

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Orsumit 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg μακιτεντάνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει περίπου 37 mg λακτόζης (μονοϋδρικής) και περίπου 0,06 mg λεκιθίνης από φασόλι σόγιας (E322).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. Παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Λευκά έως υπόλευκα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, 5,5 mm, στρογγυλά, αμφίκυρτα, με χαραγμένη την ένδειξη «10» και στις δύο πλευρές.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Orsumit, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλο φάρμακο, ενδείκνυται για τη μακροχρόνια θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) σε ενήλικες ασθενείς με λειτουργική κατηγορία II έως III κατά ΠΟΥ.

Έχει καταδειχθεί αποτελεσματικότητα σε έναν πληθυσμό ασθενών με ΠΑΥ, συμπεριλαμβανομένων της ιδιοπαθούς και της κληρονομικής ΠΑΥ, της ΠΑΥ που σχετίζεται με διαταραχές του συνδετικού ιστού και της ΠΑΥ που σχετίζεται με διορθωμένη απλή συγγενή καρδιοπάθεια (βλ. Παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να χορηγείται και να παρακολουθείται μόνο από ιατρό έμπειρο στη θεραπεία της ΠΑΥ.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg άπαξ ημερησίως.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών (βλ. Παράγραφο 5.2). Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών. Επομένως, το Orsumit πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. Παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Με βάση τα φαρμακοκινητικά (ΦΚ) δεδομένα, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. Παραγράφους 4.4 και 5.2). Ωστόσο, δεν υπάρχει

κλινική εμπειρία με τη χρήση της μακιτεντάνης σε ασθενείς με ΠΑΥ με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Δεν πρέπει να ξεκινά αγωγή με Orsumit σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή με κλινικά σημαντικές αυξημένες τιμές ηπατικών αμινοτρανσφερασών (μεγαλύτερες από το 3πλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου ($> 3 \times \text{ULN}$)), βλ. Παραγράφους 4.3 και 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Με βάση τα ΦΚ δεδομένα, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση της μακιτεντάνης σε ασθενείς με ΠΑΥ με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η χρήση του Orsumit δεν συνιστάται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδύλιση (βλ. Παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μακιτεντάνης στα παιδιά και στους εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Τα επικαλυμμένα με υμένιο δισκία δεν μπορούν να σπάσουν και πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα, με νερό. Μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή.

Το Orsumit θα πρέπει να λαμβάνεται κάθε ημέρα περίπου την ίδια ώρα. Εάν ο ασθενής χάσει μία δόση Orsumit, ο ασθενής θα πρέπει να λάβει την οδηγία να τη λάβει το συντομότερο δυνατόν και έπειτα να λάβει την επόμενη δόση στην κανονική προγραμματισμένη ώρα. Ο ασθενής θα πρέπει να λάβει την οδηγία να μην λάβει δύο δόσεις ταυτόχρονα εάν έχει παραλείψει μία δόση.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, στη σόγια ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Κύηση (βλ. Παράγραφο 4.6).
- Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης (βλ. Παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Θηλασμός (βλ. Παράγραφο 4.6).
- Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (με ή χωρίς κίρρωση) (βλ. Παράγραφο 4.2).
- Αρχικές τιμές των ηπατικών αμινοτρανσφερασών (των ασπαρτικών αμινοτρανσφερασών (AST) και/ή των αλανινικών αμινοτρανσφερασών (ALT) $> 3 \times \text{ULN}$) (βλ. Παραγράφους 4.2 και 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η ισορροπία οφέλους/κινδύνου της μακιτεντάνης δεν έχει καθοριστεί σε ασθενείς με λειτουργική κατηγορία I κατά ΠΟΥ για την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση.

Ηπατική λειτουργία

Οι αυξήσεις των αμινοτρανσφερασών ήπατος (AST, ALT) έχουν συσχετιστεί με την ΠΑΥ και με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης (ERA). Το Orsumit δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή αυξημένες αμινοτρανσφεράσες ($> 3 \times \text{ULN}$) (βλ. Παραγράφους 4.2 και 4.3) και δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Εξετάσεις ηπατικών ενζύμων πρέπει να πραγματοποιούνται πριν από την έναρξη του Orsumit.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα ηπατικής βλάβης και συνιστάται η μηνιαία παρακολούθηση των τιμών ALT και AST. Εάν εμφανιστούν διαρκείς, ανεμμήνυτες, κλινικά σχετικές αυξήσεις αμινοτρανσφεράσης ή εάν οι αυξήσεις συνοδεύονται από αύξηση της χολερυθρίνης $> 2 \times \text{ULN}$ ή από κλινικά συμπτώματα βλάβης του ήπατος (π.χ. ίκτερος), η θεραπεία με Orsumit πρέπει να διακοπεί.

Το ενδεχόμενο επανέναρξης του Orsumit μπορεί να εξεταστεί μετά την επαναφορά των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων σε φυσιολογικό εύρος σε ασθενείς που δεν έχουν εμφανίσει κλινικά συμπτώματα ηπατικής βλάβης. Συνιστάται να ληφθεί συμβουλή ηπατολόγου.

Συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης

Η μείωση στις συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης έχει σχετιστεί με ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης (ERA) συμπεριλαμβανομένης της μακιτεντάνης (βλ. Παράγραφο 4.8). Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι σχετιζόμενες με τη μακιτεντάνη μειώσεις της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης δεν ήταν προοδευτικές, σταθεροποιήθηκαν μετά τις πρώτες 4-12 εβδομάδες θεραπείας και παρέμειναν σταθερές στη διάρκεια χρόνιας θεραπείας. Περιπτώσεις αναιμίας στις οποίες ήταν αναγκαία η μετάγγιση αιμοσφαιρίων έχουν αναφερθεί με τη μακιτεντάνη και άλλους ERA. Η έναρξη του Orsumit δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή αναιμία. Συνιστάται να μετρώνται οι συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης πριν από την έναρξη της θεραπείας και να επαναλαμβάνονται οι εξετάσεις στη διάρκεια της θεραπείας σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις.

Φλεβοαποφρακτική πνευμονοπάθεια

Περιπτώσεις πνευμονικού οιδήματος έχουν αναφερθεί με αγγειοδιασταλτικά (κυρίως με προστακυκλίνες) όταν αυτά χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με φλεβοαποφρακτική πνευμονοπάθεια. Συνεπώς, εάν εμφανιστούν σημεία πνευμονικού οιδήματος όταν η μακιτεντάνη χορηγηθεί σε ασθενείς με ΠΑΥ, πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα πνευμονικής φλεβοαποφρακτικής πνευμονοπάθειας.

Χρήση σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Η θεραπεία με Orsumit πρέπει να ξεκινά σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας μόνο εφόσον έχει επαληθευτεί η απουσία κύησης, όταν έχουν δοθεί κατάλληλες συμβουλές για λήψη αντισύλληψης και εφόσον χρησιμοποιείται αξιόπιστη μέθοδος αντισύλληψης (βλ. Παραγράφους 4.3 και 4.6). Οι γυναίκες δεν πρέπει να κυφορήσουν για 1 μήνα μετά τη διακοπή του Orsumit. Συνιστάται να γίνονται μηνιαία τεστ εγκυμοσύνης στη διάρκεια της θεραπείας με Orsumit προκειμένου να ανιχνευθεί έγκαιρα πιθανή εγκυμοσύνη.

Συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4

Κατά την παρουσία ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4, μπορεί να εμφανιστεί μειωμένη αποτελεσματικότητα της μακιτεντάνης. Πρέπει να αποφεύγεται ο συνδυασμός της μακιτεντάνης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, βότανο St. John's wort, καρβαμαζεπίνη και φαινοτοΐνη) (βλ. Παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4

Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση της μακιτεντάνης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, βορικοκοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, νεφαζοδόνη, ριτοναβίρη και σακουϊναβίρη) (βλ. Παράγραφο 4.5).

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν υπόταση και αναιμία στη διάρκεια θεραπείας με μακιτεντάνη. Επομένως, πρέπει να ληφθεί υπόψη ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης και της αιμοσφαιρίνης. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση της μακιτεντάνης σε ασθενείς με ΠΑΥ και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Συνιστάται προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό. Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση της μακιτεντάνης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, επομένως το Orsumit δεν συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. Παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ηλικιωμένοι

Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία με τη μακιτεντάνη σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών, επομένως το Orsumit πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. Παράγραφο 4.2).

Έκδοχα

Το Orsumit περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, συνολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το Orsumit περιέχει λεκιθίνη που προέρχεται από φασόλι σόγιας. Εάν ένας ασθενής έχει υπερευαίσθησία στη σόγια, το Orsumit δεν πρέπει να χρησιμοποιείται (βλ. Παράγραφο 4.3).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή ουσιαστικά «χωρίς νάτριο».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες *in vitro*

Τα ένζυμα CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 και CYP2C19 του κυτοχρώματος P450 συμμετέχουν στο μεταβολισμό της μακιτεντάνης και στο σχηματισμό των μεταβολιτών της (βλ. Παράγραφο 5.2). Η μακιτεντάνη και ο ενεργός μεταβολίτης της δεν έχουν κλινικά σχετική ανασταλτική ή επαγωγική επίδραση στα ένζυμα του κυτοχρώματος P450.

Η μακιτεντάνη και ο ενεργός μεταβολίτης της δεν είναι αναστολείς των ηπατικών ή νεφρικών μεταφορέων πρόσληψης σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις, συμπεριλαμβανομένων των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP1B1 και OATP1B3). Η μακιτεντάνη και ο ενεργός μεταβολίτης της δεν είναι σχετικά υποστρώματα των OATP1B1 και OATP1B3, ωστόσο εισέρχονται στο ήπαρ με παθητική διάχυση.

Η μακιτεντάνη και ο ενεργός μεταβολίτης της δεν είναι αναστολείς των αντλιών ενεργού ηπατικής ή νεφρικής απέκκρισης σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις, συμπεριλαμβανομένων της πρωτεΐνης πολυφαρμακευτικής αντοχής (P-gp, MDR-1) και των πρωτεϊνών-μεταφορέων πολυφαρμακευτικής εξώθησης και εξώθησης τοξινών (MATE1 και MATE2-K). Η μακιτεντάνη δεν είναι υπόστρωμα για την P-gp/MDR-1.

Σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις, η μακιτεντάνη και ο ενεργός μεταβολίτης της δεν αλληλεπιδρούν με πρωτεΐνες που συμμετέχουν στη μεταφορά των χολικών αλάτων στο ήπαρ, δηλαδή με την αντλία εξαγωγής χολικών αλάτων (BSEP) και με το πολυπεπτίδιο συμμεταφορέα ταυροχολικού νατρίου (NTCP).

Μελέτες *in vivo*

Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4: Η ταυτόχρονη θεραπεία με ριφαμπικίνη 600 mg ημερησίως, έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4, μείωσε την έκθεση σταθερής κατάστασης στη μακιτεντάνη κατά 79%, αλλά δεν επηρέασε την έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη της. Πρέπει να ληφθεί υπόψη η μειωμένη αποτελεσματικότητα της μακιτεντάνης με παρουσία ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, όπως η ριφαμπικίνη. Ο συνδυασμός μακιτεντάνης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται (βλ. Παράγραφο 4.4).

Κετοконаζόλη: Με παρουσία κετοконаζόλης 400 mg μία φορά ημερησίως, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, η έκθεση στη μακιτεντάνη αυξήθηκε σχεδόν στο διπλάσιο. Η προβλεπόμενη αύξηση ήταν περίπου τριπλάσια κατά την παρουσία κετοконаζόλης 200 mg δύο φορές ημερησίως εφαρμόζοντας ένα φαρμακοκινητικό μοντέλο που βασίζεται στη φυσιολογία (PBPK). Θα πρέπει να

ληφθούν υπόψη οι αβεβαιότητες που προκύπτουν από αυτό το μοντέλο. Η έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη της μακιτεντάνης μειώθηκε κατά 26%. Απαιτείται προσοχή όταν η μακιτεντάνη χορηγείται ταυτόχρονα με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (βλ. Παράγραφο 4.4).

Βαρφαρίνη: Η μακιτεντάνη όταν χορηγήθηκε σε πολλαπλές δόσεις των 10 mg μία φορά ημερησίως δεν είχε καμία επίδραση στην έκθεση σε S-βαρφαρίνη (υπόστρωμα CYP2C9) ή R-βαρφαρίνη (υπόστρωμα CYP3A4) ύστερα από μία δόση βαρφαρίνης 25 mg. Η φαρμακοδυναμική επίδραση της βαρφαρίνης στο Διεθνές Κανονικοποιημένο Πηλίκο (INR) δεν επηρεάστηκε από τη μακιτεντάνη. Η φαρμακοκινητική της μακιτεντάνης και του ενεργού μεταβολίτη της δεν επηρεάστηκαν από τη βαρφαρίνη.

Σιλδεναφίλη: Σε σταθερή κατάσταση, η έκθεση σε σιλδεναφίλη 20 mg τρεις φορές ημερησίως αυξήθηκε κατά 15% κατά τη συγχρόνηση μακιτεντάνης 10 mg μία φορά ημερησίως. Η σιλδεναφίλη, υπόστρωμα του CYP3A4, δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της μακιτεντάνης, ενώ εμφανίστηκε μείωση 15% στην έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη της μακιτεντάνης. Αυτές οι αλλαγές δεν θεωρούνται κλινικά σχετικές. Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε ασθενείς με ΠΑΥ, καταδείχθηκαν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μακιτεντάνης σε συνδυασμό με σιλδεναφίλη.

Κυκλοσπορίνη Α: Η ταυτόχρονη θεραπεία με κυκλοσπορίνη Α 100 mg δύο φορές ημερησίως, έναν συνδυαστικό αναστολέα των CYP3A4 και OATP, δεν αλλοίωσε την έκθεση σταθερής κατάστασης στη μακιτεντάνη και στον ενεργό μεταβολίτη της σε κλινικά σχετικό βαθμό.

Ορμονικά αντισυλληπτικά: Η μακιτεντάνη σε δόση 10 mg άπαξ ημερησίως δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική ενός από του στόματος χορηγούμενου αντισυλληπτικού (1 mg νορεθιστερόνης και 35 μg αιθυνιλικής οιστραδιόλης).

Φάρμακα που είναι υποστρώματα της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP): Η μακιτεντάνη σε δόση 10 mg άπαξ ημερησίως δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική ενός φαρμάκου που είναι υπόστρωμα της BCRP (1 mg ριοσιγουάτης, 10 mg ροσουβαστατίνης).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Χρήση σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Η θεραπεία με Orsumit πρέπει να ξεκινά σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας μόνο εφόσον έχει επαληθευτεί η απουσία κύησης, όταν έχουν δοθεί κατάλληλες συμβουλές για λήψη αντισύλληψης και εφόσον χρησιμοποιείται αξιόπιστη μέθοδος αντισύλληψης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Οι γυναίκες δεν πρέπει να κυοφορήσουν για 1 μήνα μετά τη διακοπή του Orsumit. Συνιστάται να γίνονται μηνιαία τεστ εγκυμοσύνης στη διάρκεια της θεραπείας με Orsumit προκειμένου να ανιχνευθεί έγκαιρα πιθανή εγκυμοσύνη.

Κύηση

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της μακιτεντάνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τον άνθρωπο παραμένει άγνωστος. Το Orsumit αντενδείκνυται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.3).

Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν η μακιτεντάνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Σε αρουραίους, η μακιτεντάνη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα κατά το θηλασμό (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το θηλάζον βρέφος. Το Orsumit αντενδείκνυται στη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3).

Ανδρική γονιμότητα

Ανάπτυξη ατροφίας των ορχικών σωληναρίων σε αρσενικά ζώα παρατηρήθηκε μετά τη θεραπεία με μακιτεντάνη (βλ. παράγραφο 5.3). Η συσχέτιση αυτού του ευρήματος στον άνθρωπο είναι άγνωστη, αλλά δεν μπορεί να αποκλειστεί πιθανή επιδείνωση της σπερματογένεσης.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η μακιτεντάνη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, ενδέχεται να επέλθουν ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κεφαλαλγία, υπόταση) που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα στην οδήγηση και το χειρισμό μηχανών (βλ. Παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι η ρινοφαρυγγίτιδα (14%), η κεφαλαλγία (13,6%) και η αναιμία (13,2%, βλ. παράγραφο 4.4). Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων έχει ήπια έως μέτρια ένταση.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η ασφάλεια της μακιτεντάνης αξιολογήθηκε σε μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή με 742 ασθενείς με συμπτωματική ΠΑΥ. Η μέση διάρκεια θεραπείας ήταν 103,9 εβδομάδες στην ομάδα μακιτεντάνης 10 mg και 85,3 εβδομάδες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι σχετιζόμενες με τη μακιτεντάνη ανεπιθύμητες αντιδράσεις, οι οποίες αναφέρθηκαν στη διάρκεια αυτής της κλινικής μελέτης, παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα.

Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη αντίδραση
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Ρινοφαρυγγίτιδα
	Πολύ συχνές	Βρογχίτιδα
	Συχνές	Φαρυγγίτιδα
	Συχνές	Γρίπη
	Συχνές	Ουρολοιμώξη
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Αναιμία, μείωση αιμοσφαιρίνης ⁵
	Συχνές	Λευκοπενία ⁶
	Συχνές	Θρομβοκυτταροπενία ⁷
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	Αυξήσεις αμινοτρανσφεράσης ⁴
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. αγγειοοίδημα, κνησμός, εξάνθημα) ¹
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία

Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπόταση ²
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές	Ρινική συμφόρηση ¹
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Οίδημα, κατακράτηση υγρών ³

¹Τα δεδομένα προέρχονται από συγκεντρωτικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

²Η υπόταση έχει συσχετιστεί με τη χρήση των ERA συμπεριλαμβανομένης της μακιτεντάνης. Σε μακροχρόνια, διπλή-τυφλή μελέτη σε ασθενείς με ΠΑΥ, αναφέρθηκε υπόταση για το 7,0% και το 4,4% σε ασθενείς που ελάμβαναν μακιτεντάνη 10 mg και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Αυτό αντιστοιχούσε σε συχνότητα 3,5 επεισοδίων ανά 100 έτη ασθενών έκθεσης στη μακιτεντάνη 10 mg συγκριτικά με 2,7 επεισόδια ανά 100 έτη ασθενών έκθεσης σε εικονικό φάρμακο.

³Το οίδημα/η κατακράτηση υγρών συσχετίστηκαν με τη χρήση των ERA συμπεριλαμβανομένης της μακιτεντάνης. Σε μακροχρόνια διπλή-τυφλή μελέτη σε ασθενείς με ΠΑΥ, η συχνότητα εμφάνισης οιδήματος ως ΑΕ στη μακιτεντάνη 10 mg και σε ομάδες θεραπείας εικονικού φαρμάκου ήταν 21,9% και 20,5%, αντίστοιχα. Σε μια διπλά τυφλή μελέτη σε ασθενείς με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση, η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών περιφερικού οιδήματος στις ομάδες θεραπείας μακιτεντάνης και εικονικού φαρμάκου ήταν 11,8% και 6,8%, αντίστοιχα. Σε δύο διπλά τυφλές κλινικές μελέτες σε ασθενείς με δακτυλικά έλκη σχετιζόμενα με συστηματική σκλήρυνση, η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών περιφερικού οιδήματος κυμαίνονταν από 13,4% έως 16,1% στις ομάδες της μακιτεντάνης των 10 mg και από 6,2% έως 4,5% στις ομάδες εικονικού φαρμάκου.

Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις

⁴Ηπατικές αμινοτρανσφεράσες

Η συχνότητα εμφάνισης αυξήσεων των αμινοτρανσφερασών (ALT/AST) $> 3 \times \text{ULN}$ ήταν 3,4% στη μακιτεντάνη 10 mg και 4,5% στο εικονικό φάρμακο σε διπλή-τυφλή μελέτη σε ασθενείς με ΠΑΥ. Αυξήσεις $> 5 \times \text{ULN}$ εμφανίστηκαν στο 2,5% των ασθενών που ελάμβαναν μακιτεντάνη 10 mg έναντι του 2% των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο.

⁵Αιμοσφαιρίνη

Σε μια διπλή-τυφλή μελέτη σε ασθενείς με ΠΑΥ, η μακιτεντάνη 10 mg σχετίστηκε με μέση μείωση της αιμοσφαιρίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου 1 g/dL. Μια μείωση από την τιμή αναφοράς στη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης έως κάτω του 10 g/dL αναφέρθηκε στο 8,7% των ασθενών που ελάμβαναν μακιτεντάνη 10 mg και στο 3,4% των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο.

⁶Λευκά αιμοσφαίρια

Σε μια διπλή-τυφλή μελέτη σε ασθενείς με ΠΑΥ, η μακιτεντάνη 10 mg σχετίστηκε με μείωση του μέσου αριθμού λευκοκυττάρων από την τιμή αναφοράς $0,7 \times 10^9/\text{L}$ έναντι καμίας αλλαγής σε ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο.

⁷Αιμοπετάλια

Σε μια διπλή-τυφλή μελέτη σε ασθενείς με ΠΑΥ, η μακιτεντάνη 10 mg σχετίστηκε με μείωση του μέσου αριθμού αιμοπεταλίων $17 \times 10^9/\text{L}$ έναντι μιας μέσης μείωσης $11 \times 10^9/\text{L}$ σε ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια της μακιτεντάνης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η μακιτεντάνη χορηγήθηκε ως εφάπαξ δόση έως 600 mg σε υγιείς συμμετέχοντες. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν ήταν κεφαλαλγία, ναυτία και έμετος. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να λαμβάνονται τα καθιερωμένα υποστηρικτικά μέτρα, ανάλογα με τις ανάγκες. Λόγω του υψηλού βαθμού δέσμευσης της μακιτεντάνης στις πρωτεΐνες πλάσματος, η αιμοδιύλιση ενδέχεται να μην είναι αποτελεσματική.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντι-υπερτασικά, αντι-υπερτασικά για πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. κωδικός ATC: C02KX04.

Μηχανισμός δράσης

Η ενδοθηλίνη (ET)-1 και οι υποδοχείς της (ET_A και ET_B) προκαλούν μια ποικιλία επιδράσεων, όπως αγγειοσυστολή, ίνωση, πολλαπλασιασμό, υπερτροφία και φλεγμονή. Σε νόσους όπως η ΠΑΥ, το τοπικό σύστημα ενδοθηλίνης ρυθμίζεται ανοδικά και σχετίζεται με αγγειακή υπερτροφία και οργανική βλάβη.

Η μακιτεντάνη είναι ένας από του στόματος δραστικός, ισχυρός ανταγωνιστής υποδοχέων της ενδοθηλίνης, που δρα τόσο στους υποδοχείς ET_A όσο και στους υποδοχείς ET_B και περίπου 100 φορές πιο εκλεκτικός για τους υποδοχείς ET_A συγκριτικά με τους ET_B *in vitro*. Η μακιτεντάνη εμφανίζει υψηλή συνάφεια και σταθερή κάλυψη των υποδοχέων της ET σε λεία μυϊκά κύτταρα της ανθρώπινης πνευμονικής αρτηρίας. Αυτό προλαμβάνει την ενεργοποίηση των συστημάτων δεύτερων αγγελιοφόρων, που προκαλούνται από την ενδοθηλίνη, με αποτέλεσμα την αγγειοσυστολή και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

Μια πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων, καθοδηγούμενη από συμβάντα, Φάσης 3 μελέτη έκβασης (AC-055-302/SERAPHIN) πραγματοποιήθηκε σε 742 ασθενείς με συμπτωματική ΠΑΥ, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες θεραπείας (εικονικό φάρμακο [N = 250], 3 mg [N = 250] ή 10 mg [N = 242] μακιτεντάνης μία φορά ημερησίως) για να αξιολογηθεί η μακροχρόνια επίδραση στη νοσηρότητα ή τη θνησιμότητα.

Στην περίοδο αναφοράς, η πλειονότητα των εγγεγραμμένων ασθενών (64%) έλαβε μια σταθερή δόση ειδικής θεραπείας για την ΠΑΥ, είτε αναστολείς φωσφοδιεστεράσης από το στόμα (61%) ή/και εισπνεόμενα/από το στόμα προστανοειδή (6%).

Το κύριο τελικό σημείο ήταν ο χρόνος έως την πρώτη εκδήλωση συμβάντος νοσηρότητας ή θνησιμότητας, έως το τέλος της διπλής-τυφλής θεραπείας, το οποίο ορίζεται από θάνατο ή διάνοιξη του μεσοκοιλιακού διαφράγματος ή μεταμόσχευση πνεύμονα ή χορήγηση ενδοφλέβιων (i.v.) ή υποδόριων (s.c.) προστανοειδών ή άλλη επιδείνωση της ΠΑΥ. Ως άλλη επιδείνωση της ΠΑΥ ορίστηκε η παρουσία και των τριών παρακάτω συστατικών στοιχείων: σταθερή μείωση της απόστασης βάδισης 6 λεπτών (6MWD) τουλάχιστον κατά 15% από την τιμή αναφοράς, επιδείνωση των συμπτωμάτων της ΠΑΥ (επιδείνωση της λειτουργικής κατηγορίας κατά ΠΟΥ ή της δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας), και ανάγκη για νέα θεραπεία για την ΠΑΥ. Όλα τα συμβάντα επιβεβαιώθηκαν από ανεξάρτητη επιστημονική επιτροπή αξιολόγησης, η οποία δεν γνώριζε την κατανομή της θεραπείας στους ασθενείς.

Όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν μέχρι το τέλος της μελέτης (EOS) για την κατάσταση της υγείας τους. Ως EOS ορίστηκε η συμπλήρωση του προκαθορισμένου αριθμού κύριων τελικών συμβάντων. Στην περίοδο μεταξύ του τέλους της θεραπείας (EOT) και του τέλους της μελέτης, οι ασθενείς μπορούσαν να λαμβάνουν μακιτεντάνη 10 mg ανοιχτής επισήμανσης ή άλλη θεραπεία για την ΠΑΥ. Η συνολική μέση διάρκεια διπλής-τυφλής θεραπείας ήταν 115 εβδομάδες (έως το μέγιστο όριο των 188 εβδομάδων θεραπείας με μακιτεντάνη).

Η μέση ηλικία όλων των ασθενών ήταν 46 έτη (εύρος 12-85 ετών, συμπεριλαμβανομένων 20 ασθενών κάτω των 18 ετών, 706 ασθενών μεταξύ 18-74 ετών και 16 ασθενών ηλικίας 75 και άνω) και η πλειονότητα των ασθενών ήταν Καυκάσιοι (55%) και γυναίκες (77%). Περίπου το 52%, 46%, και 2% των ασθενών ανήκαν σε λειτουργική κατηγορία II, III και IV κατά ΠΟΥ, αντίστοιχα.

Η ιδιοπαθής ή η κληρονομική ΠΑΥ ήταν η πιο συχνή αιτιολογία στον πληθυσμό της μελέτης (57%), κατόπιν η ΠΑΥ λόγω διαταραχών του συνδετικού ιστού (31%), η ΠΑΥ που σχετίζεται με διορθωμένη απλή συγγενή καρδιοπάθεια (8%) και η ΠΑΥ που σχετίζεται με άλλες αιτίες (φαρμακευτικά προϊόντα και τοξίνες [3%] και HIV [1%]).

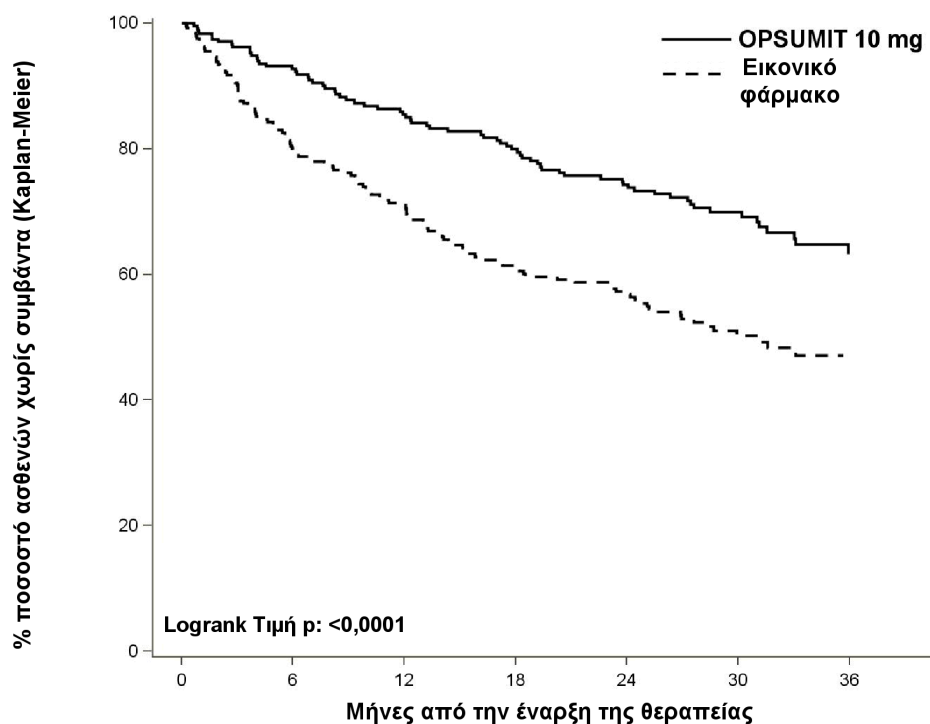
Τελικά σημεία έκβασης

Η θεραπεία με μακιτεντάνη 10 mg είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του κινδύνου κατά 45% (λόγος κινδύνου [HR] 0,55, 97,5% CI 0,39 έως 0,76, logrank $p < 0,0001$) έναντι του σύνθετου τελικού σημείου νοσηρότητας-θνησιμότητας έως το EOT συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο [Σχήμα 1 και Πίνακας 1]. Η επίδραση της θεραπείας καθορίστηκε νωρίς και ήταν σταθερή.

Η αποτελεσματικότητα της μακιτεντάνης 10 mg στο κύριο τελικό σημείο ήταν σταθερή στις υποομάδες ηλικίας, φύλου, εθνικότητας, γεωγραφικής περιοχής, αιτιολογίας, με βάση τη χορήγηση μονοθεραπείας ή συνδυαστικά με άλλη θεραπεία για την ΠΑΥ και βάσει της λειτουργικής κατηγορίας κατά ΠΟΥ (I/II και III/IV).

Σχήμα 1

Εκτιμήσεις Kaplan-Meier του πρώτου συμβάντος νοσηρότητας-θνησιμότητας στη μελέτη SERAPHIN



Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο							
OPSUMIT 10 mg	242	208	187	171	155	91	41
Εικονικό φάρμακο	250	188	160	135	122	64	23

Πίνακας 1 Περίληψη συμβάντων έκβασης

Τελικά σημεία & στατιστικά στοιχεία	Ασθενείς με συμβάντα		Σύγκριση θεραπείας: Μακιτεντάνη 10 mg έναντι εικονικού φαρμάκου			
	Εικονικό φάρμακο (N = 250)	Μακιτεντάνη 10 mg (N = 242)	Απόλυτη μείωση κινδύνου	Σχετική μείωση κινδύνου (97,5% CI)	HR ^a (97,5% CI)	Τιμή p Logrank
Συμβάν νοσηρότητας-θνησιμότητας ^β	53%	37%	16%	45% (24%, 61%)	0,55 (0,39, 0,76)	< 0,0001
Θάνατος ^γ n (%)	19 (7,6%)	14 (5,8%)	2%	36% (-42%, 71%)	0,64 (0,29, 1,42)	0,20
Επιδείνωση της ΠΑΥ n (%)	93 (37,2%)	59 (24,4%)	13%	49% (27%, 65%)	0,51 (0,35, 0,73)	< 0,0001
Έναρξη i.v./s.c. προστανοειδών n (%)	6 (2,4%)	1 (0,4%)	2%			

^a= με βάση το μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox
^β= % ασθενών με συμβάν στους 36 μήνες = $100 \times (1 - \text{εκτίμηση KM})$
^γ= θάνατος από οποιαδήποτε αιτία έως το ΕΟΤ ανεξάρτητα από προηγούμενη επιδείνωση

Ο αριθμός θανάτων από οποιαδήποτε αιτία έως το EOS κατά τη θεραπεία με μακιτεντάνη 10 mg ήταν 35 έναντι 44 ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο (HR 0,77; 97,5% CI: 0,46 έως 1,28).

Ο κίνδυνος του σχετιζόμενου με την ΠΑΥ θανάτου ή της νοσηλείας για ΠΑΥ έως το EOT μειώθηκε κατά 50% (HR 0,50, 97,5% CI: 0,34 έως 0,75, logrank $p < 0,0001$) σε ασθενείς που ελάμβαναν μακιτεντάνη 10 mg (50 συμβάντα) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (84 συμβάντα). Σε διάστημα 36 μηνών, το 44,6% ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο και το 29,4% ασθενών που ελάμβαναν μακιτεντάνη 10 mg (Απόλυτη μείωση κινδύνου = 15,2%) είχαν νοσηλευτεί για ΠΑΥ ή είχαν πεθάνει από αιτία που σχετίζεται με την ΠΑΥ.

Συμπτωματικά τελικά σημεία

Η δυνατότητα άσκησης εκτιμήθηκε ως δευτερεύον τελικό σημείο. Η θεραπεία με μακιτεντάνη 10 mg τον Μήνα 6 οδήγησε σε διορθωμένη με εικονικό φάρμακο μέση αύξηση του 6MWD στα 22 μέτρα (97,5% CI: 3 έως 41, $p = 0,0078$). Η εκτίμηση του 6MWD κατά λειτουργική κατηγορία οδήγησε σε μια διορθωμένη με εικονικό φάρμακο μέση αύξηση από την τιμή αναφοράς έως τον Μήνα 6 σε ασθενείς με λειτουργική κατηγορία III/IV της τάξης των 37 μέτρων (97,5% CI: 5 έως 69) και σε ασθενείς με λειτουργική κατηγορία I/II της τάξης των 12 μέτρων (97,5% CI: -8 έως 33). Η αύξηση του 6MWD που επιτεύχθηκε με τη μακιτεντάνη διατηρήθηκε στη διάρκεια της μελέτης.

Η θεραπεία με μακιτεντάνη 10 mg τον Μήνα 6 οδήγησε σε υψηλότερη κατά 74% πιθανότητα βελτίωσης της λειτουργικής κατηγορίας κατά ΠΟΥ σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (λόγος κινδύνου 1,74, 97,5% CI: 1,10 έως 2,74, $p = 0,0063$).

Η μακιτεντάνη 10 mg βελτίωσε την ποιότητα ζωής που αξιολογήθηκε με το ερωτηματολόγιο SF-36.

Αιμοδυναμικά τελικά σημεία

Οι αιμοδυναμικές παράμετροι αξιολογήθηκαν σε ένα υποσύνολο ασθενών (εικονικό φάρμακο [N = 67], μακιτεντάνη 10 mg [N = 57]) ύστερα από 6 μήνες θεραπείας. Οι ασθενείς που ελάμβαναν μακιτεντάνη 10 mg πέτυχαν μέση μείωση 36,5% (97,5% CI: 21,7 έως 49,2%) της πνευμονικής αγγειακής αντίστασης και αύξηση 0,58 L/min/m² (97,5% CI: 0,28 έως 0,93 L/min/m²) του καρδιακού δείκτη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη μακιτεντάνη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για την ΠΑΥ (βλ. Παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της μακιτεντάνης και του ενεργού μεταβολίτη της έχει τεκμηριωθεί κυρίως σε υγιή άτομα. Η έκθεση των ασθενών με ΠΑΥ στη μακιτεντάνη ήταν περίπου 1,2 φορές υψηλότερη συγκριτικά με υγιή άτομα. Η έκθεση των ασθενών στον ενεργό μεταβολίτη, η οποία είναι περίπου 5 φορές ασθενέστερη της μακιτεντάνης, ήταν περίπου 1,3 φορές υψηλότερη από ό,τι στα υγιή άτομα. Η φαρμακοκινητική της μακιτεντάνης σε ασθενείς με ΠΑΥ δεν επηρεάστηκε από τη σοβαρότητα της νόσου.

Ύστερα από επαναλαμβανόμενη χορήγηση, η φαρμακοκινητική της μακιτεντάνης είναι ανάλογη με τη δόση έως και τα 30 mg.

Απορρόφηση

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της μακιτεντάνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται περίπου 8 ώρες μετά τη χορήγηση. Επομένως, οι συγκεντρώσεις της μακιτεντάνης και του ενεργού μεταβολίτη της στο

πλάσμα μειώνονται αργά, με φαινόμενη ημιζωή αποβολής σε περίπου 16 ώρες και 48 ώρες αντίστοιχα.

Σε υγιή άτομα, η έκθεση στη μακιτεντάνη και τον ενεργό μεταβολίτη της είναι αναλλοίωτη σε συνδυασμό με τροφή· επομένως η μακιτεντάνη μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Η μακιτεντάνη και ο ενεργός μεταβολίτης της δεσμεύονται ιδιαίτερα σε πρωτεΐνες του πλάσματος (> 99%), κυρίως στη λευκωματίνη και σε μικρότερο βαθμό στην άλφα 1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Η μακιτεντάνη και ο ενεργός μεταβολίτης της, ACT-132577, κατανέμονται καλά σε ιστούς, όπως υποδεικνύεται από έναν φαινόμενο όγκο κατανομής (V_{ss}/F) 50 L και 40 L περίπου για τη μακιτεντάνη και τον ACT-132577, αντίστοιχα.

Βιομετασχηματισμός

Η μακιτεντάνη έχει τέσσερις κύριες οδούς μεταβολισμού. Η οξειδωτική αφαίρεση προπυλοομάδων από το σουλφαμίδιο αποδίδει έναν φαρμακολογικά ενεργό μεταβολίτη. Αυτή η αντίδραση εξαρτάται από το σύστημα του κυτοχρώματος P450, κυρίως από το CYP3A4 (περίπου 99%) με ελάχιστες συνεισφορές των CYP2C8, CYP2C9 και CYP2C19. Ο ενεργός μεταβολίτης κυκλοφορεί στο ανθρώπινο πλάσμα και μπορεί να συνεισφέρει στη φαρμακολογική επίδραση. Άλλες οδοί μεταβολισμού αποδίδουν προϊόντα χωρίς φαρμακολογική δραστηριότητα. Μερικά μέλη της οικογένειας CYP2C, συγκεκριμένα τα CYP2C8, CYP2C9 και CYP2C19, καθώς και το CYP3A4, συμμετέχουν στο σχηματισμό αυτών των μεταβολιτών.

Αποβολή

Η μακιτεντάνη απεκκρίνεται μόνο μετά από εκτεταμένο μεταβολισμό. Η κύρια οδός απέκκρισης είναι μέσω των ούρων, που αντιστοιχεί στο 50% περίπου της δόσης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν υπάρχει καμία κλινικά σχετική επίδραση της ηλικίας, του φύλου ή της εθνικότητας στη φαρμακοκινητική της μακιτεντάνης και του ενεργού μεταβολίτη της.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η έκθεση στη μακιτεντάνη και τον ενεργό μεταβολίτη της αυξήθηκε κατά 1,3 και 1,6 φορές, αντίστοιχα, σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Αυτή η αύξηση δεν θεωρείται κλινικά σχετική (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η έκθεση στη μακιτεντάνη μειώθηκε κατά 21%, 34% και 6% και, για τον ενεργό μεταβολίτη κατά 20%, 25% και 25% σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Αυτή η μείωση δεν θεωρείται κλινικά σχετική (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Στους σκύλους, η μακιτεντάνη μείωσε την αρτηριακή πίεση σε εκθέσεις παρόμοιες με αυτές της θεραπευτικής ανθρώπινης έκθεσης. Παρατηρήθηκε πάχυνση του εσωτερικού στρώματος των στεφανιαίων αρτηριών 17 φορές μεγαλύτερη από εκείνη της ανθρώπινης έκθεσης ύστερα από 4 έως 39 εβδομάδες θεραπείας. Λόγω της ειδικής για το είδος ευαισθησίας και του περιθωρίου ασφάλειας, αυτό το εύρημα δεν θεωρείται σχετικό για τον άνθρωπο.

Αυξημένο βάρος ήπατος και ηπατοκυτταρική υπερτροφία παρατηρήθηκαν σε ποντίκια, αρουραίους και σκύλους ύστερα από θεραπεία με μακιτεντάνη. Αυτές οι αλλαγές ήταν εξαιρετικά αναστρέψιμες και θεωρήθηκαν μη επιβλαβείς προσαρμογές του ήπατος στην αυξημένη ανάγκη μεταβολισμού.

Η μακιτεντάνη προκάλεσε ελάχιστη έως ήπια υπερπλασία του βλεννογόνου και φλεγμονώδη διήθηση στον υποβλεννογόνο της ρινικής κοιλότητας σε μελέτη καρκινογένεσης στα ποντίκια σε όλες τις δόσεις. Δεν παρατηρήθηκαν ευρήματα για τη ρινική κοιλότητα σε μελέτη τοξικότητας στα ποντίκια, διάρκειας 3 μηνών, ή σε μελέτες σε αρουραίους και σκύλους.

Η μακιτεντάνη δεν ήταν γονοτοξική σε μια τυπική ομάδα *in vitro* και *in vivo* προσδιορισμών. Η μακιτεντάνη δεν ήταν φωτοτοξική *in vivo* ύστερα από μία εφάπαξ δόση σε εκθέσεις έως και 24 φορές μεγαλύτερες της ανθρώπινης έκθεσης. Μελέτες καρκινογένεσης διάρκειας 2 ετών δεν αποκάλυψαν καρκινογόνο πιθανότητα σε εκθέσεις 18 φορές και 116 φορές υψηλότερες της ανθρώπινης έκθεσης σε αρουραίους και ποντίκια αντίστοιχα.

Διάταση των ορχικών σωληναρίων παρατηρήθηκε σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας με αρσενικούς αρουραίους και σκύλους με περιθώρια ασφαλείας 11,6 και 5,8, αντίστοιχα. Η διάταση των σωληναρίων ήταν πλήρως αναστρέψιμη. Ύστερα από 2 έτη θεραπείας, εμφανίστηκε 4πλάσια ατροφία των ορχικών σωληναρίων σε αρουραίους σε σχέση με την ανθρώπινη έκθεση. Παρατηρήθηκε υποσπερματογένεση στη μακροχρόνια μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους και στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε σκύλους σε εκθέσεις με περιθώρια ασφαλείας 9,7 για τους αρουραίους και 23 για τους σκύλους. Τα περιθώρια ασφαλείας για τη γονιμότητα ήταν 18 για τους αρσενικούς και 44 για τους θηλυκούς αρουραίους. Δεν παρατηρήθηκαν ορχικά ευρήματα στα ποντίκια ύστερα από θεραπεία μέχρι 2 έτη. Η επίδραση της μακιτεντάνης στην ανθρώπινη γονιμότητα στους άντρες δεν είναι γνωστή (βλ. παράγραφο 4.6).

Η μακιτεντάνη ήταν τερατογόνος σε κουνέλια και αρουραίους σε όλες τις δόσεις που εξετάστηκαν. Και στα δύο είδη υπήρχαν καρδιαγγειακές ανωμαλίες και ανωμαλίες σύμφυσης του κάτω γναθιαίου τόξου.

Η χορήγηση της μακιτεντάνης σε θηλυκούς αρουραίους από το τελευταίο διάστημα κύησης μέχρι τη γαλουχία, με έκθεση της μητέρας 5 φορές υψηλότερη από την ανθρώπινη έκθεση, προκάλεσε μειωμένη επιβίωση των νεογνών και δυσλειτουργία της αναπαραγωγικής ικανότητας των απογόνων που εκτέθηκαν στη μακιτεντάνη στη διάρκεια της ύστερης ενδομήτριας ζωής και μέσω του γάλακτος στη διάρκεια της γαλουχίας.

Η θεραπεία νεαρών αρουραίων από την Ημέρα 4 έως την Ημέρα 114 μετά τη γέννηση προκάλεσε μειωμένη πρόσληψη σωματικού βάρους, με αποτέλεσμα επακόλουθες επιδράσεις στην ανάπτυξη (ελαφρά καθυστέρηση της καθόδου των όρχεων, αναστρέψιμη μείωση του μήκους των μακρών οστών, παρατεταμένος οιστρικός κύκλος). Ελαφρά αυξημένη απώλεια πριν και μετά την εμφύτευση, μειωμένος μέσος αριθμός νεογνών και μειωμένο βάρος όρχεων και επιδιδυμίδας παρατηρήθηκαν σε εκθέσεις 7πλάσιες της ανθρώπινης έκθεσης. Ατροφία ορχικών σωληναρίων και ελάχιστες επιδράσεις στις αναπαραγωγικές παραλλαγές και τη μορφολογία του σπέρματος καταγράφηκαν σε εκθέσεις κατά 3,8 φορές ανώτερες της ανθρώπινης έκθεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μονοϋδρική λακτόζη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460i)

Άμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατρίουχο τύπου A

Ποβιδόνη K-30

Στεατικό μαγνήσιο (E572)

Πολυσορβικό 80 (E433)

Υμένιο επικάλυψης
Πολυ(βινυλ-αλκοόλη) (E1203)
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Τάλκης (E553b)
Λεκιθίνη από φασόλι σόγιας (E322)
Ξανθάνης κόμμι (E415)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκή, αδιαφανής συσκευασία κυψέλης από φύλλο PVC/PE/PVdC/αλουμινίου σε κουτιά που περιέχουν 15 ή 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Λευκές φιάλες από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με κλείσιμο ασφαλείας για τα παιδιά και με ξηραντική πυριτική γέλη. Κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

EU/1/13/893/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Δεκεμβρίου 2013
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Αύγουστος 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του/των παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Actelion Manufacturing GmbH
Emil-Barell-Strasse 7
79639 Grenzach-Wyhlen
Γερμανία

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει με την Αρμόδια Εθνική Αρχή για τις λεπτομέρειες του Οδηγού Συνταγογράφησης και ενός ελεγχόμενου συστήματος διανομής το οποίο θα υλοποιήσει πριν

από την κυκλοφορία του προϊόντος στο Κράτος-Μέλος. Ο ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίσει ότι πριν από τη συνταγογράφηση όλοι οι επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης που πρόκειται να συνταγογραφήσουν ή/και να διανέμουν το Opsumit θα έχουν λάβει ένα Κιτ Συνταγογραφούντος, το οποίο θα περιέχει τα ακόλουθα:

- Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το Opsumit
- Λίστες ελέγχου συνταγογράφησης
- Φυλλάδιο για τον επαγγελματία υγειονομικής περίθαλψης που περιλαμβάνει πληροφορίες για το Opsumit
- Κάρτες υπενθύμισης ασθενούς.

Η λίστα ελέγχου συνταγογράφησης πρέπει να υπενθυμίζει στους ιατρούς που συνταγογραφούν τις αντενδείξεις, τις προειδοποιήσεις και τις προφυλάξεις καθώς και τα ακόλουθα σημαντικά στοιχεία:

- Να παρέχουν στους ασθενείς κατάλληλες πληροφορίες που σχετίζονται με την ασφαλή χρήση του προϊόντος
- Να διασφαλίζουν ότι οι γυναίκες με ικανότητα αναπαραγωγής δεν θα μείνουν έγκυες και ότι θα λάβουν αξιόπιστη αντισύλληψη πριν από την έναρξη του Opsumit
- Να χορηγήσουν στους ασθενείς την κάρτα ασθενούς
- Την ανάγκη για τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας και μηνιαίως και παρακολούθηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης και λειτουργίας του ήπατος.

Το φυλλάδιο για τους επαγγελματίες υγειονομικής περίθαλψης πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα σημαντικά στοιχεία:

- Οι ασθενείς πρέπει να είναι ικανοί να συμμορφωθούν με τις απαιτήσεις για την ασφαλή χρήση του Opsumit
- Τον κίνδυνο αναιμίας, ηπατοτοξικότητας και τερατογένεσης και την ανάγκη για αξιόπιστη αντισύλληψη
- Την ανάγκη για τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας και:
 - μηνιαία τεστ εγκυμοσύνης
 - τακτική παρακολούθηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης
 - τακτική παρακολούθηση της λειτουργίας του ήπατος
- Τη σημασία να ειπωθεί στους ασθενείς να αναφέρουν αμέσως κάθε πιθανή εγκυμοσύνη που θα προκύψει στη διάρκεια της χρήσης του Opsumit.

Η κάρτα υπενθύμισης για ασθενείς που θα λάβουν το Opsumit με ιατρική συνταγή πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα σημαντικά στοιχεία:

- Ότι το Opsumit προκαλεί τερατογένεση σε ζώα
- Ότι οι γυναίκες που κυοφορούν δεν πρέπει να παίρνουν το Opsumit
- Ότι οι γυναίκες με ικανότητα αναπαραγωγής πρέπει να χρησιμοποιούν αξιόπιστη αντισύλληψη
- Την ανάγκη για μηνιαία τεστ εγκυμοσύνης
- Την ανάγκη για τακτικές εξετάσεις αίματος επειδή το Opsumit προκαλεί μείωση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης
- Την ανάγκη για τακτική παρακολούθηση της λειτουργίας του ήπατος επειδή το Opsumit μπορεί να προκαλέσει ηπατοτοξικότητα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ για BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Opsumit 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
μακιτεντάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg μακιτεντάνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης λακτόζη και λεκιθίνη από φασόλι σόγιας (E322). Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

15 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Χρήση από το στόμα

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Opsumit 10mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

BLISTER

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Opsumit 10 mg δισκία

μακιτεντάνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag Int

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ/ ΦΙΑΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Opsumit 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
μακιτεντάνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg μακιτεντάνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης λακτόζη και λεκιθίνη από φασόλι σόγιας (E322). Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Χρήση από το στόμα

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/893/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Opsumit 10 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

Κάρτα ασθενούς

Σελίδα 1 (εμπρός)

<p>Για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης</p> <p>Αυτή η κάρτα περιέχει σημαντικές πληροφορίες για την ασφάλεια, τις οποίες πρέπει να γνωρίζετε όταν ακολουθείτε θεραπεία με Orsumit. Έχετε αυτήν την κάρτα πάντα μαζί σας και δείχνετέ τη σε κάθε γιατρό που συμμετέχει στην ιατρική σας φροντίδα.</p> <p style="text-align: center;">Orsumit 10 mg μακιτεντάνη επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία</p> <p style="text-align: right;">EL</p>	<p>Είναι σημαντικό να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας για κύηση ή τυχόν παρενέργειες που μπορεί να εκδηλωθούν στη διάρκεια της θεραπείας με Orsumit.</p> <p>Κέντρο θεραπείας: _____</p> <p>Όνομα θεράποντος γιατρού: _____</p> <p>Αριθμός τηλεφώνου θεράποντος γιατρού: _____</p>
---	---

Σελίδα 2

Σελίδα 3 (μέσα αριστερά)

<p>Εγκυμοσύνη Το Orsumit μπορεί να βλάψει την ανάπτυξη του εμβρύου. Επομένως, δεν πρέπει να λαμβάνετε Orsumit εάν είστε έγκυος ούτε πρέπει να μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε Orsumit. Επιπλέον, εάν πάσχετε από πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, μια πιθανή κύηση μπορεί να επιδεινώσει σοβαρά τα συμπτώματα της πάθησής σας.</p> <p>Αντισύλληψη Πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αξιόπιστη μέθοδο ελέγχου γεννήσεων (αντισύλληψη) ενώ παίρνετε Orsumit. Βεβαιωθείτε ότι έχετε συζητήσει με το γιατρό σας όλες τις απορίες σας.</p>	<p>Πρέπει να κάνετε τεστ εγκυμοσύνης πριν ξεκινήσετε το Orsumit και κάθε μήνα στη διάρκεια της θεραπείας ακόμη και εάν νομίζετε ότι δεν είστε έγκυος.</p> <p>Όπως ισχύει με άλλα φάρμακα αυτής της κατηγορίας, το Orsumit μπορεί να προκαλέσει αναιμία (μειωμένο αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων) και μπορεί να έχει επιπτώσεις στο ήπαρ. Ο γιατρός σας θα λάβει αίμα για εξέταση προτού ξεκινήσετε τη θεραπεία με Orsumit και θα λαμβάνει αίμα και στη διάρκεια της θεραπείας για να εξετάσει:</p> <ul style="list-style-type: none">• εάν έχετε αναιμία (μειωμένο αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων)• εάν το ήπαρ σας λειτουργεί κανονικά
--	--

Σελίδα 4 (μέσα κέντρο)

Σελίδα 5 (μέσα δεξιά)

<p>Ενδείξεις ότι το ήπαρ σας μπορεί να μην λειτουργεί κανονικά είναι:</p> <ul style="list-style-type: none">• ναυτία (τάση για έμετο)• έμετος• πυρετός (υψηλή θερμοκρασία)• πόνος στο στομάχι σας (κοιλιά)• ίκτερος (κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών σας)• σκουρόχρωμα ούρα• κνησμός του δέρματός σας• λήθαργος ή κόπωση (ασυνήθιστη κούραση ή εξάντωση)• γριπαλίδες σύνδρομο (πόνος αρθρώσεων και μυών με πυρετό) <p>Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.</p>	<p>Η συνιστώμενη δόση του Orsumit είναι ένα δισκίο 10 mg, μία φορά ημερησίως. Καταπιείτε ολόκληρο το δισκίο, με ένα ποτήρι νερό, μην το μασάτε και μη σπάτε το δισκίο. Το Orsumit μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.</p> <p>Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Orsumit, λάβετε μια δόση μόλις το θυμηθείτε, κατόπιν συνεχίστε να παίρνετε τα δισκία σας όπως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.</p> <p>Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το Orsumit, διαβάστε προσεκτικά το φύλλο οδηγιών χρήσης. Εάν έχετε απορίες σχετικά με τη θεραπεία σας, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.</p> <p style="text-align: center;">©2013 Actelion Pharmaceuticals Ltd Το Orsumit είναι κατοχυρωμένο εμπορικό σήμα της Actelion Pharmaceuticals Ltd</p>
---	---

Σελίδα 6 (πίσω)

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: πληροφορίες για τον χρήστη

Opsumit 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μακιτεντάνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσετε βλάβη, ακόμη και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Opsumit και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Opsumit
3. Πώς να πάρετε το Opsumit
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Opsumit
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Opsumit και ποια είναι η χρήση του

Το Opsumit περιέχει τη δραστική ουσία μακιτεντάνη, η οποία ανήκει στην κατηγορία φαρμάκων που λέγονται «ανταγωνιστές υποδοχέων της ενδοθηλίνης».

Το Opsumit χρησιμοποιείται για τη μακροχρόνια θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) σε ενήλικους. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του ή με άλλα φάρμακα για την ΠΑΥ. Η ΠΑΥ χαρακτηρίζεται από υψηλή αρτηριακή πίεση στα αιμοφόρα αγγεία που μεταφέρουν αίμα από την καρδιά στους πνεύμονες (πνευμονικές αρτηρίες). Στους ασθενείς με ΠΑΥ, αυτές οι αρτηρίες στενεύουν, συνεπώς η καρδιά πρέπει να λειτουργεί πιο εντατικά για να μεταφέρει αίμα μέσω των αρτηριών. Αυτό προκαλεί κόπωση, ζάλη και δυσκολία αναπνοής στα άτομα αυτά.

Το Opsumit διευρύνει τις πνευμονικές αρτηρίες, διευκολύνοντας την καρδιά στη μεταφορά αίματος μέσω των αρτηριών. Έτσι μειώνεται η αρτηριακή πίεση, καταπραΰνονται τα συμπτώματα και βελτιώνεται η πορεία της νόσου.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Opsumit

Μην πάρετε το Opsumit

- σε περίπτωση αλλεργίας στη μακιτεντάνη, στη σόγια ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν είστε έγκυος, εάν προγραμματίζετε να μείνετε έγκυος ή εάν μπορεί να μείνετε έγκυος επειδή δεν ακολουθείτε μια αξιόπιστη μέθοδο ελέγχου γεννήσεων (αντισύλληψη). Βλ. παράγραφο «Κύηση και θηλασμός».
- εάν θηλάζετε. Βλ. παράγραφο «Κύηση και θηλασμός».
- εάν πάσχετε από ηπατική νόσο ή εάν έχετε πολύ υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα σας. Απευθυνθείτε στο γιατρό σας, ο οποίος θα αποφασίσει αν το φάρμακο αυτό είναι κατάλληλο για εσάς.

Εάν ισχύει στην περίπτωση σας κάποιο από τα παραπάνω, ενημερώστε το γιατρό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Προσέχετε ιδιαίτερα με το Orsumit

Εάν έχετε αναιμία (μειωμένο αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων).

Θα χρειαστεί να κάνετε εξετάσεις αίματος, σύμφωνα με τις υποδείξεις του γιατρού σας:

Ο γιατρός σας θα λάβει αίμα για εξέταση προτού ξεκινήσετε τη θεραπεία με Orsumit και θα λαμβάνει αίμα και στη διάρκεια της θεραπείας για να εξετάσει:

- εάν έχετε αναιμία (μειωμένο αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- εάν το ήπαρ σας λειτουργεί κανονικά

Εάν έχετε αναιμία (μειωμένο αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων), μπορεί να έχετε τα ακόλουθα σημεία::

- ζάλη
- κόπωση/ασθενεία/αδυναμία
- γρήγορο καρδιακό ρυθμό, αίσθηση παλμών
- ωχρότητα

Εάν παρατηρήσετε αυτά τα σημεία, **ειδοποιήστε τον γιατρό σας.**

Σημεία ότι το ήπαρ σας μπορεί να μη λειτουργεί κανονικά είναι:

- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- έμετος
- πυρετός
- πόνος στο στομάχι σας (κοιλιά)
- κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών σας (ίκτερος)
- σκουρόχρωμα ούρα
- κνησμός του δέρματος
- ασυνήθιστη κούραση ή εξάντληση (λήθαργος ή κόπωση)
- σύνδρομο παρόμοιο της γρίπης (πόνος στις αρθρώσεις και τους μύς με πυρετό)

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω, **ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας**

Εάν έχετε πρόβλημα με τα νεφρά, ενημερώστε το γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Orsumit. Η μακιτεντάνη μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης και μείωση της αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με προβλήματα στα νεφρά.

Σε ασθενείς με πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσο (απόφραξη των πνευμονικών φλεβών), η χρήση φαρμάκων για τη θεραπεία της ΠΑΥ, συμπεριλαμβανομένου του Orsumit, μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονικό οίδημα. Εάν έχετε σημεία πνευμονικού οιδήματος κατά τη χρήση του Orsumit, όπως ξαφνική, σημαντική αύξηση της αναπνευστικής δυσχέρειας και χαμηλό οξυγόνο, **ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.** Ο γιατρός σας θα διενεργήσει επιπλέον εξετάσεις και θα καθορίσει ποιο θεραπευτικό σχήμα είναι κατάλληλο για εσάς.

Παιδιά και έφηβοι

Μη δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών διότι το Orsumit δεν έχει δοκιμαστεί σε παιδιά.

Ηλικιωμένοι

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με το Orsumit σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών. Το Orsumit πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Orsumit

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Το Orsumit μπορεί να επηρεάσει άλλα φάρμακα.

Εάν λάβετε το Orsumit μαζί με άλλα φάρμακα που περιλαμβάνονται στην παρακάτω λίστα, η δράση του Orsumit ή των άλλων φαρμάκων μπορεί να επηρεαστεί. Μιλήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- ριφαμπικίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη (αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων),
- φαινυτοΐνη (φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία επιληπτικών σπασμών),
- καρβαμαζεπίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης και της επιληψίας),
- βότανο St. John's Wort (φυτικό παρασκεύασμα που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης),
- ριτοναβίρη, σακουΐναβίρη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων από HIV),
- νεφαζοδόνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης),
- κετοκοναζόλη (εκτός από σαμπουάν), ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται ενάντια των μυκητιασικών λοιμώξεων)

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το Orsumit μπορεί να βλάψει αγέννητα μωρά που έχουν συλληφθεί πριν, στη διάρκεια ή λίγο μετά τη θεραπεία.

- Εάν είναι πιθανό να μείνετε έγκυος, χρησιμοποιήστε μια αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης ενώ παίρνετε το Orsumit. Συζητήστε με το γιατρό σας σχετικά με αυτό.
- Μην παίρνετε το Orsumit εάν είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος.
- Εάν μείνετε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ενώ παίρνετε το Orsumit ή σύντομα αφότου σταματήσετε το Orsumit (έως 1 μήνα), ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Εάν είστε γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος, ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να κάνετε ένα τεστ εγκυμοσύνης πριν αρχίσετε να παίρνετε Orsumit, και ανά τακτά διαστήματα (μία φορά το μήνα) ενόσω παίρνετε Orsumit.

Δεν είναι γνωστό εάν το Orsumit μεταφέρεται στο μητρικό γάλα. Μη θηλάζετε ενώ παίρνετε Orsumit. Συζητήστε με το γιατρό σας σχετικά με αυτό.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Orsumit μπορεί να προκαλέσει παρενέργειες όπως πονοκεφάλους και υπόταση (παρατίθενται στην παράγραφο 4) και τα συμπτώματα της πάθησής σας μπορεί να περιορίσουν την ικανότητά σας να οδηγήσετε.

Το Orsumit περιέχει λακτόζη, λεκιθίνη από σόγια και νάτριο

Το Orsumit περιέχει μικρές ποσότητες ενός σακχάρου που λέγεται λακτόζη. Εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το Orsumit περιέχει λεκιθίνη που προέρχεται από σόγια. Εάν έχετε αλλεργία στη σόγια, μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο (ανατρέξτε στην παράγραφο 2 «Μην πάρετε το Orsumit»).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή ουσιαστικά «χωρίς νάτριο».

3. Πώς να πάρετε το Orsumit

Το Opsumit πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από γιατρό που έχει εμπειρία στη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης.

Πάντοτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Η συνιστώμενη δόση του Opsumit είναι ένα δισκίο 10 mg, μία φορά ημερησίως. Καταπιείτε ολόκληρο το δισκίο, με ένα ποτήρι νερό, μην το μασάτε και μη σπάτε το δισκίο. Το Opsumit μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Είναι καλύτερο να λαμβάνετε τα δισκία την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Opsumit από την κανονική

Εάν έχετε πάρει περισσότερα δισκία από τη δόση που σας έχουν συστήσει, συμβουλευτείτε το γιατρό σας, μπορεί να εμφανίσετε κεφαλαλγία, ναυτία ή έμετο.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Opsumit

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Opsumit, πάρτε μια δόση μόλις το θυμηθείτε και μετά συνεχίστε να παίρνετε τα δισκία σας στις προκαθορισμένες ώρες. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Opsumit

Το Opsumit είναι μια θεραπεία που θα χρειαστεί να συνεχίσετε να παίρνετε για να ελέγξετε την ΠΑΥ σας. Μην σταματήσετε να παίρνετε Opsumit εκτός εάν το έχετε συμφωνήσει με το γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Αλλεργικές αντιδράσεις (οίδημα γύρω από τα μάτια, στο πρόσωπο, στα χείλη, στη γλώσσα ή στον φάρυγγα, φαγούρα ή/και εξάνθημα)

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτά τα σημεία, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Αναιμία (χαμηλές τιμές ερυθρών αιμοσφαιρίων) ή μειωμένη αιμοσφαιρίνη
- Πονοκέφαλος
- Βρογχίτιδα (φλεγμονή των αεραγωγών)
- Ρινοφαρυγγίτιδα (φλεγμονή του φάρυγγα και των ρινικών οδών)
- Οίδημα (πρήξιμο), ιδιαίτερα στους αστραγάλους και τα πόδια

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι και 1 στα 10 άτομα)

- Φαρυγγίτιδα (φλεγμονή του φάρυγγα)
- Γρίπη
- Ουρολοιμώξη (λοιμώξη της ουροδόχου κύστης)
- Υπόταση (χαμηλή αρτηριακή πίεση)
- Ρινική συμφόρηση (βουλωμένη μύτη)
- Αυξημένες ηπατικές εξετάσεις
- Λευκοπενία (μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων)
- Θρομβοκυτταροπενία (μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών, μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Orsumit

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Orsumit μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, στη φιάλη και στη συσκευασία κυψέλης μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Orsumit

- Η δραστική ουσία είναι η μακιτεντάνη. Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg μακιτεντάνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μονοϋδρική λακτόζη (βλ. παράγραφο 2 «Το Orsumit περιέχει λακτόζη, λεκιθίνη από σόγια και νάτριο»), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460i), ποβιδόνη, άμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατριούχο τύπου Α (βλ. παράγραφο 2 «Το Orsumit περιέχει λακτόζη, λεκιθίνη από σόγια και νάτριο», στεατικό μαγνήσιο (E572), πολυσορβικό 80 (E433), πολυβινυλαλκοόλη (E1203), διοξείδιο του τιτανίου (E171), τάλκης (E553b), λεκιθίνη από φασόλι σόγιας (E322) (βλ. παράγραφο 2 «Το Orsumit περιέχει λακτόζη, λεκιθίνη από σόγια και νάτριο») και κόμμι ξανθάνης (E415).

Εμφάνιση του Orsumit και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα δισκία Orsumit 10 mg είναι λευκά έως υπόλευκα, αμφίκυρτα, στρογγυλά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με την ένδειξη «10» και στις δύο πλευρές.

Το Orsumit παρέχεται ως επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 10 mg σε συσκευασίες κυψέλης των 15 ή 30 δισκίων ή σε φιάλες των 30 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής
Actelion Manufacturing GmbH
Emil-Barell-Strasse 7
79639 Grenzach-Wyhlen
Γερμανία

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Tel: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Τηλ: +30 210 675 25 00

Österreich

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Tel: +43 1 505 4527

España

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Τηλ: +30 210 675 25 00

Latvija

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Polska

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Tel: +48 22 237 60 00

Portugal

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Tel: +351 214 368 600

România

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Tel: ++46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
Tel: +44 1 494 567 444

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.