

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Opsumit 10 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje macitentanum 10 mg.

### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje přibližně 37 mg laktosy (jako monohydrát) a přibližně 0,06 mg sójového lecithinu (E322).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

5,5 mm, okrouhlé, bikonvexní, bílé až téměř bílé potahované tablety, na obou stranách s vyraženou číslicí "10".

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Opsumit je v monoterapii nebo v kombinované terapii indikován k dlouhodobé léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH) u dospělých pacientů funkční třídy WHO II až III.

Účinnost byla prokázána u populace pacientů s PAH, včetně idiopatické a dědičné PAH, PAH spojené s onemocněním pojivové tkáně a PAH spojené s korigovaným jednoduchým vrozeným srdečním onemocněním (viz bod 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu může zahájit a monitorovat pouze lékař se zkušenostmi s léčbou PAH.

#### Dávkování

Doporučená dávka je 10 mg denně.

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti*

U pacientů starších 65 let není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

##### *Porucha funkce jater*

Na základě farmakokinetických údajů není u pacientů s lehkou, středně těžkou ani těžkou poruchou funkce jater úprava dávky nutná (viz body 4.4 a 5.2). Nicméně s podáváním macitentanu u pacientů s PAH se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nejsou žádné klinické zkušenosti. Podávání přípravku Opsumit se nemá zahajovat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebo

s klinicky významně zvýšenými hladinami jaterních aminotransferáz (více než 3x nad horní hranici normy ( $> 3 \times \text{ULN}$ ); viz body 4.3 a 4.4).

#### *Porucha funkce ledvin*

Na základě farmakokinetických údajů není u pacientů s poruchou funkce ledvin úprava dávky potřebná. S podáváním macitentanu pacientům s PAH s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou žádné klinické zkušenosti. Podávání přípravku Opsumit se nedoporučuje u pacientů na dialýze (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost macitentanu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Potahované tablety nelze dělit a mají se polykat celé a zapíjet vodou. Mohou se užívat s jídlem nebo bez jídla.

Opsumit se má užívat každý den v přibližně stejnou dobu. Pokud pacient vynechá dávku přípravku Opsumit, má být informován, že si ji má vzít ihned jak je to možné a další dávku si vzít v plánovaném čase. Pacient má být informován, že pokud vynechá dávku, nemá užít dvě dávky najednou.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku, sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotenství (viz bod 4.6).
- Ženy v plodném věku, které nepoužívají spolehlivou antikoncepci (viz body 4.4 a 4.6).
- Kojení (viz bod 4.6).
- Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (s cirhózou nebo bez ní) (viz bod 4.2).
- Výchozí hodnoty jaterních aminotransferáz (aspartátaminotransferázy (AST) a/nebo alaninaminotransferázy (ALT)  $> 3 \times \text{ULN}$ ) (viz body 4.2 a 4.4).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Poměr přínosů a rizik macitentanu u pacientů s plicní arteriální hypertenzí funkční třídy WHO I nebyl stanoven.

#### Jaterní funkce

S PAH a s antagonisty endotelinového receptoru (ERA) je spojováno zvýšení jaterních aminotransferáz (AST, ALT). Léčba přípravkem Opsumit se nesmí zahajovat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebo se zvýšenými hodnotami aminotransferáz ( $> 3 \times \text{ULN}$ ) (viz body 4.2 a 4.3) a nedoporučuje se u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. Před zahájením léčby přípravkem by měly být provedeny jaterní testy.

Pacienti by měli být sledováni s ohledem na známky poruchy funkce jater a doporučuje se monitorovat hodnoty ALT a AST každý měsíc. Pokud se objeví přetrvávající, nejasné, klinicky významné zvýšení hodnot aminotransferázy, pokud je zvýšení spojeno se zvýšením bilirubinu  $> 2 \times \text{ULN}$  nebo s klinickými příznaky poruchy funkce jater (např. žloutenka), má být terapie přípravkem Opsumit přerušena.

O obnovení léčby přípravkem Opsumit lze u pacientů, u kterých se neobjevily klinické příznaky poruchy funkce jater, uvažovat poté, co se hladiny jaterního enzymu vrátí do normálního rozmezí. Doporučuje se porada s hepatologem.

### Koncentrace hemoglobinu

Léčba antagonisty endotelinového receptoru (ERA) včetně macitentanu byla spojena s poklesem koncentrace hemoglobinu (viz bod 4.8). V placebem kontrolovaných studiích nebyly poklesy koncentrace hemoglobinu související s macitentanem progresivní, stabilizovaly se po prvních 4 až 12 týdnech léčby a během chronické léčby zůstaly stabilní. U macitentanu a dalších antagonistů endotelinového receptoru byly hlášeny případy anémie vyžadující transfuzi krvinek. U pacientů s těžkou anémií se zahájení léčby přípravkem Opsumit nedoporučuje. Před zahájením léčby se doporučuje změřením koncentrací hemoglobinu a tato měření se během léčby mají opakovat podle klinických indikací.

### Plicní venookluzivní nemoc

U vazodilatátorů (zejména prostacyklinů) byly hlášeny případy plicního edému, pokud se používaly u pacientů s plicní venookluzivní nemocí. Pokud se tedy při podávání macitentanu pacientům s PAH objeví příznaky plicního edému, je nutno zvážit možnost plicní venookluzivní nemoci.

### Použití u žen v plodném věku

Léčbu přípravkem Opsumit lze u žen v plodném věku zahájit pouze pokud bylo vyloučeno těhotenství, bylo podáno vhodné poučení o antikoncepci a pokud se používá spolehlivá antikoncepce (viz body 4.3 a 4.6). Ženy nesmějí otěhotnět ještě 1 měsíc poté, co přípravek Opsumit vysadily. Během léčby přípravkem Opsumit se doporučuje provádět každý měsíc těhotenské testy, aby bylo možné těhotenství zjistit včas.

### Současné podávání se silnými induktory CYP3A4

Za přítomnosti silných induktorů CYP3A4 může dojít ke snížení účinnosti macitentanu. Kombinaci macitentanu se silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicinem, třezalkou tečkovanou, karbamazepinem a fenytoinem) je nutno se vyhnout (viz bod 4.5).

### Současné podávání se silnými inhibitory CYP3A4

Při současném podávání macitentanu spolu se silnými inhibitory CYP3A4 (např. itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, klarithromycin, telithromycin, nefazodon, ritonavir, a sachinavir) je nutná opatrnost (viz bod 4.5).

### Současné podávání se středně silnými duálními nebo kombinovanými inhibitory CYP3A4 a CYP2C9

Pokud se macitentan podává současně se středně silnými duálními inhibitory CYP3A4 a CYP2C9C (např. flukonazol a amiodaron), je nutná opatrnost (viz bod 4.5).

Opatrnosti je rovněž třeba, pokud se macitentan podává současně jak se středně silným inhibitorem CYP3A4 (např. ciprofloxacin, cyklosporin, diltiazem, erythromycin, verapamil), tak se středně silným inhibitorem CYP2C9 (např. mikonazol, piperin) (viz bod 4.5).

### Porucha funkce ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin mohou být během léčby macitentanem vystaveni vyššímu riziku hypotenze a anémie. Proto je nutno zvážit sledování krevního tlaku a hemoglobinu. S podáváním macitentanu pacientům s PAH s poruchou funkce ledvin nejsou žádné klinické zkušenosti. U této populace se doporučuje opatrnost. S podáváním macitentanu pacientům na dialýze nejsou žádné zkušenosti, proto se přípravek Opsumit u této populace nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

## Pomocné látky

Přípravek Opsumit obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Přípravek Opsumit obsahuje sójový lecithin. Pokud pacient trpí hypersensitivitou na sóju, Opsumit se u něj nesmí použít (viz bod 4.3).

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Studie *in vitro*

Hlavním enzymem, který se účastní na metabolismu macitentanu a tvorbě jeho aktivního metabolitu je CYP3A4 cytochromu P450, s menším přispěním enzymů CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19 (viz bod 5.2). Macitentan a jeho aktivní metabolit nemají na enzymy cytochromu P450 klinicky relevantní inhibiční ani indukční účinky.

Macitentan a jeho aktivní metabolit nejsou v klinicky relevantních koncentracích inhibitory jaterních ani renálních příjmových transportérů, včetně polypeptidů transportujících organické anionty (OATP1B1 a OATP1B3). Macitentan a jeho aktivní metabolit nejsou relevantními substráty OATP1B1 a OATP1B3, ale do jater vstupují pasivní difuzí.

Macitentan a jeho aktivní metabolit nejsou v klinicky relevantních koncentracích inhibitory jaterních ani renálních efluxních pump, včetně proteinu mnohočetné lékové rezistence (P-gp, MDR-1) a mnohočetných lékových a toxinových extruzních transportérů (multidrug and toxin extrusion transporters - MATE1 a MATE2-K). Macitentan není substrátem P-gp/MDR-1.

V klinicky relevantních koncentracích macitentan a jeho aktivní metabolit neinteragují s proteiny účastnicími se transportu jaterních žlučových solí, tj. exportní pumpou žlučových solí (BSEP) a taurocholát kotransportujícím polypeptidem závislým na sodíku (NTCP).

### Studie *in vivo*

*Silné induktory CYP3A4:* Současná léčba rifampicinem, což je silný induktor CYP3A4, v dávce 600 mg denně snížila expozici macitentanu v rovnovážném stavu o 79 %, ale na expozici aktivnímu metabolitu neměla vliv. Je nutno mít na zřeteli, že účinnost macitentanu může být za přítomnosti silného induktoru CYP3A4, jakým je rifampicin, snížena. Kombinaci macitentanu se silnými induktory CYP3A4 je nutno se vyhnout (viz bod 4.4).

*Ketokonazol:* Za přítomnosti ketokonazolu, což je silný inhibitor CYP3A4, v dávce 400 mg jednou denně, se expozice macitentanu zvýšila přibližně dvojnásobně. Při použití fyziologicky založeného farmakokinetického (PBPK) modelování byl očekávaný nárůst v přítomnosti ketokonazolu 200 mg dvakrát denně přibližně 3 násobný. Je třeba vtít v úvahu nepřesnosti takového modelování. Expozice aktivnímu metabolitu macitentanu byla snížena o 26 %. Pokud se macitentan podává současně se silnými inhibitory CYP3A4, je nutná opatrnost (viz bod 4.4).

*Flukonazol:* Za přítomnosti flukonazolu 400 mg denně, což je středně silný duální inhibitor CYP3A4 a CYP2C9, může na základě fyziologicky založeného farmakokinetického modelování expozice macitentanu vzrůst přibližně 3,8krát. Nicméně k žádné klinicky relevantní změně v expozici aktivního metabolitu macitentanu nedošlo. Je třeba vzít v úvahu nejistoty takového modelování. Pokud se macitentan podává současně se středně silnými duálními inhibitory CYP3A4 a CYP2C9C (např. flukonazol a amiodaron), je nutná opatrnost (viz bod 4.4).

Opatrnosti je rovněž třeba, pokud se macitentan podává současně se středně silným inhibitorem CYP3A4 (např. ciprofloxacín, cyklosporin, diltiazem, erythromycin, verapamil) a se středně silným inhibitorem CYP2C9 (např. mikonazol, piperin) (viz bod 4.4).

*Warfarin:* Macitentan podávaný v opakovaných dávkách 10 mg jednou denně neměl po jednorázové dávce 25 mg warfarinu žádný vliv na expozici S-warfarinu (substrát CYP2C9) ani R-warfarinu (substrát CYP3A4). Farmakodynamické účinky warfarinu na mezinárodní normalizovaný poměr (International Normalised Ratio - INR) nebyly macitentanem ovlivněny. Farmakokinetika macitentanu a jeho aktivního metabolitu nebyla warfarinem ovlivněna.

*Sildenafil:* V rovnovážném stavu byla expozice sildenafilu v dávce 20 mg třikrát denně během současného podávání macitentanu v dávce 10 mg jednou denně zvýšena o 15 %. Sildenafil, který je substrátem CYP3A4, neměl na farmakokinetiku macitentanu vliv, zatímco expozice aktivnímu metabolitu macitentanu byla snížena o 15 %. Tyto změny se nepovažují za klinicky relevantní. V placebem kontrolované studii u pacientů s PAH byla prokázána účinnost a bezpečnost macitentanu v kombinaci se sildenafilem.

*Cyklosporin A:* Souběžná léčba cyklosporinem A, což je kombinovaný inhibitor CYP3A4 a OATP, v dávce 100 mg dvakrát denně nenarušovala klinicky relevantní měrou expozici macitentanu a jeho aktivnímu metabolitu v rovnovážném stavu.

*Hormonální kontraceptiva:* Macitentan podávaný jednou denně v dávce 10 mg neovlivnil farmakokinetiku perorálního kontraceptiva (norethisteron 1 mg a ethinylestradiol 35 µg).

*Substráty proteinu rezistence rakoviny prsu (BCRP):* Macitentan 10 mg jednou denně neměl vliv na farmakokinetiku substrátů BCRP (riocigvát 1 mg; rosuvastatin 10 mg).

#### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Použití u žen v plodném věku/antikoncepce u mužů a žen

Léčbu přípravkem Opsumit lze u žen v plodném věku zahájit pouze pokud bylo vyloučeno těhotenství, bylo podáno vhodné poučení o antikoncepci a pokud se používá spolehlivá antikoncepce (viz body 4.3 a 4.4). Ženy nesmějí otěhotnět ještě 1 měsíc poté, co přípravek Opsumit vysadily. Během léčby přípravkem Opsumit se doporučuje provádět každý měsíc těhotenské testy, aby bylo možné těhotenství zjistit včas.

#### Těhotenství

O používání macitentanu u těhotných žen nejsou žádné údaje. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka zůstává stále neznámé. Přípravek Opsumit je v těhotenství a u žen v plodném věku, které nepoužívají spolehlivou antikoncepci, kontraindikován (viz bod 4.3).

#### Kojení

Není známo, zda se macitentan vylučuje do mateřského mléka. U potkanů se macitentan a jeho metabolity do mléka v době kojení vylučují (viz bod 5.3). Riziko pro kojence nelze vyloučit. Přípravek Opsumit je v době kojení kontraindikován (viz bod 4.3).

#### Mužská fertilita

Po podávání macitentanu byl u zvířecích samců pozorován vznik testikulární tubulární atrofie (viz bod 5.3). U pacientů užívajících antagonisty endotelinového receptoru (ERA) bylo pozorováno snížení počtu spermií. Macitentan, tak jako ostatní ERA, může mít negativní účinek na spermatogenezi u mužů.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Macitentan má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nebyly provedeny žádné studie vlivu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně se mohou objevit nežádoucí účinky (např. bolest hlavy, hypotenze), které mohou mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byla nasofaryngitida (14 %), bolest hlavy (13,6 %) a anémie (13,2 %, viz bod 4.4). Většina nežádoucích účinků byla slabé až střední intenzity.

##### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Bezpečnost macitentanu byla hodnocena v dlouhodobé placebem kontrolované studii u 742 pacientů se symptomatickou PAH (studie SERAPHIN). Střední hodnota doby trvání léčby byla 103,9 týdne ve skupině léčené 10 mg macitentanu a 85,3 týdne ve skupině léčené placebem. Nežádoucí účinky spojené s macitentanem získané z této klinické studie jsou shrnuty v tabulce níže. Zahrnuty jsou také nežádoucí účinky po uvedení přípravku na trh.

Četnosti jsou definovány následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Velmi časté	Nasofaryngitida
	Velmi časté	Bronchitida
	Časté	Faryngitida
	Časté	Chřipka
	Časté	Infekce močových cest
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Anémie, snížení hemoglobinu <sup>5</sup>
	Časté	Leukopenie <sup>6</sup>
	Časté	Trombocytopenie <sup>7</sup>
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivní reakce (např. angioedém, svědění, vyrážka) <sup>1</sup>
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
Cévní poruchy	Časté	Hypotenze <sup>2</sup> , zčervenání
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Nazální kongesce <sup>1</sup>

Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Zvýšení hladiny aminotransferázy <sup>4</sup>
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Edém, retence tekutin <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Údaje získané ze souhrnné analýzy placebem kontrolovaných studií

### Popis vybraných nežádoucích účinků

<sup>2</sup> Hypotenze je spojována s podáváním antagonistů endotelinového receptoru včetně macitentanu. V dlouhodobé, dvojitě zaslepené studii u pacientů s PAH byla hypotenze hlášena u 7,0 % pacientů léčených macitentanem v dávce 10 mg a u 4,4 % pacientů léčených placebem. To odpovídalo 3,5 příhody/100 paciento-roků u macitentanu v dávce 10 mg v porovnání s 2,7 příhody/100 paciento-roků u placeba.

<sup>3</sup> S podáváním antagonistů endotelinového receptoru včetně macitentanu je spojován edém/retence tekutin. V dlouhodobé, dvojitě zaslepené studii u pacientů s PAH byla incidence edematických nežádoucích příhod u skupiny léčené macitentanem v dávce 10 mg 21,9 % a u skupiny léčené placebem 20,5 %. Ve dvojitě zaslepené studii u pacientů s idiopatickou plicní fibrózou byla incidence nežádoucích příhod periferního edému ve skupině léčené macitentanem 11,8 % a ve skupině léčené placebem 6,8 %. Ve dvou dvojitě zaslepených klinických studiích u pacientů s vředy na prstech spojenými se systémovou sklerózou se incidence nežádoucích příhod periferního edému pohybovala od 13,4 % do 16,1 % ve skupinách léčených macitentanem v dávce 10 mg a od 6,2 % do 4,5 % ve skupinách léčených placebem.

### **Laboratorní abnormality**

#### <sup>4</sup> Jaterní aminotransferázy

Incidence zvýšení aminotransferázy (ALT/AST)  $> 3 \times$  ULN byla ve dvojitě zaslepené studii u pacientů s PAH 3,4 % u macitentanu v dávce 10 mg a 4,5 % u placeba. Zvýšení  $> 5 \times$  ULN se vyskytla u 2,5 % pacientů léčených macitentanem v dávce 10 mg v porovnání se 2 % pacientů léčených placebem.

#### <sup>5</sup> Hemoglobin

Ve dvojitě zaslepené studii u pacientů s PAH byl v porovnání s placebem macitentan v dávce 10 mg spojen se střední hodnotou poklesu hemoglobinu o 1 g/dl. Pokles z výchozí koncentrace hemoglobinu pod 10 g/dl byl hlášen u 8,7 % pacientů léčených macitentanem v dávce 10 mg a u 3,4 % pacientů léčených placebem.

#### <sup>6</sup> Bílé krvinky

Ve dvojitě zaslepené studii u pacientů s PAH byl macitentan v dávce 10 mg spojen s poklesem střední hodnoty počtu leukocytů z výchozích hodnot dosahujícím  $0,7 \times 10^9/l$  v porovnání s žádným poklesem u pacientů léčených placebem.

#### <sup>7</sup> Trombocyty

Ve dvojitě zaslepené studii u pacientů s PAH byl macitentan v dávce 10 mg spojen s poklesem střední hodnoty počtu trombocytů z výchozích hodnot dosahujících  $17 \times 10^9/l$  v porovnání se střední hodnotou poklesu  $11 \times 10^9/l$  u pacientů léčených placebem.

### Dlouhodobá bezpečnost

Ze 742 pacientů, kteří se účastnili dvojitě zaslepené pilotní studie SERAPHIN, vstoupilo 550 do dlouhodobé otevřené (OL, open label) prodloužené studie. (Kohorta OL zahrnovala 182 pacientů, kteří



pokračovali v léčbě macitentanem v dávce 10 mg, a 368 pacientů, kteří dostávali placebo nebo macitentan v dávce 3 mg a přešli na macitentan v dávce 10 mg.)

Dlouhodobé sledování těchto 550 pacientů při mediánu expozice 3,3 roku a maximální expozici 10,9 roku ukázalo bezpečnostní profil, který byl konzistentní s profilem popsáním výše během dvojitě zaslepené fáze studie SERAPHIN.

#### Pediatrická populace

Bezpečnost macitentanu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

### **4.9 Předávkování**

Macitentan se podával zdravým jedincům v jednorázové dávce až 600 mg. Byly pozorovány nežádoucí účinky bolesti hlavy, nauzea a zvracení. Při předávkování se musí dle potřeby přijmout standardní podpůrná opatření. Kvůli vysokému stupni vazby macitentanu na proteiny není pravděpodobné, že by dialýza byla účinná.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antihypertenziva, antihypertenziva k léčbě plicní arteriální hypertenze, ATC kód: C02KX04

#### Mechanismus účinku

Endotelin (ET)-1 a jeho receptory (ET<sub>A</sub> a ET<sub>B</sub>) zprostředkovávají řadu účinků, jako je vasokonstrikce, fibróza, proliferace, hypertrofie a zánět. Při chorobných stavech, jako je PAH, je lokální endotelinový systém upregulován a účastní se cévní hypertrofie a poškození orgánů.

Macitentan je perorálně účinný silný antagonist endotelinových receptorů, který působí na receptory ET<sub>A</sub> i ET<sub>B</sub> a je *in vitro* přibližně 100 krát selektivnější k receptoru ET<sub>A</sub> než ET<sub>B</sub>. Macitentan vykazuje vysokou afinitu a dlouhodobé obsazení endotelinových receptorů v lidských buňkách hladké svaloviny plicních arterií. To brání endotelinem zprostředkované aktivaci systému druhého posla, který vede k vasokonstrikci a proliferaci buněk hladké svaloviny.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### *Účinnost u pacientů s plicní arteriální hypertenzí*

U 742 pacientů se symptomatickou PAH byla provedena multicentrická, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie výsledků fáze 3 s paralelní skupinou a s délkou určenou počtem událostí potřebných pro statistické vyhodnocení (event-driven) (AC-055-302/SERAPHIN). Pacienti byli randomizováni do tří léčebných skupin (placebo [n = 250], 3 mg [n = 250] nebo 10 mg [n = 242] macitentanu jednou denně) s cílem vyhodnotit dlouhodobé účinky na morbiditu nebo mortalitu.

Na začátku studie byla většina zařazených pacientů (64 %) léčena stabilními dávkami specifické léčby PAH, buď perorálními inhibitory fosfodiesterázy (61 %) a/nebo inhalačními/perorálními prostanoidy (6 %).

Primárním cílovým parametrem byla doba do prvního výskytu morbiditní nebo mortalitní příhody, a to do konce dvojité zaslepené léčby, definovaného jako úmrtí nebo síňová septostomie nebo transplantace plic nebo nasazení intravenózních (i.v.) nebo subkutánních (s.c.) prostanoidů nebo jiné zhoršení PAH. Jiné zhoršení PAH bylo definováno jako přítomnost všech tří následujících složek: trvalé zkrácení vzdálenosti ušlé za 6 minut (6-minute walk distance - 6MWD) o nejméně 15 % z výchozích hodnot; zhoršení symptomů PAH (zhoršení funkční třídy dle WHO nebo pravostranného srdečního selhání) a potřeba nové léčby PAH. Všechny příhody byly potvrzeny nezávislou posudkovou komisí, která neměla informace o tom, do které léčebné skupiny pacient patří.

Všichni pacienti byli sledováni do ukončení studie ohledně vitálního statusu. Ukončení studie bylo vyhlášeno při dosažení předem definovaného počtu příhod primárního cílového parametru. V období mezi ukončením léčby a ukončením studie mohl pacient dostávat otevřeně macitentan v dávce 10 mg nebo alternativní léčbu PAH. Celkový medián trvání dvojité zaslepené léčby byl 115 týdnů (maximálně 188 týdnů léčby macitentanem).

Střední hodnota věku všech pacientů byla 46 let (rozmezí 12 až 85 let věku), zahrnovala 20 pacientů mladších 18 let, 706 pacientů ve věku 18 až 74 let a 16 pacientů ve věku 75 let starších, přičemž většina subjektů byli běloši (55 %) a ženy (77 %). Přibližně 52 % pacientů bylo funkční třídy WHO II, 46 % funkční třídy WHO III a 2 % funkční třídy WHO IV.

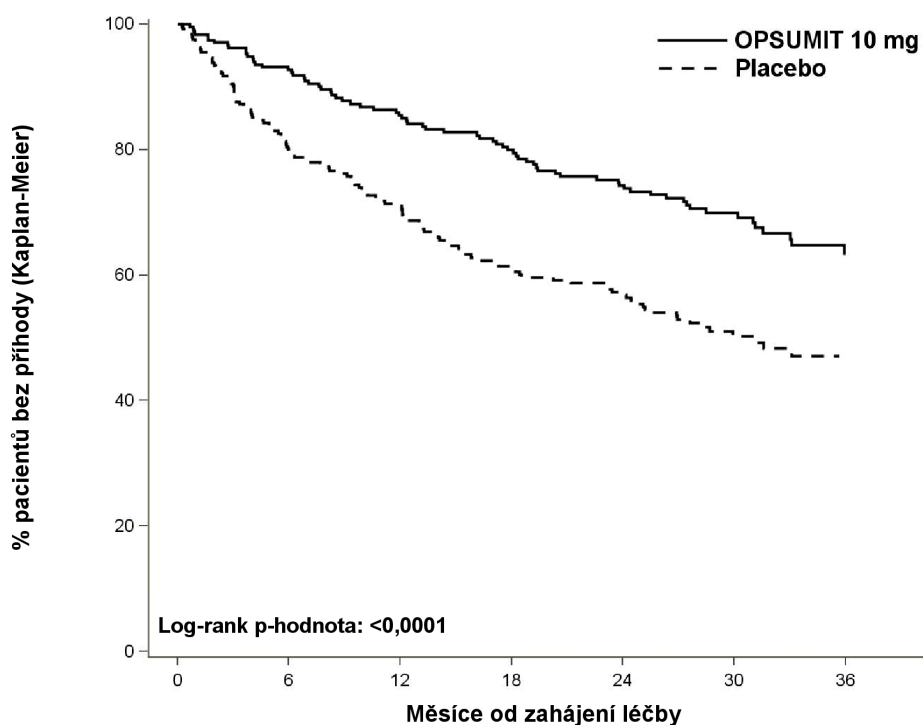
Nejčastější etiologií u hodnocené populace byla idiopatická nebo dědičná PAH (57 %), následovaná PAH v důsledku poruch pojivové tkáně (31 %), PAH související s upravenou prostou vrozenou srdeční chorobou (8 %) a PAH související s jinými etiologiemi (léčivé přípravky a toxiny [3 %] a HIV [1 %]).

#### Kritéria parametrů

Léčba macitentanem v dávce 10 mg vedla do okamžiku ukončení léčby v porovnání s placebem ke 45 % snížení rizika (poměr rizik [HR] 0,55; 97,5% interval spolehlivosti: 0,39 až 0,76; logrank  $p < 0,0001$ ) výskytu složeného cílového parametru morbidita-mortalita [Obr. 1 a Tabulka 1]. Léčebný účinek byl zjištěn brzy a byl setrvalý.

Účinnost macitentanu v dávce 10 mg na primární cílový parametr byla ve všech podskupinách dle věku, pohlaví, etnického původu, zeměpisné oblasti, etiologie, monoterapie nebo kombinace s jinou léčbou PAH a dle funkční třídy WHO (I/II a III/IV) shodná.

**Obr. 1 Odhady první příhody morbidity/mortality ve studii SERAPHIN dle Kaplan-Meiera**



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

**Tabulka 1 Výsledný souhrn příhod**

Kritéria hodnocení & statistika	Pacienti s příhodami		Porovnání léčby: macitentan 10 mg vs placebo			
	Placebo (n= 250)	Macitenta n 10 mg (n = 242)	absolutní snížení rizika	Relativní snížení rizika (97,5% CI)	HR <sup>a</sup> (97,5% interval spolehlivosti)	Hodnota p logrank testu
Událost morbidita-mortalita <sup>b</sup>	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Úmrtí <sup>c</sup> n (%)	19 (7,6%)	14 (5,8%)	2%	36% (-42%; 71%)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Zhoršení PAH n (%)	93 (37,2%)	59 (24,4%)	13%	49% (27%, 65%)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
i.v./s.c. Iniciae Prostanoidu n (%)	6 (2,4%)	1 (0,4%)	2%			

<sup>a</sup> = na základě Coxova proporčního modelu rizik

<sup>b</sup> = % pacientů s příhodou do 36 měsíců = 100 × (1 - KM odhad)

<sup>c</sup> = všechny příčiny úmrtí až do ukončení studie bez ohledu na předchozí zhoršování

Počet úmrtí ze všech příčin do ukončení studie ve skupině léčené macitentanem v dávce 10 mg byl 35 versus 44 ve skupině léčené placebem (HR 0,77; 97,5% interval spolehlivosti: 0,46 až 1,28).

Riziko úmrtí na PAH nebo hospitalizace souvisejících s PAH do ukončení léčby bylo v porovnání s placebem (84 příhod) ve skupině pacientů léčených macitentanem v dávce 10 mg sníženo o 50 % (50 příhod) (HR 0,50; 97,5% interval spolehlivosti: 0,34 až 0,75; hodnota p logrank testu < 0,0001). Po 36 měsících bylo hospitalizováno pro PAH nebo zemřelo na příčiny související

s PAH 44,6 % pacientů s placebem a 29,4 % pacientů léčených macitentanem v dávce 10 mg (absolutní snížení rizika - Absolute Risk Reduction = 15,2 %).

### Symptomatické cílové parametry

Jako sekundární cílový parametr byla použita námahová kapacita. Léčba macitentanem v dávce 10 mg vedla v 6. měsíci ke střední hodnotě prodloužení 6MWD korigovanému dle placeba o 22 metrů (97,5% interval spolehlivosti: 3 až 41;  $p = 0,0078$ ). Vyhodnocení 6MWD dle funkční třídy vedlo ke střední hodnotě prodloužení výchozích hodnot korigovanému dle placeba v 6. měsíci u pacientů funkční třídy III/IV o 37 metrů (97,5% interval spolehlivosti: 5 až 69) a u funkční třídy I/II o 12 metrů (97,5% interval spolehlivosti: -8 až 33). Prodloužení 6MWD dosažené pomocí macitentanu se během trvání studie udrželo.

Léčba macitentanem v dávce 10 mg vedla v porovnání s placebem v 6. měsíci k o 74 % vyšší šanci na zlepšení funkční třídy WHO (poměr rizik 1,74; 97,5% interval spolehlivosti: 1,10 až 2,74;  $p = 0,0063$ ).

Macitentan v dávce 10 mg zlepšoval kvalitu života hodnocenou dotazníkem SF-36.

### Hemodynamické cílové parametry

Hemodynamické parametry byly hodnoceny po 6 měsících léčby na podsouboru pacientů (placebo [ $n = 67$ ], macitentan v dávce 10 mg [ $n = 57$ ]). Pacienti léčení macitentanem v dávce 10 mg dosahovali v porovnání s placebem mediánu snížení plicní cévní resistance 36,5 % (97,5% interval spolehlivosti: 21,7 až 49,2 %) a zvýšení srdečního indexu 0,58 l/min/m<sup>2</sup> (97,5% interval spolehlivosti: 0,28 až 0,93 l/min/m<sup>2</sup>).

### *Dlouhodobé údaje u PAH*

Během dlouhodobého sledování 242 pacientů, kteří byli ve dvojitě zaslepené (DB, double-blind) fázi studie SERAPHIN léčení macitentanem v dávce 10 mg, z nich 182 pokračovalo v léčbě macitentanem v otevřené (OL) pokračovací studii (SERAPHIN OL) (kohorta DB/OL), byly Kaplan-Meierovy odhady přežití po 1, 2, 5, 7 a 9 letech 95 %, 89 %, 73 %, 63 % a 53 %, v uvedeném pořadí. Medián doby sledování byl 5,9 roku.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s macitentanem u všech podskupin pediatrické populace s PAH (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika macitentanu a jeho aktivního metabolitu byla zdokumentována zejména u zdravých osob. Expozice macitentanu u pacientů s PAH byla přibližně 1,2krát vyšší, než u zdravých osob. Expozice pacientů aktivnímu metabolitu, který je přibližně 5krát slabší než macitentan, byla přibližně 1,3krát vyšší, než u zdravých osob. Farmakokinetika macitentanu u pacientů s PAH nebyla závažností choroby ovlivněna.

Po opakovaném podání je farmakokinetika macitentanu závislá na dávce do 30 mg včetně.

### Absorpce

Maximálních plasmatických koncentrací macitentanu se dosáhne za asi 8 hodin po podání. Poté plasmatické koncentrace macitentanu a jeho aktivního metabolitu pomalu klesají, se zdánlivým eliminačním poločasem přibližně 16 hodin, respektive 48 hodin.

U zdravých osob je expozice macitentanu a jeho aktivnímu metabolitu za přítomnosti jídla nezměněna a proto lze macitentan užívat s jídlem nebo bez jídla.

### Distribuce

Macitentan a jeho aktivní metabolit se silně váží na plasmatické proteiny (> 99 %), převážně na albumin a menší měrou na alfa-1-kyselý glykoprotein. Macitentan a jeho aktivní metabolit ACT-132577 se dobře distribuují do tkání, jak ukazuje zdánlivý distribuční objem ( $V_{ss}/F$ ) přibližně 50 litrů u macitentanu a přibližně 40 litrů u ACT-132577.

### Biotransformace

Macitentan se metabolizuje čtyřmi hlavními cestami. Oxidativní depropylace sulfamidu dává vznik farmakologicky aktivnímu metabolitu. Tato reakce je závislá na systému cytochromu P450, zejména CYP3A4 (přibližně 99 %) s menšími příspěvky CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19. Aktivní metabolit cirkuluje v lidské plasmě a může přispívat k farmakologickému účinku. Další metabolické cesty dávají vzniknout produktům bez farmakologické aktivity. U těchto cest hraje hlavní roli CYP2C9 s menším přispěním CYP2C8, CYP2C19 a CYP3A4.

### Eliminace

Macitentan se vylučuje pouze po rozsáhlé metabolizaci. Hlavní cestou exkrece je moč, kterou se vyloučí asi 50 % dávky.

### Zvláštní populace

Na farmakokinetiku macitentanu a jeho aktivního metabolitu nemá klinicky relevantní vliv věk, pohlaví ani etnický původ.

### Porucha funkce ledvin

Expozice macitentanu a jeho aktivnímu metabolitu byla u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin zvýšena 1,3krát, respektive 1,6krát. Toto zvýšení se nepovažuje za klinicky relevantní (viz body 4.2 a 4.4).

### Porucha funkce jater

Expozice macitentanu byla u subjektů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater snížena o 21 %, 34 %, respektive o 6 % a u aktivního metabolitu o 20 %, 25 %, respektive o 25 %. Tento pokles se nepovažuje za klinicky relevantní (viz body 4.2 a 4.4).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

U psů macitentan snižoval krevní tlak při expozicích podobných terapeutické expozici u lidí. Zesílení intimy koronárních arterií bylo pozorováno při 17násobku expozice u lidí po 4 až 39 týdnech podávání. S ohledem na druhově specifickou citlivost a bezpečnostní rezervu se tato zjištění nepovažují za relevantní pro člověka.

U myší, potkanů a psů bylo po podávání macitentanu pozorováno zvýšení hmotnosti jater a hepatocelulární hypertrofie. Tyto změny byly většinou reverzibilní a byly považovány za neškodné adaptace jater na zvýšenou metabolickou zátěž.

Ve studii karcinogenity u myší indukoval macitentan ve všech dávkách minimální až lehkou hyperplázii sliznic a zánětlivou infiltraci podslizniční tkáně nosní dutiny. Ve tříměsíční studii toxicity na myších ani ve studiích na potkanech a psech nebyly nálezy v nosní dutině zaznamenány.

Macitentan nebyl ve standardní sestavě *in vitro* a *in vivo* testů genotoxický. Macitentan nebyl *in vivo* po jednorázové dávce fototoxický při expozicích dosahujících 24násobku lidské expozice. Studie karcinogenity trvající 2 roky neodhalily u potkanů a myši při expozicích 18násobných, respektive 116násobných v porovnání s expozicemi u člověka karcinogenní potenciál.

Ve studiích chronické toxicity se samci potkanů a psů s bezpečnostní rezervou 11,6; respektive 5,8 byla pozorována testikulární tubulární dilatace. Tubulární dilatace byla plně reverzibilní. Po 2 letech byla u potkanů při 4násobku lidské expozice pozorována testikulární tubulární atrofie. V celoživotní studii karcinogenity provedené na potkanech a ve studiích při opakovaném podání provedených na psech při expozicích s mírou bezpečnosti 9,7 u potkanů a 23 u psů byla pozorována hypospermatogeneze. Míra bezpečnosti pro fertilitu u potkanů bylo pro samce 18 a pro samice 44. U myši nebyly po podávání do 2 let zaznamenány na testes žádné nálezy.

Macitentan byl teratogenní u králíků a potkanů ve všech testovaných dávkách. U obou druhů šlo o kardiovaskulární abnormality a abnormality fúze mandibulárního oblouku.

Podávání macitentanu samicím potkanů od pozdní březosti do laktace při expozicích matky dosahujících 5násobku lidské expozice vedlo ke sníženému přežívání mláďat a ke zhoršení reprodukční schopnosti potomstva, které bylo vystaveno působení macitentanu v pozdní fázi intrauterinního života a prostřednictvím mléka během sání.

Ošetřování juvenilních potkanů od 4. do 114. dne po vrhu vedlo ke sníženým přírůstkům tělesné hmotnosti vedoucím k sekundárním vlivům na vývoj (lehké zpoždění descensus testis, reverzibilní zkrácení délky dlouhých kostí, prodloužený estrogenní cyklus). Při expozicích dosahujících 7násobku expozice u lidí byly pozorovány mírně zvýšené pre- a postimplantační ztráty, snížení průměrného počtu mláďat a snížení hmotnosti testis a epididymis. Při expozicích dosahujících 3,8násobku expozice u lidí byla zaznamenána testikulární tubulární atrofie a minimální účinky na reprodukční proměnné a morfologii spermatu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Monohydrát laktosy

Mikrokrytalická celulóza (E460i)

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Povidon K 30

Magnesium-stearát (E572)

Polysorbát 80 (E433)

#### Potah tablety

Polyvinylalkohol (E1203)

Oxid titaničitý (E171)

Mastek (E553b)

Sójový lecithin (E322)

Xanthanová klovatina (E415)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

5 let.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Bílé, neprůhledné PVC/PE/PVdC/Al blistry v papírových krabičkách obsahujících 15 nebo 30 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 20. prosince 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 23. srpna 2018

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**



## A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že v každém členském státě, ve kterém je přípravek Opsumit uvedený na trh, obdrží všichni pacienti, u kterých se předpokládá, že budou užívat přípravek Opsumit, následující edukační materiál:

- Karta pacienta.

Karta pacienta určená pro pacienty, kterým byl předepsán přípravek Opsumit, musí obsahovat následující klíčové informace:

- Že přípravek Opsumit je u zvířat teratogenní;
- Že těhotné ženy nesmí přípravek Opsumit užívat;
- Že ženy v plodném věku musí používat spolehlivou antikoncepci;
- Že je nutné provádět každý měsíc těhotenský test;

- Že je nutné pravidelně sledovat jaterní funkce, protože přípravek Opsumit je potenciálně hepatotoxický.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**PAPÍROVÁ KRABIČKA NA BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Opsumit 10 mg potahované tablety  
macitentanum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje macitentanum 10 mg

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje také laktosu a sójový lecithin (E322). Další údaje viz příbalová informace.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

15 potahovaných tablet

30 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Opsumit 10 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Opsumit 10 mg tablety  
macitentanum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Janssen-Cilag Int

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lot

**5. JINÉ**

## Karta pacienta

### Strana 1 (přední)

K léčbě plicní arteriální hypertenze

Tato karta obsahuje důležité bezpečnostní informace, které potřebujete znát, pokud se léčíte přípravkem Opsumit. Tuto kartu noste stále s sebou a ukažte ji každému lékaři, který Vám bude poskytovat lékařskou péči.

**Opsumit® 10 mg**  
macitentanum  
potahované tablety

CS

### Strana 2

**Je důležité, abyste ihned svému předepisujícímu lékaři hlásili každé otěhotnění nebo nežádoucí účinek, které se mohou objevit během léčby přípravkem Opsumit.**

Léčebné centrum: \_\_\_\_\_

Jméno předepisujícího lékaře: \_\_\_\_\_

Telefonní číslo předepisujícího lékaře: \_\_\_\_\_

### Strana 3 (vnitřní levá)

#### **Těhotenství**

Přípravek Opsumit může narušit vývoj plodu. Proto nesmíte přípravek Opsumit užívat, pokud jste těhotná a rovněž nesmíte během užívání přípravku Opsumit otěhotnět. Navíc, pokud trpíte plicní arteriální hypertenzí, může těhotenství vážně zhoršit příznaky nemoci.

#### **Antikoncepce**

Během užívání přípravku potřebujete spolehlivou antikoncepci. Každou případnou otázku neváhejte probrat se svým lékařem.

### Strana 4 (vnitřní uprostřed)

Před zahájením léčby přípravkem Opsumit a každý další měsíc léčby si musíte nechat udělat těhotenský test, i když si myslíte, že nejste těhotná.

Tak jako jiné léky z této skupiny může mít přípravek Opsumit vliv na játra. Váš lékař provede krevní testy před zahájením léčby přípravkem Opsumit a potom během léčby, aby ověřil, jestli Vaše játra pracují správně.

### Strana 5 (vnitřní pravá)

Známky toho, že Vaše játra nemusí pracovat správně, zahrnují:

- pocit na zvracení (nauzea)
- zvracení
- horečku (vysokou teplotu)
- bolesti v žaludku (bříše)
- žloutenku (zežloutnutí kůže nebo bělma očí)
- tmavou moč
- svědění kůže
- letargii nebo únavu (neobvyklou únavu nebo vyčerpání)
- syndrom podobný chřípce (bolesti kloubů a svalů s horečkou)

**Pokud zaznamenáte kteroukoli z těchto známek, ihned informujte svého lékaře. Pokud máte jakékoli otázky týkající se Vaší léčby, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka.**



## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Opsumit 10 mg potahované tablety** macitentanum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Opsumit a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Opsumit užívat
3. Jak se přípravek Opsumit užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Opsumit uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Opsumit a k čemu se používá**

Tablety přípravku Opsumit obsahují léčivou látku macitentan, který patří do skupiny léčiv nazývaných “antagonisté endotelinového receptoru”.

Přípravek Opsumit se používá k dlouhodobé léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH) u dospělých; může se používat samotný nebo s dalšími léky proti PAH. PAH je vysoký krevní tlak v cévách, které vedou krev ze srdce do plic (plicních artérií). U lidí s PAH jsou tyto artérie zúžené, takže srdce musí vykonávat větší práci, když jimi pumpuje krev. To vede k pocitu únavy, točení hlavy a dušnosti.

Přípravek Opsumit rozšiřuje plicní artérie, což srdci usnadňuje jimi pumpovat krev. Tím snižuje krevní tlak, což přináší úlevu od příznaků a zlepšuje průběh nemoci.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Opsumit užívat**

##### **Neužívejte přípravek Opsumit**

- jestliže jste alergický(á) na macitentan, sóju nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste těhotná, pokud otěhotnění plánujete nebo pokud otěhotnět můžete, protože nepoužíváte spolehlivou antikoncepci. Viz část „Těhotenství a kojení“.
- jestliže kojíte. Viz část „Těhotenství a kojení“.
- jestliže trpíte onemocněním jater nebo máte velmi vysoké hodnoty jaterních enzymů v krvi. Poradte se s lékařem, který rozhodne, zda je pro Vás tento léčivý přípravek vhodný.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, informujte prosím svého lékaře.

##### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Opsumit se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Bude třeba, abyste podle pokynů svého lékaře podstoupil/a krevní testy:**

Před zahájením léčby přípravkem Opsumit Vám lékař provede krevní test a bude jej provádět i v jejím průběhu s cílem zjistit:

- zda nemáte anémii (snížený počet červených krvinek)
- zda Vaše játra řádně fungují

Jestliže máte anémii (snížený počet červených krvinek), můžete mít následující známky:

- závrať
- únava/nevolnost/slabost
- rychlý srdeční tep, bušení srdce
- bledost

Pokud zaznamenáte kteroukoli z těchto známek, **ihned informujte svého lékaře.**

Známky toho, že Vaše játra nemusí pracovat správně, zahrnují:

- pocit na zvracení (nauzea)
- zvracení
- horečku
- bolesti v žaludku (bříše)
- zežloutnutí kůže nebo bělma očí (žloutenka)
- tmavou moč
- svědění kůže
- neobvyklou únavu nebo vyčerpání (letargii nebo únavu)
- syndrom podobný chřipce (bolesti kloubů a svalů s horečkou)

Pokud zaznamenáte kteroukoli z těchto známek, **ihned informujte svého lékaře.**

Jestliže máte potíže s ledvinami, před užitím přípravku Opsumit se poraďte se svým lékařem.

Macitentan může u pacientů, kteří mají potíže s ledvinami, vést k dalšímu snížení krevního tlaku a ke snížení hladiny hemoglobinu.

U pacientů s plicní venookluzivní nemocí (obstrukce plicních žil) může použití léků k léčbě PAH včetně Opsumitu vést k plicnímu edému (otok plic). Pokud máte při užívání přípravku Opsumit známky plicního edému, jako je náhlé, významné zvýšení dušnosti a nedostatek kyslíku, **ihned informujte svého lékaře.** Váš lékař může provést další testy a určí, jaký léčebný režim je pro vás nejvhodnější.

### **Děti a dospívající**

Tento lék nedávejte dětem a dospívajícím ve věku do 18 let, protože Opsumit nebyl u dětí testován.

### **Další léčivé přípravky a Opsumit**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Opsumit může ovlivnit účinek ostatních léčivých přípravků.

Jestliže užíváte Opsumit společně s dalšími léky, včetně níže uvedených, účinek přípravku Opsumit nebo dalších léků může být ovlivněn. Informujte svého lékaře, jestliže užíváte některý z následujících léků:

- rifampicin, klarithromycin, telithromycin, ciprofloxacin, erythromycin (antibiotika k léčbě infekcí),
- fenytoin (lék užívaný k léčbě záchvatů),
- karbamazepin (používaný k léčbě deprese a epilepsie),
- třezalka tečkovaná (bylinný přípravek používaný k léčbě deprese),
- ritonavir, sachinavir (používané k léčbě HIV infekce),
- nefazodon (používaný k léčbě deprese),

- ketokonazol (kromě šamponu), flukonazol, itraconazol, mikonazol, vorikonazol (léky používané proti plísňovým infekcím),
- amiodaron (ke kontrole srdečního tepu),
- cyklosporin (používá se k zabránění odmítnutí orgánu po transplantaci),
- diltiazem, verapamil (k léčbě vysokého krevního tlaku nebo specifických problémů se srdcem).

### **Přípravek Opsumit s jídlem**

Pokud používáte jako doplněk stravy piperin, mohlo by to narušit reakci těla na některé léčivé přípravky, včetně přípravku Opsumit. Pokud takový doplněk stravy používáte, poraďte se prosím se svým lékařem nebo lékárníkem.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Přípravek Opsumit může poškodit nenarozené děti počaté před léčbou, během léčby nebo brzy po léčbě.

- Pokud je možné, že byste mohla otěhotnět, používejte během užívání přípravku Opsumit spolehlivou formu antikoncepce. Tuto záležitost proberte se svým lékařem.
- Přípravek Opsumit neužívejte, pokud jste těhotná nebo pokud otěhotnění plánujete.
- Jestliže během užívání přípravku Opsumit nebo krátce po ukončení užívání přípravku Opsumit (do 1 měsíce) otěhotníte nebo máte za to, že byste mohla být těhotná, ihned navštivte svého lékaře.

Pokud jste žena, která může otěhotnět, Váš lékař Vás před zahájením užívání přípravku Opsumit požádá o provedení těhotenského testu a o jeho pravidelné provádění (jednou za měsíc) během léčby přípravkem Opsumit.

Není známo, zda přípravek Opsumit přechází do mateřského mléka. Během užívání přípravku Opsumit nekojte. Tuto záležitost proberte se svým lékařem.

### **Plodnost**

Pokud jste muž užívající přípravek Opsumit, je možné, že tento přípravek může snížit počet Vašich spermií. Pokud máte nějaké otázky nebo obavy, poraďte se se svým lékařem.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Opsumit může vyvolat nežádoucí účinky, jako jsou bolesti hlavy a nízký krevní tlak (uvedené v bodě 4), přičemž příznaky nemoci mohou také omezit Vaši schopnost řídit.

### **Přípravek Opsumit obsahuje laktosu, sójový lecithin a sodík**

Přípravek Opsumit obsahuje cukr nazývaný laktosa. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Opsumit obsahuje lecithin ze sóji. Jestliže jste alergický(á) na sóju, neužívejte tento přípravek (viz část 2 „Neužívejte přípravek Opsumit“).

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek Opsumit užívá**

Přípravek Opsumit může být předepisován pouze lékařem, který má zkušenosti s léčbou plicní arteriální hypertenze.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Doporučená dávka přípravku Opsumit je jedna 10mg tableta jednou denně. Tabletu polykejte celou, zapíjejte ji sklenicí vody a nežvýkejte ji ani ji nerozlamujte. Přípravek Opsumit můžete užívat s jídlem nebo bez jídla. Nejvhodnější je užívat tabletu každý den ve stejný čas.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Opsumit, než jste měl(a)**

Jestliže jste užil(a) více tablet, než jste měl(a), může u Vás nastat bolest hlavy, pocit na zvracení nebo zvracení. Požádejte o radu lékaře.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Opsumit**

Jestliže zapomenete Opsumit užít, dávku užijte ihned, jakmile si vzpomenete, a poté pokračujte v užívání tablet v obvyklý čas. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Opsumit**

Přípravek Opsumit je léčba, ve které budete muset pokračovat, abyste svou PAH zvládal(a). Přípravek Opsumit nevysazujte, ledaže byste se tak dohodl/a se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

#### **Méně časté nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- Reakce z přecitlivělosti (otok oblasti kolem očí, obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla, svědění a/nebo vyrážka)

Pokud zaznamenáte kteroukoli z těchto známek, ihned informujte svého lékaře.

#### **Velmi časté nežádoucí účinky** (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Anémie (nízké počty červených krvinek) nebo snížení hemoglobinu
- Bolesti hlavy
- Bronchitida (zánět dýchacích cest)
- Nasofaryngitida (zánět v hrdle a nosních cestách)
- Edém (otok), zvláště kotníků a nohou

#### **Časté nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Faryngitida (zánět v hrdle)
- Chřipka
- Infekce močových cest (zánět močového měchýře)
- Hypotenze (nízký krevní tlak)
- Nosní kongesce (ucpaný nos)
- Zvýšené hodnoty jaterních testů
- Leukopenie (snížený počet bílých krvinek)
- Trombocytopenie (snížený počet krevních destiček)
- Zčervenání (zčervenání kůže)

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení**

nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Opsumit uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Opsumit obsahuje

- Léčivou látkou je macitentanum. Jedna tableta obsahuje macitentanum 10 mg.
- Dalšími složkami jsou monohydrát laktosu (viz bod 2 „Přípravek Opsumit obsahuje laktosu, sójový lecithin a sodík“), mikrokrytalická celulóza (E460i), povidon, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A) (viz bod 2 „Přípravek Opsumit obsahuje laktosu, sójový lecithin a sodík“), magnesium-stearát (E572), polysorbát 80 (E433), polyvinylalkohol (E1203), oxid titaničitý (E171), mastek (E553b), sójový lecithin (E322, viz bod 2 „Přípravek Opsumit obsahuje laktosu, sójový lecithin a sodík“), xanthanová klovatina (E415).

### Jak přípravek Opsumit vypadá a co obsahuje toto balení

Tablety přípravku Opsumit 10 mg jsou bílé až téměř bílé, bikonvexní, okrouhlé potahované tablety s „10“ na obou stranách.

Přípravek Opsumit se dodává jako 10mg potahované tablety v blistrových baleních po 15 nebo 30 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

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

### Výrobce

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@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 Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.