocinetica macitentan este proporțională cu doza până la 30 mg inclusiv.

Absorbție

Concentrația plasmatică maximă a macitentan se obține la aproximativ 8-9 ore de la administrarea de comprimate filmate și comprimate dispresabile. După aceea, concentrația plasmatică a macitentan și a metabolitului său activ scade lent, cu un timp aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 16 ore, respectiv 48 ore.

La subiecții sănătoși, expunerea la macitentan și la metabolitul său activ nu este modificată de prezența alimentelor, prin urmare macitentan poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

Macitentan și metabolitul său activ sunt puternic legate de proteinele plasmatică ($> 99\%$), în principal de albumină și într-o mai mică măsură de alfa1-acid glicoproteină. Macitentan și metabolitul său

activ ACT-132577 sunt bine distribuiți în țesuturi, după cum o indică volumul de distribuție aparent (V_{ss}/F) de aproximativ 50 l și 40 l pentru macitentan, respectiv ACT-132577.

Metabolizare

Macitentan are patru căi primare de metabolizare. Depropilarea oxidativă a sulfamidei conduce la formarea unui metabolit activ farmacologic. Această reacție depinde de sistemul citocromului P450, în principal CYP3A4 (aproximativ 99%), cu contribuții minore ale CYP2C8, CYP2C9 și CYP2C19. Metabolitul activ circulă în plasma umană și poate contribui la efectul farmacologic. Alte căi metabolice generează produse care nu au activitate farmacologică. Pentru aceste căi, CYP2C9 joacă un rol predominant, cu contribuții minore ale CYP2C8, CYP2C19 și CYP3A4.

Eliminare

Macitentan este excretat numai după o metabolizare amplă. Calea de excreție majoră este prin urină, contând pentru aproximativ 50% din doză. Comparație între comprimatul filmat și comprimatul dispersabil

Bioechivalența în cazul macitentan 10 mg a fost stabilită între comprimatul filmat și 4 comprimate dispersabile x 2,5 mg în cadrul unui studiu cu 28 de subiecți sănătoși.

Grupuri speciale de pacienți

Nu există un efect relevant clinic al vârstei, sexului sau originii etnice asupra farmacocineticii macitentan și metabolitului său activ.

Insuficiența renală

Expunerea la macitentan și la metabolitul său activ a fost crescută de 1,3, respectiv 1,6 ori la pacienții adulți cu insuficiență renală severă. Această creștere nu este considerată ca fiind relevantă clinic (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiența hepatică

Expunerea la macitentan a scăzut cu 21%, 34% și 6%, iar expunerea la metabolitul său activ cu 20%, 25% și 25% la subiecții adulți cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă, respectiv. Această scădere nu este considerată ca fiind relevantă clinic (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între ≥ 1 lună și mai puțin de 18 ani)

Farmacocinetica macitentan și a metabolitului său activ, aprocitentan, a fost caracterizată la 47 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta ≥ 2 ani și la 11 pacienți copii cu vârsta între ≥ 1 lună și mai puțin de 2 ani.

Regimurile de administrare a dozelor de macitentan în funcție de greutatea corporală au dus la expuneri observate/simulate la pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 ani și mai puțin de 18 ani, comparabile cu expunerile observate la pacienți adulți cu HTAP și la subiecți adulți sănătoși care au primit doza de 10 mg o dată pe zi.

În cazul copiilor din grupa de vârstă cuprinsă între ≥ 1 lună și mai puțin de 2 ani nu s-au realizat expuneri la macitentan comparabile cu cele ale pacienților adulți cu HTAP care au primit doza de 10 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

La câine, macitentan a determinat scăderea tensiunii arteriale la expuneri similare expunerii terapeutice la om. Îngroșarea intimei arterelor coronare a fost observată la o expunere de 17 ori mai mare decât cea de la om, după un interval cuprins între 4 și 39 săptămâni de tratament. Datorită

sensibilității specifice pentru fiecare specie și marjei de siguranță, această constatare nu este considerată ca fiind relevantă pentru om.

A fost observată creșterea greutateii ficatului și hipertrofia hepatocelulară la șoarece, șobolan și câine după tratamentul cu macitentan. Aceste modificări au fost în mare măsură reversibile și au fost considerate ca fiind adaptări nepatologice ale ficatului la cererea metabolică crescută.

Macitentan a indus o hiperplazie minimă sau ușoară a mucoasei și o infiltrație inflamatorie a submucoasei la nivelul cavității nazale, în cadrul studiilor de carcinogenitate la șoarece, la toate dozele. Nu a fost observată nicio modificare la nivelul cavității nazale în cadrul studiului de toxicitate efectuat la șoarece pe o durată de 3 luni sau în cadrul studiilor efectuate la șobolan și câine.

Macitentan nu s-a dovedit genotoxic în cadrul unei baterii standard de teste *in vitro* și *in vivo*. Macitentan nu a fost fototoxic în condiții *in vivo* după o doză unică, la expuneri de până la 24 de ori mai mari decât expunerea utilizată la om. Studiile de carcinogenitate cu durata de 2 ani nu au relevat existența la șobolan și la șoarece a unui potențial carcinogen la expuneri de 18 și, respectiv, de 116 ori mai mari decât expunerea utilizată la om.

Dilatarea tubilor testiculari a fost observată în studiile de toxicitate cronică efectuate la șobolan și câine de sex masculin, cu marje de siguranță de 11,6, respectiv 5,8. Dilatarea tubulară a fost complet reversibilă. După 2 ani de tratament, atrofia tubilor testiculari a fost observată la șobolan la o expunere de 4 ori mai mare decât cea utilizată la om. Hipospermatogeneza a fost observată în cadrul unui studiu pe toată viața privind carcinogenitatea la șobolan și în cadrul unor studii privind toxicitatea după doze repetate la câine, la expuneri care au furnizat marje de siguranță de 9,7 la șobolani și 23 la câini. Marjele de siguranță din punctul de vedere al fertilității au fost 18 pentru șobolanii de sex masculin și 44 pentru șobolanii de sex feminin. Nu au fost constatate modificări testiculare la șoarece după un tratament de cel mult 2 ani.

Macitentan a fost teratogen la iepure și șobolan la toate dozele testate. La ambele specii, au apărut anomalii cardiovasculare și de fuziune a arcului mandibular.

Administrarea macitentan la femelele de șobolan în ultima perioadă a sarcinii și pe toată perioada de alăptare, la niveluri de expunere maternală de 5 ori mai mare decât expunerea utilizată la om, a cauzat o reducere a ratei de supraviețuire a puilor și alterarea capacității reproductive a animalelor care au fost expuse la macitentan în cursul ultimei perioade de viață intrauterină și prin intermediul laptelui, în perioada de alăptare.

Tratamentul șobolanilor tineri, începând din ziua a 4-a până în ziua a 114-a postnatal, a cauzat un declin al creșterii greutateii corporale ducând la efecte secundare asupra dezvoltării (ușoară întârziere a fenomenului de coborâre testiculară, reducerea reversibilă a lungimii oaselor lungi, ciclu estral prelungit). Au fost observate o ușoară creștere a pierderii pre- și post-implantare a embrionului, o scădere a numărului mediu de pui și o scădere a greutateii testiculare și epididimale la expuneri de 7 ori mai mari decât expunerea utilizată la om. Atrofia tubilor testiculari și efecte minime asupra variabilelor reproductive și a morfologiei spermatozoizilor au fost înregistrate la expuneri de 3,8 ori mai mari decât expunerea utilizată la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E421)
Izomaltitol (E953)
Croscarmeloză de sodiu (E468)
Stearat de magneziu (E470b)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a se proteja de umiditate.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare legate de temperatură.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

30 x 1 comprimate dispersabile în blistere unitare perforate Al/Al, constând dintr-un film de aluminiu cu formare la rece cu desicant integrat și folie de acoperire din aluminiu.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Suspensia orală trebuie pregătită prin adăugarea comprimatului(lor) dispersabil(e) într-o cantitate mică de lichid la temperatura camerei aflat într-o lingură sau într-un pahar mic, pentru a obține un medicament lichid. Când comprimatul s-a dizolvat complet, administrați lichidul rezultat pacientului (vezi pct. 4.2).

Măinile trebuie spălate și uscate temeinic înainte și după pregătirea medicamentului.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/893/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 decembrie 2013
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 august 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

DAPP se va asigura că în fiecare Stat membru unde Opsumit este comercializat, le este furnizat următorul material educațional tuturor pacienților care se așteaptă să folosească Opsumit:

- Cardul pacientului

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA EXTERIOARĂ pentru BLISTERE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Opsumit 10 mg comprimate filmate
macitentan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține macitentan 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză și lecitină din boabe de soia (E322). Pentru informații suplimentare, consultați prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

15 comprimate filmate
30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Opsumit 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA EXTERIOARĂ pentru BLISTERE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Opsumit 2,5 mg comprimate dispersabile
macitentan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat dispersabil conține macitentan 2,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și izomaltitol. Pentru informații suplimentare, consultați prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat dispersabil

30 x 1 comprimate dispersabile

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a se proteja de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/893/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Opsumit 2,5 mg

19. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

20. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Opsumit 10 mg comprimate filmate
macitentan

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen-Cilag Int

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Opsumit 2,5 mg comprimate disepersabile
macitentan

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen-Cilag Int

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Cardul pacientului

Pagina 1

Cardul pacientului Acest card conține importante informații de siguranță importante, pe care trebuie să le știți atunci când primiți tratament cu Opsumit. Trebuie să aveți în permanență la dumneavoastră acest card și să îl arătați oricărui medic ce vă acordă asistență medicală. Opsumit® macitentan RO	Este important să raportați imediat medicului prescriptor orice sarcină sau reacție adversă care ar putea apărea în timpul tratamentului cu Opsumit. Centru de tratament: _____ Numele medicului prescriptor: _____ Nr. de telefon al medicului prescriptor: _____
--	---

Pagina 2

Pagina 3

Sarcina
Opsumit poate dăuna dezvoltării fătului. Prin urmare, nu trebuie să luați Opsumit dacă sunteți gravidă și nu trebuie să rămâneți gravidă în timp ce luați Opsumit. În plus, dacă aveți hipertensiune arterială pulmonară, apariția unei sarcini poate agrava semnificativ simptomele bolii dumneavoastră.

Contracepția
Trebuie să utilizați o metodă fiabilă de control al sarcinilor (contracepție) în perioada în care luați Opsumit. Dacă aveți întrebări, vă rugăm să le adresați medicului dumneavoastră.

Pagina 4

Chiar dacă credeți că nu sunteți gravidă, trebuie să faceți un test de sarcină înainte de începerea tratamentului cu Opsumit și apoi lunar pe durata tratamentului.

La fel ca alte medicamente din clasa sa, Opsumit poate avea efecte asupra ficatului. Medicul dumneavoastră vă va lua probe de sânge înainte de începerea tratamentului cu Opsumit și în timpul tratamentului, pentru a testa dacă ficatul dumneavoastră funcționează corespunzător.

Pagina 5

Semnele că ficatul dumneavoastră ar putea să nu funcționeze corespunzător includ:

- greață (senzație de vomă)
- vărsături
- febră (temperatură mare)
- dureri de stomac (abdomen)
- icter (îngălbenirea pielii sau a albului ochilor)
- urină închisă la culoare
- mâncărimi pe piele
- letargie sau oboseală (stare de oboseală neobișnuită sau epuizare)
- sindrom de tip gripal (dureri în mușchi și articulații însoțite de febră)

Pagina 6

Dacă observați oricare dintre aceste semne, spuneți imediat medicului dumneavoastră. Dacă aveți întrebări despre tratamentul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Opsumit 10 mg comprimate filmate macitentan

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Opsumit și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Opsumit
3. Cum să luați Opsumit
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Opsumit
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Opsumit și pentru ce se utilizează

Opsumit conține substanța activă numită macitentan, care aparține unei clase de medicamente numite antagoniști ai receptorilor de endotelină.

Opsumit este utilizat pentru tratamentul de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) la:

- adulți în clasa funcțională II sau III OMS
- copii cu vârsta sub 18 ani și greutate corporală de cel puțin 40 kg, aflați în clasa funcțională II sau III OMS

Poate fi utilizat singur sau împreună cu alte medicamente destinate tratamentului HTAP.

HTAP reprezintă tensiune mare în vasele de sânge care transportă sângele de la inimă la plămâni (arterele pulmonare). La persoanele care au HTAP, aceste artere se îngustează, așa că inima trebuie să depună un efort mai mare pentru a pompa sângele prin ele. Aceasta face ca persoanele respective să resimtă oboseală, amețală și să respire cu dificultate.

Opsumit lărgeste arterele pulmonare, facilitând astfel pomparea de sânge prin ele de către inimă. Aceasta scade tensiunea arterială și ameliorează simptomele, îmbunătățind totodată evoluția bolii.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Opsumit

Nu luați Opsumit

- dacă sunteți alergic la macitentan, la soia sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți gravidă, intenționați să rămâneți gravidă sau ați putea rămâne gravidă din cauză că nu utilizați metodă fiabilă de control al sarcinilor (contracepție). Vezi pct. „Sarcina și alăptarea”.
- dacă alăptați. Vezi pct. „Sarcina și alăptarea”.

- dacă aveți o boală de ficat sau dacă aveți niveluri foarte crescute ale enzimelor hepatice în sânge. Adresați-vă medicului dumneavoastră, care va decide dacă acest medicament este adecvat pentru dumneavoastră.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră în cazul în care vi se aplică vreuna din situațiile amintite mai sus.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Opsumit, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Va fi nevoie să faceți teste de sânge, conform indicațiilor medicului dumneavoastră:

Medicul dumneavoastră vă va lua probe de sânge înainte de începerea tratamentului cu Opsumit și în timpul tratamentului, pentru a testa:

- dacă aveți anemie (un număr scăzut al celulelor roșii sanguine)
- dacă ficatul dumneavoastră funcționează corespunzător

Dacă aveți anemie (un număr scăzut al celulelor roșii din sânge), puteți avea următoarele semne:

- amețeală
- oboseală/stare de rău/slăbiciune
- puls rapid, palpitații
- paloare

Dacă observați vreunul dintre aceste semne, **spuneți medicului dumneavoastră.**

Semnele că ficatul dumneavoastră ar putea să nu funcționeze corespunzător includ:

- senzație de rău (greață)
- vărsături
- febră
- dureri de stomac (abdomen)
- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (icter)
- urină închisă la culoare
- mâncărimi pe piele
- stare de oboseală neobișnuită sau epuizare (letargie sau oboseală)
- sindrom de tip gripal (dureri în mușchi și articulații însoțite de febră)

Dacă observați oricare din aceste semne, **spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

Dacă aveți probleme cu rinichii, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Opsumit. Macitentan poate determina o scădere și mai mare a tensiunii arteriale și a nivelului hemoglobinei la pacienții cu probleme de rinichi.

La pacienții cu boală pulmonară veno-ocluzivă (obstrucția venelor pulmonare), utilizarea medicamentelor pentru tratamentul HTAP, inclusiv Opsumit, poate duce la edem pulmonar. Dacă aveți semne de edem pulmonar la utilizarea Opsumit, cum sunt o creștere bruscă, importantă, a senzației de lipsă de aer și un nivel scăzut al oxigenului, **spuneți imediat medicului dumneavoastră.** Medicul dumneavoastră poate să efectueze teste suplimentare și va stabili ce schemă de tratament este cea mai potrivită pentru dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Nu dați acest medicament copiilor cu vârsta sub 2 ani, întrucât eficacitatea și siguranța nu au fost stabilite.

Opsumit împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alt medicament.

Opsumit poate afecta alte medicamente.

Dacă luați Opsumit împreună cu alte medicamente, incluzând pe cele enumerate mai jos, efectele Opsumit sau ale altor medicamente se pot modifica. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- rifampicină, claritromicină, telitromicină, ciprofloxacina, eritromicină (antibiotice utilizate pentru tratamentul infecțiilor)
- fenitoină (utilizată pentru tratarea crizelor convulsive)
- carbamazepină (utilizată pentru tratarea depresiei și epilepsiei)
- sunătoare (un medicament din plante utilizat pentru tratamentul depresiei)
- ritonavir, saquinavir (utilizate pentru tratarea infecțiilor cu HIV)
- nefazodonă (utilizată în tratarea depresiei)
- ketoconazol (cu excepția șamponului), fluconazol, itraconazol, miconazol, voriconazol (medicamente utilizate împotriva infecțiilor fungice)
- amiodaronă (pentru controlul bătailor inimii)
- ciclosporina (utilizată pentru prevenirea respingerii organelor după transplant)
- diltiazem, verapamil (pentru tratamentul hipertensiunii arteriale sau al anumitor probleme cu inima)

Opsumit împreună cu alimente

Dacă luați piperină ca supliment alimentar, aceasta poate modifica modul în care organismul dumneavoastră răspunde la unele medicamente, inclusiv la Opsumit. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă vă aflați în această situație.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Opsumit poate afecta copiii nenăscuți, concepuți înainte de începerea tratamentului, în timpul tratamentului sau la puțin timp după încheierea tratamentului.

- Dacă este posibil să rămâneți gravidă, utilizați o metodă fiabilă de control al sarcinii (contracepție) pe durata cât luați Opsumit. Discutați cu medicul dumneavoastră despre acest lucru.
- Nu luați Opsumit dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.
- Dacă rămâneți gravidă sau credeți că este posibil să fi rămas gravidă pe durata cât luați Opsumit sau la scurt timp după oprirea administrării Opsumit (până la 1 lună), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă sunteți o femeie care are posibilitatea de a rămâne gravidă, medicul dumneavoastră vă va cere să faceți un test de sarcină înainte de a începe să luați Opsumit, apoi în mod regulat (o dată pe lună) pe durata cât luați Opsumit.

Nu se cunoaște dacă Opsumit trece în laptele matern. Nu alăptați pe durata cât luați Opsumit. Discutați cu medicul dumneavoastră despre acest lucru.

Fertilitate

Dacă sunteți bărbat și luați Opsumit, este posibil ca acest medicament să vă scadă numărul de spermatozoizi. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți întrebări sau nelămuriri în legătură cu acest lucru.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Opsumit poate cauza reacții adverse cum sunt durerea de cap și hipotensiunea arterială (enumerate la pct. 4), iar simptomele afecțiunii dumneavoastră pot, la rândul lor, să vă scadă capacitatea de a conduce vehicule sau folosi utilaje.

Opsumit conține lactoză, lecitină din soia și sodiu

Opsumit conține o categorie de glucide numită lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Opsumit conține lecitină derivată din soia. Dacă sunteți alergic la soia, nu utilizați acest medicament (vezi pct. 2 „Nu luați Opsumit”).

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Opsumit

Opsumit trebuie prescris numai de către un medic cu experiență în tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare.

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Adulți și copii cu vârsta mai mică de 18 ani și greutate corporală de cel puțin 40 kg

Doza recomandată pentru Opsumit este de un comprimat de 10 mg o dată pe zi. Înghițiți comprimatul întreg, cu un pahar de apă; nu mestecați și nu rupeți comprimatul. Puteți lua Opsumit cu sau fără alimente. Cel mai bine este să luați comprimatele la aceeași oră în fiecare zi.

În cazul copiilor cu greutate corporală mai mică de 40 kg, Opsumit este disponibil sub formă de comprimate dispersabile de 2,5 mg. Medicul dumneavoastră vă va sfătui cu privire la doză.

Dacă luați mai mult Opsumit decât trebuie

Dacă ați luat mai multe comprimate decât vi s-a spus să luați, puteți manifesta durere de cap, greață sau vărsături. Cereți sfatul medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Opsumit

Dacă uitați să luați Opsumit, luați-l imediat ce vă aduceți aminte, apoi continuați să luați comprimatele la intervalele obișnuite de timp. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă încetați să utilizați Opsumit

Opsumit este un tratament pe care trebuie să îl luați în mod continuu pentru a ține HTAP sub control. Nu încetați să luați Opsumit, cu excepția cazului în care ați convenit astfel cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave, mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Reacții alergice (umflare în jurul ochilor, feței, buzelor, limbii sau gâtului, mâncărime și/sau erupție trecătoare pe piele).
Dacă observați vreunul dintre aceste semne, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Anemie (scăderea numărului de celule roșii sanguine) sau scăderea hemoglobinei

- Dureri de cap
- Bronșită (inflamația căilor respiratorii)
- Rinofaringită (inflamația gâtului și a căilor nazale)
- Edem (umflare), mai ales la glezne și picioare

Reacții adverse frecvente (pot afecta cel mult 1 din 10 persoane)

- Faringită (inflamația gâtului)
- Gripă
- Infecții ale tractului urinar (infecție a vezicii urinare)
- Hipotensiune arterială (tensiune arterială mică)
- Congestie nazală (nas înfundat)
- Valori crescute la testele funcției ficatului
- Leucopenie (scăderea numărului de globule albe sanguine)
- Trombocitopenie (scăderea numărului de trombocite sanguine)
- Hiperemie facială (înroșirea pielii)
- Creșterea hemoragiilor uterine

Reacții adverse la copii și adolescenți

Reacțiile adverse enumerate mai sus pot fi observate și la copii. Reacțiile adverse suplimentare observate frecvent la copii includ infecția tractului respirator superior (infecție la nivelul nasului, al sinusurilor sau al gâtului), rinita (mâncărime la nivelul nasului, secreții nazale sau nas înfundat) și gastroenterita (inflamație la nivelul stomacului și al intestinului).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Opsumit

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați Opsumit după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister, după „EXP“. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Opsumit

- Substanța activă este macitentan. Fiecare comprimat conține macitentan 10 mg.
- Celelalte componente sunt lactoză monohidrat (vezi pct. 2 „Opsumit conține lactoză, lecitină din soia și sodiu”), celuloză microcristalină (E460i), povidonă, glicolat sodic de amidon tip A (vezi pct. 2 „Opsumit conține lactoză, lecitină din soia și sodiu”), stearat de magneziu (E470b), polisorbit 80 (E433), polivinil alcool (E1203), dioxid de titan (E171), talc (E553b), lecitină din boabe de soia (E322) (vezi pct. 2 „Opsumit conține lactoză, lecitină din soia și sodiu”) și gumă xantan (E415).

Cum arată Opsumit și conținutul ambalajului

Opsumit 10 mg comprimate filmate sunt comprimate albe până la aproape albe, biconvexe, rotunde, având inscripționat textul „10” pe ambele fețe.

Opsumit este furnizat sub formă de comprimate filmate de 10 mg în pachete de blistere conținând 15 sau 30 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

França

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

Irlanda

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugalia

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
Janssen_safety_slo@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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

Opsumit 2,5 mg comprimate dispersabile macitentan

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră. Acest prospect a fost redactat pentru pacient („dumneavoastră”) și pentru părintele sau îngrijitorul care va administra acest medicament copilului.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Opsumit și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Opsumit
3. Cum să luați Opsumit
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Opsumit
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Opsumit și pentru ce se utilizează

Opsumit conține substanța activă numită macitentan, care aparține unei clase de medicamente numite antagoniști ai receptorilor de endotelină.

Opsumit este utilizat pentru tratamentul de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) la copii cu vârsta între 2 ani și sub 18 ani, aflați în clasa funcțională II sau III OMS

Poate fi utilizat singur sau împreună cu alte medicamente destinate tratamentului HTAP.

HTAP reprezintă tensiune mare în vasele de sânge care transportă sângele de la inimă la plămâni (arterele pulmonare). La persoanele care au HTAP, aceste artere se îngustează, așa că inima trebuie să depună un efort mai mare pentru a pompa sângele prin ele. Aceasta face ca persoanele respective să resimtă oboseală, amețală și să respire cu dificultate.

Opsumit lărgiște arterele pulmonare, facilitând astfel pomparea de sânge prin ele de către inimă. Aceasta scade tensiunea arterială și ameliorează simptomele, îmbunătățind totodată evoluția bolii.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Opsumit

Nu luați Opsumit

- dacă sunteți alergic la macitentan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți gravidă, intenționați să rămâneți gravidă sau ați putea rămâne gravidă din cauză că nu utilizați metodă fiabilă de control al sarcinilor (contracepție). Vezi pct. „Sarcina și alăptarea”.
- dacă alăptați. Vezi pct. „Sarcina și alăptarea”.
- dacă aveți o boală de ficat sau dacă aveți niveluri foarte crescute ale enzimelor hepatice în sânge. Adresați-vă medicului dumneavoastră, care va decide dacă acest medicament este adecvat pentru dumneavoastră.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră în cazul în care vi se aplică vreuna din situațiile amintite mai sus.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Opsumit, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Va fi nevoie să faceți teste de sânge, conform indicațiilor medicului dumneavoastră:

Medicul dumneavoastră vă va lua probe de sânge înainte de începerea tratamentului cu Opsumit și în timpul tratamentului, pentru a testa:

- dacă aveți anemie (un număr scăzut al celulelor roșii sanguine)
- dacă ficatul dumneavoastră funcționează corespunzător

Dacă aveți anemie (un număr scăzut al celulelor roșii din sânge), puteți avea următoarele semne:

- amețală
- oboseală/stare de rău/slăbiciune
- puls rapid, palpitații
- paloare

Dacă observați vreunul dintre aceste semne, **spuneți medicului dumneavoastră.**

Semnele că ficatul dumneavoastră ar putea să nu funcționeze corespunzător includ:

- senzație de rău (greață)
- vărsături
- febră
- dureri de stomac (abdomen)
- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (icter)
- urină închisă la culoare
- mâncărimi pe piele
- stare de oboseală neobișnuită sau epuizare (letargie sau oboseală)
- sindrom de tip gripal (dureri în mușchi și articulații însoțite de febră)

Dacă observați oricare din aceste semne, **spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

Dacă aveți probleme cu rinichii, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Opsumit. Macitentan poate determina o scădere și mai mare a tensiunii arteriale și a nivelului hemoglobinei la pacienții cu probleme de rinichi.

La pacienții cu boală pulmonară veno-ocluzivă (obstrucția venelor pulmonare), utilizarea medicamentelor pentru tratamentul HTAP, inclusiv Opsumit, poate duce la edem pulmonar. Dacă aveți semne de edem pulmonar la utilizarea Opsumit, cum sunt o creștere bruscă, importantă, a senzației de lipsă de aer și un nivel scăzut al oxigenului, **spuneți imediat medicului dumneavoastră.** Medicul dumneavoastră poate să efectueze teste suplimentare și va stabili ce schemă de tratament este cea mai potrivită pentru dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Nu dați acest medicament copiilor cu vârsta sub 2 ani, întrucât eficacitatea și siguranța nu au fost stabilite.

Opsumit împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alt medicament.

Opsumit poate afecta alte medicamente.

Dacă luați Opsumit împreună cu alte medicamente, incluzând pe cele enumerate mai jos, efectele Opsumit sau ale altor medicamente se pot modifica. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- rifampicină, claritromicină, telitromicină, ciprofloxacina, eritromicină (antibiotice utilizate pentru tratamentul infecțiilor)
- fenitoină (utilizată pentru tratarea crizelor convulsive)
- carbamazepină (utilizată pentru tratarea depresiei și epilepsiei)
- sunătoare (un medicament din plante utilizat pentru tratamentul depresiei)
- ritonavir, saquinavir (utilizate pentru tratarea infecțiilor cu HIV)
- nefazodonă (utilizată în tratarea depresiei)
- ketoconazol (cu excepția șamponului), fluconazol, itraconazol, miconazol, voriconazol (medicamente utilizate împotriva infecțiilor fungice)
- amiodaronă (pentru controlul bătailor inimii)
- ciclosporina (utilizată pentru prevenirea respingerii organelor după transplant)
- diltiazem, verapamil (pentru tratamentul hipertensiunii arteriale sau al anumitor probleme cu inima)

Opsumit împreună cu alimente

Dacă luați piperină ca supliment alimentar, aceasta poate modifica modul în care organismul dumneavoastră răspunde la unele medicamente, inclusiv la Opsumit. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă vă aflați în această situație.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Opsumit poate afecta copiii nenăscuți, concepuți înainte de începerea tratamentului, în timpul tratamentului sau la puțin timp după încheierea tratamentului.

- Dacă este posibil să rămâneți gravidă, utilizați o metodă fiabilă de control al sarcinii (contracepție) pe durata cât luați Opsumit. Discutați cu medicul dumneavoastră despre acest lucru.
- Nu luați Opsumit dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.
- Dacă rămâneți gravidă sau credeți că este posibil să fi rămas gravidă pe durata cât luați Opsumit sau la scurt timp după oprirea administrării Opsumit (până la 1 lună), adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă sunteți o femeie care are posibilitatea de a rămâne gravidă, medicul dumneavoastră vă va cere să faceți un test de sarcină înainte de a începe să luați Opsumit, apoi în mod regulat (o dată pe lună) pe durata cât luați Opsumit.

Nu se cunoaște dacă Opsumit trece în laptele matern. Nu alăptați pe durata cât luați Opsumit. Discutați cu medicul dumneavoastră despre acest lucru.

Fertilitate

Dacă sunteți bărbat și luați Opsumit, este posibil ca acest medicament să vă scadă numărul de spermatozoizi. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți întrebări sau nelămuriri în legătură cu acest lucru.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Opsumit poate cauza reacții adverse cum sunt durerea de cap și hipotensiunea arterială (enumerate la pct. 4), iar simptomele afecțiunii dumneavoastră pot, la rândul lor, să vă scadă capacitatea de a conduce vehicule sau folosi utilaje.

Opsumit conține izomaltitol și sodiu

Opsumit conține o categorie de glucide numită izomaltitol. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Opsumit

Opsumit trebuie prescris numai de către un medic cu experiență în tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare.

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Doză recomandată

Medicul dumneavoastră va stabili numărul de comprimate de Opsumit în funcție de greutatea corporală a copilului.

Cum să luați sau să administrați acest medicament

- Luați sau administrați Opsumit comprimate dispersabile o dată pe zi.
- Luați sau administrați comprimatele la aproximativ aceeași oră în fiecare zi.
- Comprimatele pot fi luate sau administrate cu sau fără alimente.

Luați sau administrați Opsumit comprimate dispersabile doar sub formă de suspensie orală

Opsumit comprimate dispersabile trebuie dizolvate într-un lichid pentru a forma o suspensie orală înainte de a putea fi administrate pacienților. Suspensia orală poate fi pregătită fie într-o lingură, fie într-un pahar mic. Aveți grijă ca întreaga doză să fie ingerată. Măinile trebuie să fie spălate și uscate temeinic înainte și după pregătirea medicamentului.

Cum să pregătiți și să luați sau să administrați suspensia orală cu ajutorul unei linguri

1. Se pregătește suspensia orală prin adăugarea numărului prescris de comprimate dispersabile în apă potabilă la temperatura camerei, într-o lingură.
2. Amestecați ușor lichidul timp de 1 până la 3 minute cu vârful unui cuțit. Fie administrați copilului imediat lichidul alb tulbure rezultat, fie îl amestecați în continuare cu o porție mică de piure de mere sau iaurt pentru a facilita administrarea.
3. Adăugați încă puțină apă sau piure de mere sau iaurt în lingură și puneți copilul să o înghită pentru a vă asigura că a fost luată întreaga cantitate de medicament.
4. Dacă nu este luat imediat, aruncați medicamentul și pregătiți o nouă doză.

Alternativ, în loc de apă, suspensia orală poate fi pregătită cu suc de portocale, suc de mere sau lapte degresat.

Cum să pregătiți și să luați sau să administrați suspensia orală cu ajutorul unui pahar mic

1. Se pregătește suspensia orală prin adăugarea numărului prescris de comprimate dispersabile într-o cantitate mică (maximum 100 ml) de apă potabilă la temperatura camerei, într-un pahar mic.
2. Amestecați ușor cu o lingură timp de 1 până la 2 minute. Puneți copilul să bea imediat lichidul alb tulbure rezultat.
3. Adăugați încă puțină apă în paharul mic și amestecați cu aceeași lingură și puneți copilul să bea întregul conținut al paharului pentru a vă asigura că a fost luată întreaga cantitate de medicament.
4. Dacă nu este luat imediat, aruncați medicamentul și pregătiți o nouă doză.

Informații speciale pentru îngrijitori

Îngrijitorii sunt sfătuiți să evite contactul cu suspensia de Opsumit comprimate dispersabile. Spălați temeinic mâinile înainte și după pregătirea suspensiei.

Dacă luați mai mult Opsumit decât trebuie

Dacă ați luat mai multe comprimate decât vi s-a spus să luați, puteți manifesta durere de cap, greață sau vărsături. Cereți sfatul medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Opsumit

Dacă uitați să luați Opsumit, luați-l imediat ce vă aduceți aminte, apoi continuați să luați comprimatele la intervalele obișnuite de timp. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă încetați să utilizați Opsumit

Opsumit este un tratament pe care trebuie să îl luați în mod continuu pentru a ține HTAP sub control. Nu încetați să luați Opsumit, cu excepția cazului în care ați convenit astfel cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave, mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Reacții alergice (umflare în jurul ochilor, feței, buzelor, limbii sau gâtului, mâncărime și/sau erupție trecătoare pe piele).

Dacă observați vreunul dintre aceste semne, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Anemie (scăderea numărului de celule roșii sanguine) sau scăderea hemoglobinei
- Dureri de cap
- Bronșită (inflamația căilor respiratorii)
- Rinofaringită (inflamația gâtului și a căilor nazale)
- Edem (umflare), mai ales la glezne și picioare

Reacții adverse frecvente (pot afecta cel mult 1 din 10 persoane)

- Faringită (inflamația gâtului)
- Gripă
- Infecții ale tractului urinar (infecție a vezicii urinare)
- Hipotensiune arterială (tensiune arterială mică)
- Congestie nazală (nas înfundat)
- Valori crescute la testele funcției ficatului
- Leucopenie (scăderea numărului de globule albe sanguine)
- Trombocitopenie (scăderea numărului de trombocite sanguine)
- Hiperemie facială (înroșirea pielii)
- Creșterea hemoragiilor uterine

Reacții adverse la copii și adolescenți

Reacțiile adverse enumerate mai sus pot fi observate și la copii. Reacțiile adverse suplimentare observate frecvent la copii includ infecția tractului respirator superior (infecție la nivelul nasului, al sinusurilor sau al gâtului), rinita (mâncărime la nivelul nasului, secreții nazale sau nas înfundat) și gastroenterita (inflamație la nivelul stomacului și al intestinului).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este**

menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Opsumit

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați Opsumit după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a se proteja de umiditate.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare legate de temperatură.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Opsumit

- Substanța activă este macitentan. Fiecare comprimat dispersabil conține macitentan 2,5 mg.
- Celelalte componente sunt manitol (E421), izomaltitol (E953), croscarmeloză de sodiu (E468), stearat de magneziu (E470b) (vezi pct. 2 „Opsumit conține izomaltitol și sodiu”).

Cum arată Opsumit și conținutul ambalajului

Opsumit 2,5 mg comprimate dispersabile sunt comprimate albe până la aproape albe, rotunde, având inscripționat textul „2,5” pe o față și textul „Mn” pe cealaltă față.

Opsumit este furnizat sub formă de comprimate **dispersabile** de 2,5 mg în **blistere unitare perforate (Aluminiu/Aluminiu)**, conținând **30 x 1 comprimate dispersabile**.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

França

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

Irlanda

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugalia

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
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.