

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Opsumit 10 mg filmuhúðaðar töflur.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg macitentan.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur u.þ.b. 37 mg af laktósaeinhýdrati og u.þ.b. 0,06 mg af lesitíni (soja) (E322).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

5,5 mm, kringlóttar, tvíkúptar, hvítar til beinhvítar filmuhúðaðar töflur, merktar með „10“ á báðum hliðum.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Opsumit, í einlyfja meðferð eða samsettri meðferð, er ætlað til langtímameðferðar á lungnaháþrýstingi (pulmonary arterial hypertension, PAH) hjá fullorðnum sjúklingum í WHO starfshæfnisflokki II til III.

Sýnt hefur verið fram á virkni hjá sjúklingum með sjálfvakinn og arfgengan lungnaháþrýsting, lungnaháþrýsting tengdan bandvefsjúkdómum og lungnaháþrýsting tengdan meðfæddum hjartasjúkdómum eftir skurðaðgerð (sjá kafla 5.1).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð á að hefja og vera undir eftirliti læknis með reynslu af meðferð lungnaháþrýstings.

#### Skammtar

Opsumit skal taka inn í skammtinum 10 mg einu sinni á dag, með eða án matar. Filmuhúðuðu töflurnar er ekki hægt að brjóta og þær skal gleypa heilar með vatni.

Taka á Opsumit á um það bil sama tíma hvern dag. Ef sjúklingurinn gleymir að taka skammt af Opsumit á að segja honum að taka hann eins fljótt og hægt er og taka svo næsta skammt á réttum tíma. Segja ætti sjúklingnum að taka ekki tvo skammta á sama tíma ef hann gleymir að taka skammt.

#### Aldraðir

Engrar skammtaaðlögunar er þörf fyrir sjúklinga eldri en 65 ára (sjá kafla 5.2). Takmörkuð klínísk reynsla liggur fyrir af notkun hjá sjúklingum eldri en 75 ára. Því skal gæta varúðar þegar Opsumit er notað hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.4).

### Skert lifrarstarfsemi

Upplýsingar um lyfjahlæðing benda til þess að engrar skammtaaðlögunar sé þörf hjá sjúklingum með lítillaga, miðlungs eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Hins vegar er engin klínísk reynsla af notkun macitentan hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting og miðlungs eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Ekki má hefja meðferð með Opsumit hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi eða klínískt marktæka hækkun á lifraramínótransferösom (meira en þreföld efri viðmiðunarmörk (> 3 x ULN); sjá kafla 4.3 og 4.4).

### Skert nýrnastarfsemi

Upplýsingar um lyfjahlæðing benda til þess engrar skammtaaðlögunar sé þörf hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Engin klínísk reynsla er af notkun macitentan hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting og alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Ekki er mælt með notkun Opsumit hjá sjúklingum í skilun (sjá kafla 4.4 og 5.2).

### Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun macitentan hjá börnum.

## **4.3 Frábendingar**

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Meðganga (sjá kafla 4.6).
- Konur á barneignaraldri sem ekki nota örugga getnaðarvörn (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Brjóstgjöf (sjá kafla 4.6).
- Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (með eða án skorpulifrar) (sjá kafla 4.2).
- Grunnigildi lifraramínótransferasa (aspartatamínótransferasa (AST) og/eða alanínámínótransferasa (ALT) > 3 x efri viðmiðunarmörk) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Sambandið á milli ávinnings og áhættu af notkun macitentan hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting í WHO starfshæfnisflokk I.

### Lifrarstarfsemi

Aukning á lifraramínótransferösom (ASAT, ALAT) hefur verið tengd lungnaháþrýsting og æðapelsviðtakablokkum (endothelin receptor antagonist (ERA)). Ekki skal hefja meðferð með Opsumit hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi eða aukningu á amínótransferösom (> 3 x efri viðmiðunarmörk (ULN)) (sjá kafla 4.2 og 4.3) og meðferð er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með miðlungs skerta lifrarstarfsemi. Lifrarensímpróf skulu fara fram áður en meðferð með Opsumit hefst.

Hafa skal eftirlit með sjúklingum vegna einkenna um lifrarskemmdir og mælt er með því að ALT- og AST-gildi séu mæld mánaðarlega. Ef viðvarandi, óútskýrð, klínískt marktæk amínótransferasahækkun kemur fram, ef hækkuninni fylgir aukning á gallrauða > 2 x efri viðmiðunarmörk eða fram koma klínísk einkenni sem benda til lifrarskaða (t.d. gula), skal stöðva Opsumit meðferð.

Íhuga má að hefja aftur meðferð með Opsumit eftir að lifrarensím mælast aftur innan eðlilegra marka hjá sjúklingum sem hafa ekki sýnt klínísk einkenni lifrarskaða. Mælt er með að leitað sé ráða hjá sérfræðingi í lifrarsjúkdómum.

## Blóðrauðapéttni

Eins og hjá öðrum æðapelsviðtakablokkum hefur meðferð með macitentani verið tengd lækun á blóðrauðapéttni (sjá kafla 4.8). Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu var macitentan-tengd lækun blóðrauðapéttni ekki stigvaxandi, náði jafnvægi eftir fyrstu 4-12 vikur meðferðar og hélst stöðug við langvarandi meðferð. Greint hefur verið frá tilvikum blóðleysis þar sem þörf var á gjöf blóðkorna vegna macitentans og annarra æðapelsviðtakablokka. Ekki er mælt með að gjöf Opsumit hjá sjúklingum með alvarlegt blóðleysi. Mælt er með því að blóðrauðapéttni sé athugaður áður en meðferð er hafin og mælingar séu endurteknar meðan á meðferð stendur samkvæmt klínískum ábendingum.

## Teppusjúkdómur í lungnabláæðum

Greint hefur verið frá lungnabjúgstilfellum við notkun æðavíkkandi lyfja (einkum prostasýklína) hjá sjúklingum með teppusjúkdóm í lungnabláæðum. Af þessum sökum, ef merki um lungnabjúg koma fram þegar macitentan er gefið sjúklingum með lungnaháþrýsting, ætti að íhuga möguleika á teppusjúkdómi í lungnabláæðum.

## Notkun hjá konum á barneignaraldri

Aðeins skal hefja meðferð með Opsumit hjá konum á barneignaraldri ef búið er að útiloka þungun, veita viðeigandi ráðgjöf varðandi getnaðarvarnir og öruggar getnaðarvarnir eru notaðar (sjá kafla 4.3 og 4.6). Konur ættu að forðast að verða þungaðar í 1 mánuð eftir lok meðferðar með Opsumit. Mælt er með mánaðarlegum þungunarprófum meðan á meðferð með Opsumit stendur til að gera kleift að greina þungun snemma.

## Samhliða notkun öflugra CYP3A4-örva

Öflugir CYP3A4-örvar geta dregið úr verkun macitentans. Forðast ætti samhliða notkun macitentans og öflugra CYP3A4-örva (t.d. rífampisíns, jóhannesarjurtar, karbamazepíns og fenýtóíns) (sjá kafla 4.5).

## Samhliða notkun öflugra CYP3A4-hemla

Gæta skal varúðar þegar macitentan er gefið samhliða öflugum CYP3A4-hemlum (t.d. ítrakónazóli, ketókónazóli, voríkónazóli, klaritrómýcíní, telítrómýsíní, nefazódóni og sakvínavíri) (sjá kafla 4.5).

## Skert nýrnastarfsemi

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi geta verið í aukinni hættu á lágþrýstingi og blóðleysi meðan á meðferð með macitentan stendur. Því skal íhuga að fylgjast með blóðþrýstingi og blóðrauða. Engin klínísk reynsla er af notkun macitentans hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting og alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Gæta þarf varúðar þegar það er notað fyrir þessa sjúklinga. Engin reynsla er af notkun macitentans hjá sjúklingum í skilun, því er ekki mælt með að nota Opsumit hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

## Aldraðir

Takmörkuð klínísk reynsla liggur fyrir af notkun macitentans hjá sjúklingum eldri en 75 ára, því skal gæta varúðar þegar Opsumit er notað hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2).

## Hjálparefni

Opsumit töflur innihalda laktósa. Sjúklingar með sjaldgæfu erfðakvillana galaktósaóþol, Lapp-laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog ættu ekki að taka lyfið.

Opsumit töflur innihalda lesítín úr sojabáunum. Sjúklingar með ofnæmi fyrir soja mega ekki nota Opsumit (sjá kafla 4.3).

## 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

### In vitro rannsóknir

Sýtókróm P450 ensím CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 eiga þátt í umbrotum macitentan og myndun umbrotsefna þess (sjá kafla 5.2). Macitentan og virkt umbrotsefni þess hafa ekki klínískt marktæk hamlandi eða örvandi áhrif á sýtókróm P450 ensím.

Macitentan og virkt umbrotsefni þess eru ekki hemlar fyrir upptökuflutningskerfi í lifur eða nýrum við klínískt marktæka þéttni, þ.m.t. lífræn anjónaflutningsfjölpeptíð (OATP1B1 og OATP1B3). Macitentan og virkt umbrotsefni þess eru ekki marktæk hvarfefni OATP1B1 og OATP1B3 en berast í lifur með óvirku flæði.

Macitentan og virkt umbrotsefni þess eru ekki hemlar á útflæðis pumpur í lifur eða nýrum við klínískt marktæka þéttni, þ.m.t. fjöllyfja ónæmisprótein (multi-drug resistance protein (P-gp, MDR-1)) og fjöllyfja- og eiturefnaútþrýstiflutningskerfi (MATE1 og MATE2 K). Macitentan hindrar viðnámsprótein brjóstakrabbameins (BCRP) við klínískt marktæka þéttni í þörmum. Macitentan er ekki hvarfefni fyrir P-gp/MDR-1.

Við klínískt marktæka þéttni hefur macitentan og virkt umbrotsefni þess ekki milliverkanir við prótein sem taka þátt í flutningi lífrargallsalta, þ.e. útflutningspumpu gallsalts (BSEP) og natríumháðu tárókólat samflutningsfjölpeptíði (NTCP).

### In vivo rannsóknir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

*Warfarín:* Macitentan 10 mg sem gefið var í endurteknum skömmtum einu sinni á dag hafði engin áhrif á útsetningu fyrir S-warfaríni (CYP2C9-hvarfefni) eða R-warfaríni (CYP3A4-hvarfefni) eftir stakan 25 mg skammt af warfaríni. Macitentan hafði ekki áhrif á lyfhrif warfaríns á INR-gildi (International Normalized Ratio). Warfarín hafði ekki áhrif á lyfjahvörf macitentan og virks umbrotsefnis þess.

*Síldenafíl:* Við jafnvægi jókst útsetning fyrir síldenafíli 20 mg gefið þrisvar á sólarhring um 15% við samhliða gjöf macitentan 10 mg gefið einu sinni á sólarhring. Síldenafíl, sem er CYP3A4-hvarfefni, hafði ekki áhrif á lyfjahvörf macitentan, en fram kom 15% minnkun á útsetningu fyrir virku umbrotsefni macitentan. Þessar breytingar eru ekki taldar hafa klíníska þýðingu. Í samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting var sýnt fram á verkun og öryggi macitentan samhliða síldenafíli.

*Ketókónazól:* Í nærveru ketókónazóls 400 mg einu sinni á sólarhring, sem er öflugur CYP3A4-hemill, jókst útsetning fyrir macitentan tvöfalt. Áætluð aukning var u.þ.b. þreföld í nærveru ketókónazóls 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring með lífeðlisfræðilegum lyfjahvarfa (PBPk) líkani. Hafa skal í huga óvissuþætti slíkra líkana. Útsetning fyrir virku umbrotsefni macitentan minnkaði um 26%. Gæta skal varúðar þegar macitentan er gefið samhliða öflugum CYP3A4-hemlum (sjá kafla 4.4).

*Cýklósporín A:* Samhliða meðferð með cýklósporíni A 100 mg tvisvar á dag, sem er samsettur CYP3A4- og OATP-hemill, hafði ekki áhrif á útsetningu við jafnvægi fyrir macitentan og virks umbrotsefnis þess að neinu klínísku marki.

*Öflugir CYP3A4-örvar:* Samhliða meðferð með rifampisíni 600 mg á sólarhring, sem er öflugur örvi CYP3A4, minnkaði útsetningu við jafnvægi fyrir macitentan um 79% en hafði ekki áhrif á útsetningu fyrir virka umbrotsefninu. Hafa skal í huga minnkaða verkun macitentan í nærveru öflugs örva CYP3A4, svo sem rifampisíns. Forðast skal samhliða notkun macitentan og öflugra CYP3A4-örva (sjá kafla 4.4).

*Hormónagetnaðarvarnarlyf*: Macitentan 10 mg einu sinni á dag hafði ekki áhrif á lyfjahvörf getnaðarvarnarlyfja til inntöku (noretísterón 1 mg og etínýlestradíól 35 µg).

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun macitentan á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlu (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er enn ekki þekkt. Ekki má nota Opsumit á meðgöngu og hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota örugga getnaðarvörn (sjá kafla 4.3).

##### Notkun hjá konum á barneignaraldri

Áður en meðferð með Opsumit er hafin hjá konum á barneignaraldri skal útiloka þungun, gefa viðeigandi ráðgjöf varðandi öruggar getnaðarvarnir og hefja notkun örugggra getnaðarvarna (sjá kafla 4.3 og 4.4). Konur ættu að forðast að verða þungaðar í 1 mánuð eftir lok meðferðar með Opsumit. Mælt er með mánaðarlegum þungunarprófum meðan á meðferð með Opsumit stendur til að mögulegt sé að greina þungun snemma.

##### Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort macitentan skilst út í brjóstamjólk. Hjá rottum skilst macitentan og umbrotsefni þess út í mjólk við mjólkurgjöf (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir barn á brjósti. Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota Opsumit (sjá kafla 4.3).

##### Frjósemi karla

Rýrnun eistapípla hjá karldýrum kom fram eftir meðferð með macitentan (sjá kafla 5.3). Mikilvægi þessarar niðurstöðu fyrir menn er óþekkt en ekki er hægt að útiloka minnkaða sæðismyndun.

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Macitentan getur haft minni háttar áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hafa ætti í huga klínískt ástand sjúklings og mögulegar aukaverkanir af völdum macitentan (t.d. höfuðverk, lágþrýsting) þegar geta sjúklingsins til aksturs eða notkunar véla er metin.

#### **4.8 Aukaverkanir**

##### Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá í klínískum rannsóknum eru nefkoxsbólga (14,0%), höfuðverkur (13,6%) og blóðleysi (13,2%, sjá kafla 4.4). Meirihluti aukaverkana voru vægar eða í meðallagi miklar.

##### Tafla yfir aukaverkanir

Öryggi macitentan hefur verið metið í langtíma samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 742 sjúklingum með einkenni lungnaháþrýstings. Meðaltími meðferðar var 103,9 vikur í hópnum sem fékk macitentan 10 mg og 85,3 vikur hjá lyfleysuhópnum. Aukaverkanir tengdar macitentan, sem komið hafa fram í þessari klínískri rannsókn, eru birtar í töflu hér að neðan.

Tíðniflokkar eru skilgreindir sem eftirfarandi: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ).

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Nefkoksbólga
	Mjög algengar	Berkjubólga
	Algengar	Kokbólga
	Algengar	Inflúensa
	Algengar	Þvagfærasýking
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðleysi
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Ofnæmisviðbrögð (t.d. ofsabjúgur, kláði, útbrot)*
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur
Æðar	Algengar	Lágþrýstingur**
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Nefstífla*
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Bjúgur, vökvaupsöfnun***

\* Byggt á samanlögðum gögnum úr samanburðarrannsóknum með lyfleysu.

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

\*\* Lágþrýstingur hefur verið tengdur við notkun æðapelsviðtakablokka. Í langtíma tvíblindri rannsókn hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting var greint frá lágþrýstingi hjá 7,0% sjúklinga sem fengu macitentan 10 mg og 4,4% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Þetta samsvarar 3,5 tilvikum/100 sjúklingaár með macitentan 10 mg samanborið við 2,7 tilvik/100 sjúklingaár með lyfleysu.

\*\*\* Bjúgur/vökvasöfnun hefur verið tengd við notkun æðapelsviðtakablokka. Í langtíma tvíblindri rannsókn hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting var tíðni bjúgs sem aukaverkunar í hópnum sem fékk 10 mg af macitentan og lyfleysuhópnum 21,9% og 20,5% í þessari röð. Í tvíblindri rannsókn hjá sjúklingum með sjálfvirka lungnatrefjun var tíðni bjúgs í útlimum sem aukaverkunar 11,8% hjá hópnum sem fékk macitentan og 6,8% í lyfleysuhópnum. Í tveimur tvíblindum klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með sár á fingrum með útbreitt herslismein, var tíðni bjúgs í útlimum sem aukaverkunar á bilinu 13,4% til 16,1% hjá hópnum sem fékk 10 mg af macitentan og frá 6,2% til 4,5% í lyfleysuhópnum.

#### ***Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður***

##### Liframínótransferasur

Tíðni amínótransferasahækkana (ALAT/ASAT) > 3 × efri viðmiðunarmörk var 3,4% hjá hópnum sem fékk macitentan 10 mg og 4,5% hjá lyfleysuhópnum í tvíblindri rannsókn hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting. Hækkunir > 5 × efri viðmiðunarmörk komu fram hjá 2,5% sjúklinga sem fengu macitentan 10 mg samanborið við 2% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

##### Blóðrauði

Í tvíblindri rannsókn hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting var meðferð með macitentan 10 mg tengd við meðaltalslækkun á blóðrauða í samanburði við við lyfleysu sem nam 1 g/dl. Greint var frá lækkun

á blóðrauðapéttni frá grunnildi niður fyrir 10 g/dl hjá 8,7% sjúklinga sem fengu macitentan 10 mg og 3,4% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

### Hvít blóðkorn

Í tvíblindri rannsókn hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting var meðferð með macitentan 10 mg tengd við meðaltalslækkun hvítkornafjölda frá grunnildi  $0,7 \times 10^9/l$  í samanburði við engar breytingar hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

### Blóðflögur

Í tvíblindri rannsókn hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting var meðferð með macitentan 10 mg tengd við meðaltalslækkun blóðflögufjölda sem nam  $17 \times 10^9/l$ , á móti meðaltalslækkun  $11 \times 10^9/l$  hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

### Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun macitentns hjá börnum.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmtun**

Macitentan hefur verið gefið heilbrigðum einstaklingum í einum skammti upp að 600 mg. Aukaverkanirnar höfuðverkur, ógleði og uppköst komu fram. Komi til ofskömmtunar skal veita stuðningsmeðferð eftir þörfum. Vegna mikillar próteinbindingar macitentan er ólíklegt að skjun skili árangri.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: önnur blóþrýstingslækkandi lyf, ATC-flokkur: C02KX04.

### Verkunarháttur

Endópelín (ET)-1 og viðtakar þess (ET<sub>A</sub> og ET<sub>B</sub>) miðla ýmsum verkunum svo sem æðasamdrætti, bandvefsaukningu, vexti, ofstækkun og bólgu. Við sjúkdómsaðstæður svo sem lungnaháþrýsting örvast tjáning frumna í staðbundna æðapelskerfinu sem getur haft í för með sér æðavöxt og skemmdir á líffærum.

Macitentan er öflugur æðapelsviðtakablokki til inntöku sem er bæði virkur á ET<sub>A</sub> og ET<sub>B</sub> viðtaka og u.þ.b. 100-falt sértækari fyrir ET<sub>A</sub> en ET<sub>B</sub> *in vitro*. Macitentan sýnir mikla sækni og viðvarandi blóðfestu í viðtökum sléttra vöðvafrumna í lungnaslagæðum manna. Þetta hindrar æðapelsmiðlaða virkjun innra boðefnakerfa frumna sem leiðir til æðaprenginga og fjölgun sléttra vöðvafrumna.

### Verkun og öryggi

*Virkni hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting*



Fjölsetra, tvíblind, samhlíða hópa, atburðadrifin, 3. stigs sasmanburðarrannsókn með lyfleysu (AC-055-302/SERAPHIN) var framkvæmd hjá 742 sjúklingum með einkenni lungnaháþrýstings, sem var slembiraðað í þrjá meðferðarhópa (lyfleysa [N = 250], 3 mg [N = 250] eða 10 mg [N = 242] af macitentan einu sinni á dag), til að meta langtímaáhrif ásjúkdóms- eða dánartíðni.

Við grunnildi var meirihluti skráðra sjúklinga (64%) meðhöndlaður með föstum skammti af sértækri meðferð við lungnaháþrýstingi, annaðhvort fosfódíesterasahemlum til inntöku (61%) og/eða prostanóíðum til innöndunar/inntöku (6%).

Aðal endapunkturinn var sá tími sem leið að fyrsta sjúkdóms- eða dánartilfelli, allt til loka tvíblindrar meðferðar, skilgreind sem dauðsfall, gerð gats í milligáttaskipt (atrial septostomy), lungnaígræðsla, upphaf gjafar prostanóíða í bláæð (i.v.) eða undir húð (s.c.) eða önnur versnun á lungnaháþrýstingi. Önnur versnun á lungnaháþrýstingi var skilgreind sem tilvist allra þriggja eftirfarandi þátta: viðvarandi stytting á 6 mínútna gönguvegalengd (6MWD) um að minnsta kosti 15% frá grunnildi, versnun á einkennum lungnaháþrýstings (versnun á WHO starfshæfisflokki eða bilun í hægri hluta hjarta) og þörf fyrir nýja meðferð við lungnaháþrýstingi. Öll tilvik voru staðfest af óháðri dómnefnd sem ekki vissi útdeilingu meðferðar.

Allir sjúklingar fengu eftirfylgni allt til loka rannsóknar (EOS) m.t.t. lífsmarka. Rannsóknarlökum var lýst yfir þegar fyrirfram ákveðnum fjölda aðal endapunkta var náð. Á tímabilinu á milli meðferðarloka (EOT) og rannsóknarloka, gátu sjúklingar fengið ódulda meðferð með macitentan 10 mg eða aðra meðferð við lungnaháþrýstingi. Heildarmiðgildi á lengd tvíblindu meðferðarinnar var 115 vikur (að hámarki 188 vikur á macitentan).

Meðalaldur allra sjúklinga var 46 ár (á bilinu 12-85 ára, þ.m.t. 20 sjúklingar undir 18 ára aldri, 706 sjúklingar 18-74 ára og 16 sjúklingar 75 ára og eldri) þar sem meirihluti sjúklinga var af hvítum kynstofni (55%) og kvenkyns (77%). Um það bil 52%, 46% og 2% sjúklinga voru í WHO starfshæfisflokki II, III og IV, í þessari röð.

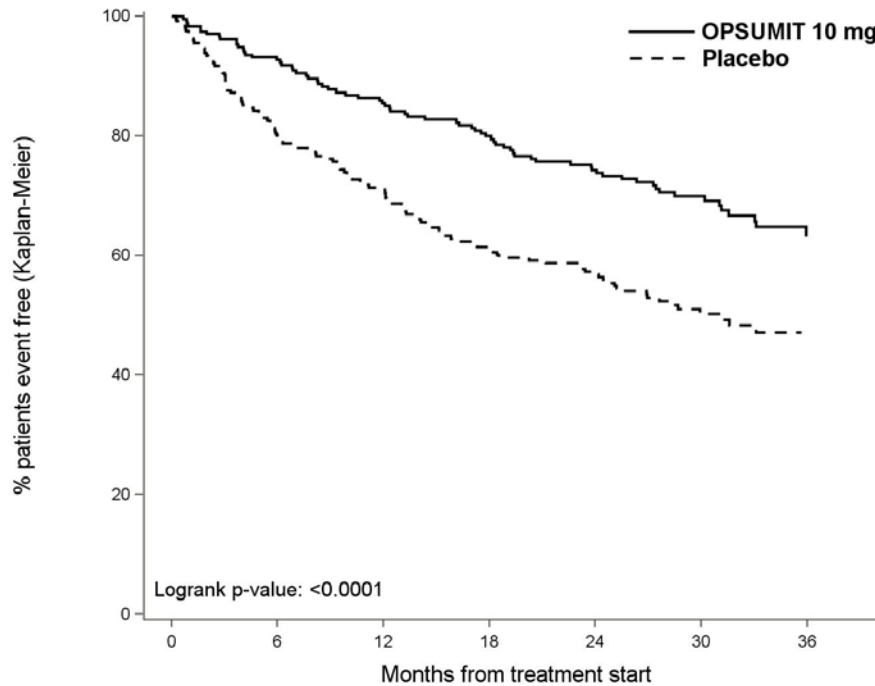
Sjálfvakinn eða arfgengur lungnaháþrýstingur var helsta orsök hjá rannsóknarþýðinu (57%) og þar á eftir komu lungnaháþrýstingur tengdur bandvefssjúkdómum (31%), lungnaháþrýstingur tengdur meðfæddum hjartasjúkdómum eftir skurðaðgerð (8%) og lungnaháþrýstingur tengdur öðrum örsökum (lyfjum og eiturefnum [3%] og alnæmisveiru [1%]).

### Endapunktur niðurstaðna

Meðferð með macitentan 10 mg leiddi til 45% minnkunar í áhættu (áhættuhlutfall [HR] 0,55; 97,5% öryggisbil 0,39 til 0,76; logrank  $p < 0,0001$ ) sameinaðs endapunkts sjúkdóms- og dánartilfella fram að meðferðarlokum í samanburði við lyfleysu [mynd 1 og tafla 1]. Áhrif meðferðarinnar komu snemma fram og héldust.

Samræmi var í verkun macitentan 10 mg á aðal endapunktinum hjá undirhópum eftir aldri, kyni, þjóðerni, landssvæðum, orsök, eftir einlyfja- eða samsettri meðferð með annarri meðferð við lungnaháþrýstingi og eftir WHO starfshæfnisflokki (I/II og III/IV).

**Mynd 1 Kaplan-Meier mat á fyrsta sjúkdóms- og dánartilfelli í SERAPHIN**



Number at risk		0	6	12	18	24	30	36
OPSUMIT 10 mg	242	208	187	171	155	91	41	
Placebo	250	188	160	135	122	64	23	

**Tafla 1 Samantekt á endapunktum**

Endapunktur & tölfræði	Sjúklingar með tilvik		Samanburður meðferða: Macitentan 10 mg í samanburði við lyfleysu			
	Lyfleysa (N = 250)	Macitentan 10 mg (N = 242)	Heildarlækku n áhættu	Hlutfallsleg mínkkun áhættu (97,5% öryggisbil)	HR <sup>a</sup> (97,5% öryggisbil)	Logrank, p-gildi
Sjúkdóms- og dánartilfelli <sup>b</sup>	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Dauði <sup>c</sup> n (%)	19 (7,6%)	14 (5,8%)	2%	36% (-42%; 71%)	0,64 (0,29; 1,42)	0.20
Versnun á lungnaháprýstingi n (%)	93 (37,2%)	59 (24,4%)	13%	49% (27%, 65%)	0.51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
i.v./s.c. Upphaf prostanóíðgjafar n (%)	6 (2,4%)	1 (0,4%)	2%			

<sup>a</sup> = byggt á hlutfallslegu áhættulíkani Cox  
<sup>b</sup> = % sjúklinga með tilvik eftir 36 mánuði = 100 × (1 - KM-mat)  
<sup>c</sup> = dauðsföll af öllum orsökum fyrir meðferðarlok, óháð því hvort sjúklingi hafi hrakað áður eða ekki

Fjöldi dauðsfalla af öllum orsökum fram til rannsóknarloka hjá hópnum sem fékk macitentan 10 mg var 35 í samanburði við 44 hjá lyfleysuhópnum (HR 0,77; 97,5% öryggisbil 0,46 til 1,28).

Hættan á dauðsföllum tengdum lungnaháþrýstingi eða innlögn á sjúkrahús vegna lungnaháþrýstings fram að meðferðarlokum minnkaði um 50% (HR 0,50; 97,5% öryggisbil 0,34 til 0,75; logrank  $p < 0,0001$ ) hjá sjúklingum sem fengu macitentan 10 mg (50 tilvik) í samanburði við lyfleysu (84 tilvik). Eftir 36 mánuði höfðu 44,6% sjúklinga sem fengu lyfleysu og 29,4% sjúklinga sem fengu macitentan 10 mg (heildarlækkun áhættu = 15,2%) lagst inn á sjúkrahús vegna lungnaháþrýstings eða látist vegna orsaka sem tengdust lungnaháþrýstingi.

### Endapunktur einkenna

Gögnugeta var skilgreind sem auka endapunktur. Eftir 6 mánaða meðferð með macitentan 10 mg reyndist lyfleysuleiðrétt meðalhækkun á 6 mínútna gönguvealengd (6MWD) vera 22 metrar (97,5% öryggisbil 3 til 41,  $p = 0,0078$ ). Mat á 6 mínútna gönguvealengd (6MWD) eftir starfshæfnisflokki sýndi fram á lyfleysuleiðrétt meðalhækkun frá grunnildi að 6. mánuði hjá sjúklingum í starfshæfnisflokki III/IV um 37 metra (97,5% öryggisbil 5 til 69) og í starfshæfnisflokki I/II um 12 metra (97,5% öryggisbil –8 til 33). Aukning á 6 mínútna gönguvealengd sem náðist með macitentan var viðhaldið meðan á rannsókninni stóð.

Meðferð með macitentan 10 mg í 6. mánuði jók líkurnar á framför í WHO starfshæfnisflokki um 74% miðað við lyfleysu (áhættuhlutfall 1,74; 97,5% öryggisbil 1,10 til 2,74;  $p = 0,0063$ ).

Macitentan 10 mg bætti lífsgæði sem metin voru með SF-36 spurningalistanum.

### Endapunktur blóðflæðis

Blóðflæðisbreytur voru mældar hjá undirhópi sjúklinga (lyfleysa [N = 67], macitentan 10 mg [N = 57]) eftir meðferð í 6 mánuði. Sjúklingar sem fengu meðferð með macitentan 10 mg náðu fram miðgildislækkun upp á 36,5% (97,5% öryggisbil 21,7 til 49,2%) í viðnámi í lungnablóðrás og aukningu upp á 0,58 l/mín/m<sup>2</sup> (97,5% öryggisbil 0,28 til 0,93 l/mín/m<sup>2</sup>) í hjartaútfalli í samanburði við lyfleysu.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á macitentani hjá öllum undirhópum barna við lungnaháþrýstingi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

Lyfjahvörf macitentan og virks umbrotsefnis þess hafa aðallega verið metin hjá heilbrigðum einstaklingum. Útsetning sjúklinga með lungnaháþrýsting fyrir macitentan var u.þ.b. 1,2-falt meiri en hjá heilbrigðum einstaklingum. Útsetning sjúklinga fyrir virka umbrotsefninu, sem er um það bil 5-falt minna öflugt en macitentan, var um það bil 1,3-falt hærri en hjá heilbrigðum einstaklingum. Lyfjahvörf macitentan hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting höfðu ekki áhrif á alvarleika sjúkdómsins.

Eftir endurtekna gjöf eru lyfjahvörf macitentan skammtaháð upp að og að meðtöldum 30 mg.

### Frásög

Hámarksstyrkur macitentan í blóðvökva næst u.þ.b. 8 klst. eftir gjöf. Eftir það lækkar blóðvökvastyrkur macitentan og virka umbrotsefnisins hægt, með augljósum brotthvarfshelmingunartíma um u.þ.b. 16 klukkustundir og 48 klukkustundir, í þessari röð.

Hjá heilbrigðum einstaklingum er útsetning fyrir macitentan og virku umbrotsefni þess óbreytt við neyslu matar og því má taka macitentan með eða án matar.

### Dreifing

Macitentan og virkt umbrotsefni þess er í miklum mæli bundið blóðvökvapróteinum (> 99%), aðallega albúminu og í minna mæli alfa1-sýruglykópróteini. Macitentan og virkt umbrotsefni þess ACT-132577 dreifist vel um vefina eins og fram kemur í sýnilegu dreifingarrúmmáli (V<sub>ss</sub>/F) sem er u.þ.b. 50 l fyrir macitentan og 40 l fyrir ACT-132577.

### Umbrot

Macitentan hefur fjögur megin efnaskiptaferli. Oxunarafprópylun (oxidative depropylation) súlfamíðs myndar lyfjafræðilega virkt umbrotsefni. Þessi efnahvörf eru háð sýtókróm P450 kerfinu, aðallega CYP3A4 (u.þ.b. 99%) með minni háttar framlagi frá CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19. Virka umbrotsefnið berst um í blóðvökva manna og getur stuðlað að lyfhrifum. Önnur efnaskiptaferli framleiða afurðir án lyfjafræðilegrar virkni. Nokkrir meðlimir CYP2C hópsins, b.e. CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19, ásamt CYP3A4, taka þátt í myndun þessara umbrotsefna.

### Brotthvarf

Macitentan skilst aðeins út eftir víðtæk efnaskipti. Helsta útskilnaðarleiðin er með þvagi, um 50% af skammtinum.

### Sérstakir sjúklingahópar

Aldur, kyn eða kynþáttur hafa engin klínísk marktæk áhrif á lyfjahvörf macitentan og virks umbrotsefnis þess.

### Skert nýrnastarfsemi

Útsetning fyrir macitentan og virku umbrotsefni þess jókst 1,3 og 1,6-falt hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Þessi aukning er ekki talin klínískt marktæk (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### Skert lifrarstarfsemi

Útsetning fyrir macitentan minnkaði um 21%, 34% og 6% og fyrir virka umbrotsefninu um 20%, 25%, og 25% hjá einstaklingum með lítillega, miðlungs eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Þessi minnkun er ekki talin klínískt marktæk (sjá kafla 4.2 og 4.4).

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Hjá hundum lækkaði macitentan blóðþrýsting við sömu útsetningu og meðferðarskammtur fyrir menn. Þykkun á innhjúpi (intima) kransæða kom fram við 17-falda útsetningu miðað við menn eftir 4-39 vikna meðferð. Vegna tegundasértæks næmis og öryggismarka er þessi niðurstaða ekki talin marktæk fyrir menn.

Aukin þyngd lifrar og ofstækkun lifrarfruma komu fram í músum, rottum og hundum eftir meðferð með macitentan. Þessar breytingar gengu að mestu leyti til baka og eru taldar stafa af óskaðlegri aðlögun lifrar að aukinni efnaskiptakröfu.

Macitentan olli hverfandi til lítilsháttar ofvexti í slímhimnu og bólguiferð í slímubeði (e. submucosa) nefhols í krabbameinsrannsóknum hjá músum í öllum skömmtum. Engar breytingar komu fram í nefholi í 3 mánaða rannsókn á eituráhrifum á mýs eða í rottu- og hundarannsóknum.

Macitentan hafði ekki eituráhrif á erfðaeftni í stöðluðum *in vitro* og *in vivo* prófunum. Macitentan hafði ekki eituráhrif vegna útsetningar fyrir ljósi (e. phototoxicity) *in vivo* eftir einn skammt við útsetningu sem var allt að 24-föld fyrir menn. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum á rottur og mýs sem stóðu yfir í 2 ár, leiddu ekki í ljós krabbameinsvaldandi áhrif við 18-falda og 116-falda útsetningu miðað við menn.

Útvíkkun á eistapíplum komu fram í rannsóknum á langvinnum eiturverkunum hjá karlkyns rottum og hundum með öryggismörk 11,6 og 5,8, í þeirri röð. Útvíkkun á eistapíplum gekk til baka að fullu. Eftir tveggja ára meðferð kom rýrnun eistapípla fram hjá rottum við 4-faldan skammt miðað við menn. Vanmyndun sæðisfrumna kom fram í ævilangri rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum og í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá hundum við útsetningar með öryggismörkin 9,7 hjá rottum og 23 hjá hundum. Öryggismörkin fyrir frjósemi voru 18 fyrir karlrottur og 44 fyrir kvenrottur. Engar breytingar komu fram á eistum músa eftir meðferð í allt að tvö ár. Áhrif macitentan á frjósemi karla eru óþekkt (kafla 4.6).

Macitentan var vansköpunarvaldur hjá kanínum og rottum í öllum skömmtum sem prófaðir voru. Í báðum tegundum kom fram afbrigðileiki í hjarta- og æðakerfi og í samvexti kjálkaboga.

Kvenrottur sem fengu macitentan á seinni hluta meðgöngu og við miðlurugið bar sem útsetning móður var 5-föld miðað við menn, dró úr lífslíkum unga og skertri æxlunargetu afkvæmis sem var útsett fyrir macitentan seint á fósturskeiði og með mjólk á mjólkurgjafartímabilinu.

Meðferð á ungum rottum frá 4 til 114 degi eftir fæðingu leiddi til skerðingu á þyngdaraukningu sem leiddi til annarra áhrifa á þroska (lítilsháttar seinkunar á að eistu gengu niður, afturkræfrar skerðingar á lengd langra beina, lengds gangferils (estrous cycle)). Lítillega aukin fanglát fyrir og eftir hreiðrun, minnkaður meðalfjöldi unga og minnkuð þyngd eistna og eistalyppa komu fram við 7-falda útsetningu miðað við menn. Rýrnun eistapípla og lágmarksáhrif á æxlunarbreytur og formfræði sæðis voru skráð við skammta 3,8-falt stærri en hjá mönnum.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Laktósaæinhýdrat

Örkristallaður sellulósi (E460i)

Natríumsterkjuglýkólat gerð A

Póvídón

Magnesíumsterat (E572)

Pólýsorbit 80 (E433)

#### Filmuhúð

Pólývínýlalkóhól (E1203)

Títantvíoxíð (E171)

Talkúm (E553b)

Lesítín, sojabauna (E322)

Xantangúmmí (E415)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

5 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið ekki við hærri hita en 30 °C.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Hvítar, ógegnsæjar PVC/PE/PVDC/álþynnupakkningar í öskjum sem innihalda 15 eða 30 filmuhúðaðar töflur.

Hvít glös úr háþéttni pólyetýlen með rakadrægu kísilhlaupi, í öskjum sem innihalda 30 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Actelion Registration Ltd  
Chiswick Tower 13<sup>th</sup> Floor  
389 Chiswick High Road  
London W4 4AL  
Bretland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

EU/1/13/893/003

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. desember 2013.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

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

Actelion Pharmaceuticals Belgium NV  
Bedrijvenlaan 1  
2800 Mechelen  
Belgía

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### • Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### • Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

### • Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Markaðsleyfishafi skal komast að samkomulagi við þar til bært yfirvald um framsetningu á upplýsingapakka fyrir þá sem ávísa lyfinu og stýrt dreifikerfi og innleiða slíkt kerfi fyrir markaðssetningu í því aðildarríki. Markaðsleyfishafi skal tryggja að fyrir ávísun fái allir heilbrigðisstarfsmenn, sem ætlað er að ávísi og/eða afgreiðslu Opsumit, upplýsingapakka sem inniheldur eftirfarandi:



- Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Opsumit;
- Gátlista fyrir ávísun;
- Bækling fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem inniheldur upplýsingar um Opsumit;
- Áminningarkort fyrir sjúklinga.

Á gátlistanum fyrir ávísun ætti að minna þá sem ávísa lyfinu á frábendingar, varnaðarorð og varúðarreglur, sem og á eftirfarandi lykilþætti:

- Að láta sjúklingum í té viðeigandi upplýsingar varðandi örugga notkun lyfsins;
- Að ganga úr skugga um að kvenkyns sjúklingar á barneignaraldri séu ekki barnshafandi og noti öruggar getnaðarvarnir áður en notkun Opsumit hefst;
- Að láta sjúklingum í té sjúklingakortið;
- Þörfina á þungunarprófum í upphafi og svo mánaðarlega eftir það, sem og nauðsyn þess að fylgjast með blóðrauðagildum og lifrarstarfsemi.

Bæklingurinn fyrir heilbrigðisstarfsmenn ætti að innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Að sjúklingar séu færir um að fylgja kröfum um örugga notkun Opsumit;
- Hættuna á blóðleysi, eiturverkun á lifur og fósturskemmdir, sem og þörfina á áreiðanlegum getnaðarvörnum;
- Þörfina á þungunarprófi í upphafi og:
  - svo mánaðarlega eftir það;
  - reglulegt eftirlit með blóðrauðagildum;
  - reglulegt eftirlit með lifrarstarfsemi;
- Mikilvægi þess að segja sjúklingum að tilkynna umsvifalaust hugsanlega þungun sem á sér stað meðan Opsumit er tekið.

Áminningarkortið fyrir sjúklinga sem hafa fengið ávísað Opsumit ætti að innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Að Opsumit valdi fósturskemmdum hjá dýrum;
- Að barnshafandi konur megi ekki taka Opsumit;
- Að konur á barneignaraldri verði að nota örugga getnaðarvörn;
- Þörfina á mánaðarlegum þungunarprófum;
- Þörfina á reglulegum blóðprufum þar sem Opsumit veldur lækkun á blóðrauðapéttni
- Þörfina á reglulegu eftirliti lifrarstarfsemi vegna hugsanlegra eituráhrifa Opsumit á lifur.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISÆDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA/ ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

Opsumit 10 mg filmuhúðaðar töflur  
macitentan

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af macitentan

**3. HJÁLPAEFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur einnig laktósa og lesitín (soya) (E322). Sjá nánari upplýsingar á fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

15 filmuhúðaðar töflur  
30 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐIR**

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30 °C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Actelion Registration Ltd  
Chiswick Tower 13<sup>th</sup> Floor  
389 Chiswick High Road  
London W4 4AL  
Bretland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Opsumit 10 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM**

**ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

Opsumit 10 mg töflur

macitentan

**2. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Actelion

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS**

Lot

**5. ANNAÐ**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA/ GLÖS**

**1. HEITI LYFS**

Opsumit 10 mg filmuhúðaðar töflur

macitentan

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af macitentan

**3. HJÁLPAEFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur einnig laktósa og lesítín (soya) (E322). Sjá nánari upplýsingar á fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30 °C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Actelion Registration Ltd  
Chiswick Tower 13<sup>th</sup> Floor  
389 Chiswick High Road  
London W4 4AL  
Bretland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/893/003

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Opsumit 10 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á FLÖSKUM**

**GLÖS**

**1. HEITI LYFS**

Opsumit 10 mg filmuhúðaðar töflur  
macitentan

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg af macitentan

**3. HJÁLPAEFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur einnig laktósa.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið ekki við hærri hita en 30 °C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Actelion Registration Ltd  
Chiswick Tower 13<sup>th</sup> Floor  
389 Chiswick High Road  
London W4 4AL  
Bretland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/893/003

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Opsumit 10 mg

## Sjúklingakort

### Síða 1 (framhlið)

Til meðferðar á lungnaháþrýstingi
Þetta kort inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar sem þú þarft að vita um þegar þú tekur OPSUMIT. Vertu með þetta kort á þér öllum stundum og sýndu það öllum þeim læknum sem veita þér læknishjálp.
<b>Opsumit® 10 mg macitentan filmuhúðaðar töflur</b>
IS

### Síða 2

Mikilvægt er að þú tilkynnir lækni þínum strax um þungun eða sérhverjar þær aukaverkanir sem kunna að koma fyrir meðan á meðferð með Opsumit stendur.

Meðferðarstöð: \_\_\_\_\_

Nafn læknis: \_\_\_\_\_

Símanúmer læknis: \_\_\_\_\_

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfisins komist fljótt og öugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Í fylgiseðlinum eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

### Síða 3 (innri vinstri)

<b>Meðganga</b> Opsumit getur valdið fösturskaða. Því mátt þú ekki taka Opsumit ef þú ert þunguð og þú mátt ekki heldur verða þunguð á meðan þú tekur Opsumit. Ef þú ert með lungnaháþrýsting getur þungun ennfremur aukið einkenni sjúkdómsins verulega.
<b>Getnaðarvarnir</b> Þú þarft að nota örugga getnaðarvörð á meðan þú tekur Opsumit. Ef þú hefur einhverjar spurningar skalt þú ræða við lækinn.

### Síða 4 (innri hægri)

Þú skalt gangast undir þungunarpróf áður en meðferð með Opsumit hefst og í hverjum mánuði meðan á meðferð stendur, jafnvel þótt þú haldir að þú sért ekki þunguð.

Líkt og önnur lyf í þessum flokki getur Opsumit valdið blóðleysi (fækkun rauðra blóðkorna) og haft áhrif á lífúr. Læknirinn mun framkvæma blóðrannsókn áður en þú byrjar að taka Opsumit og meðan á meðferð stendur til að fylgjast með:

- hvort þú sért með blóðleysi (fækkun rauðra blóðkorna)
- hvort lífin starfi eðlilega

### Síða 5 (innri hægri)

Einkenni um að lífin starfi hugsanlega ekki eðlilega eru m.a.:
<ul style="list-style-type: none"><li>• ógleði (þörf á að kasta upp)</li><li>• uppköst</li><li>• hiti</li><li>• verkir í maga (kvið)</li><li>• gula (gulur litur á húð eða augnhvítu)</li><li>• dökkleitt þvag</li><li>• kláði í húð</li><li>• svefnhöfði eða þreyta (óvenjuleg þreyta eða örmögnun)</li><li>• flensulík einkenni (lið- og vöðvaverkir ásamt hita)</li></ul>
<b>Ef þú finnur fyrir einhverjum þessara einkenna, láttu lækinn strax vita.</b>

### Síða 6 (bakhlið)

Ráðlagður skammtur af Opsumit er ein 10 mg tafla einu sinni á dag. Gleyptu töfluna heila með glasi af vatni, ekki tyggja eða brjóta töfluna. Opsumit má taka með eða án matar.

Ef þú gleymir að taka Opsumit, taktu þá skammtinn eins fljótt og þú manst eftir og haltu síðan áfram að taka töflurnar á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

**Til að fá frekari upplýsingar um Opsumit, vinsamlegast lesið fylgiseðilinn vandlega. Ef þú hefur einhverjar spurningar um meðferðina skaltu spyrja lækinn eða lyfjafraeðing.**

©2013 Actelion Pharmaceuticals Ltd  
Opsumit er skráð vörumerki Actelion Pharmaceuticals Ltd

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Opsumit 10 mg filmhúðaðar töflur macitentan

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### **Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### **Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Opsumit og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Opsumit
3. Hvernig nota á Opsumit
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Opsumit
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um Opsumit og við hverju það er notað**

Opsumit inniheldur virka efnið macitentan sem tilheyrir þeim flokki lyfja sem kallast „æðapelsviðtakablokkar“.

Opsumit er notað til langtíma meðhöndlunar á lungnaháþrýstingi hjá fullorðnum, það er hægt að nota eitt sér eða með öðrum lyfjum til að meðhöndla lungnaháþrýsting. Lungnaháþrýstingur er hár blóðþrýstingur í æðum sem flytja blóð frá hjarta til lungna (lungnaslagæðum). Hjá fólki með lungnaháþrýsting verða þessar æðar þrengri þannig að erfiðara er fyrir hjartað að dæla blóði í gegnum þær. Það veldur því að fólk finnur fyrir þreytu, svima og mæði.

Opsumit vikkar lungnaslagæðarnar, þannig að auðveldara verður fyrir hjartað að dæla blóði um þær. Þetta lækkar blóðþrýsting, dregur úr einkennunum og hægir á þróun sjúkdómsins.

### **2. Áður en byrjað er að nota Opsumit**

#### **Ekki má nota Opsumit:**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir macitentan eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert þunguð, ef þú ráðgerir að verða þunguð eða ef þú gætir orðið þunguð því þú notar ekki öruggar getnaðarvarnir. Vinsamlegast lestu upplýsingarnar sem fram koma í „Meðganga“.
- ef þú ert með barn á brjósti. Vinsamlegast lestu upplýsingarnar sem fram koma í „Brjóstagjöf“.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm eða ert með mjög há gildi lifrarensíma í blóðinu. Ráðfærðu þig við lækninn sem mun ákveða hvort lyfið henti þér.

Ef eitthvað af þessu á við um þig skaltu segja læknum frá því.

## Varnaðarorð og varúðarreglur

### Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Opsumit:

Ef þú ert með blóðleysi (fækkun rauðra blóðkorna).

### **Þú munt þurfa að fara í blóðrannsókn samkvæmt ráðleggingum læknisins:**

Læknirinn mun framkvæma blóðrannsókn áður en þú byrjar að taka Opsumit og meðan á meðferð stendur til að fylgjast með:

- hvort þú sért með blóðleysi (fækkun rauðra blóðkorna)
- hvort lifrin starfi eðlilega

Einkenni um að lifrin starfi hugsanlega ekki eðlilega eru m.a.:

- ógleði
- uppköst
- hiti
- verkir í maga (kvið)
- gulur litur á húð eða augnhvítu (gula)
- dökkleitt þvag
- kláði í húð
- óvenjuleg þreyta eða örmögnun (svefnhöfgi eða þreyta)
- flensulík einkenni (lið- og vöðvaverkir ásamt hita)

Ef þú finnur fyrir einhverju þessara einkenna, **láttu lækningu strax vita.**

Ef þú ert með nýrnasjúkdóm skaltu leita ráða hjá lækningu áður en Opsumit er notað. Macitentan kann að leiða til meiri blóðþrýstingslækkunar og minnkun blóðrauða hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóma.

### **Börn og unglingar**

Ekki skal gefa lyfið börnum undir 18 ára aldri.

### **Aldraðir**

Takmörkuð reynsla er af notkun Opsumit hjá sjúklingum eldri en 75 ára. Nota ætti Opsumit með varúð hjá þessum aldurshópi.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Opsumit**

Opsumit getur haft áhrif á virkni annarra lyfja.

Ef Opsumit er tekið ásamt öðrum lyfjum, þ.m.t. þeim sem talin eru upp hér á eftir, getur það breytt áhrifum Opsumit eða þeirra lyfja. Vinsamlega látið lækningu eða lyfjafræðing vita ef notuð eru einhver af eftirfarandi lyfjum:

- rífampisín, klaritromýcín, telítromýsín (sýklalyf sem notuð eru til að meðhöndla sýkingar),
- fenýtóín (lyf notað við flogum),
- karbamazepín (notað gegn þunglyndi og við flogaveiki),
- jóhannesarjurt (jurtalyf sem er notað gegn þunglyndi),
- rítónavír, sakvínavír (notuð til meðferðar við HIV-sýkingum),
- nefazódón (notað gegn þunglyndi),
- ketókónazól (nema hársápa), ítrakónazól, voríkónazól (lyf sem eru notuð við sveppasýkingum)

Látið lækningu eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að vera notuð.

### **Meðganga**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækningu eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Opsumit getur skaðað ófædd börn sem getin eru fyrir, á meðan eða fljótlega eftir meðferð.

- Ef það er mögulegt að þú gætir orðið þunguð þarftu að nota örugga getnaðarvörn á meðan þú tekur Opsumit. Ráðfærðu þig við lækinn um þetta.
- Ekki taka Opsumit ef þú ert þunguð eða ráðgerir að verða þunguð.
- Ef þú verður þunguð eða heldur að þú gætir verið þunguð á meðan þú tekur Opsumit, láttu lækinn strax vita.

Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð mun lækinn biðja þig að taka þungunarpróf áður en þú byrjar að taka Opsumit og reglulega (mánaðarlega) meðan þú tekur Opsumit.

### **Brjóstgjöf**

Ekki er vitað hvort Opsumit berst í brjóstamjólk. Ekki hafa barn á brjósti meðan þú tekur Opsumit. Ráðfærðu þig við lækinn um þetta.

### **Akstur og notkun véla**

Opsumit getur valdið aukaverkunum, s.s. höfuðverk (taldar upp í kafla 4), og einkenni sjúkdómsins geta einnig haft áhrif á hæfni til aksturs.

### **Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Opsumit**

Opsumit töflur innihalda lítið magn af sykri sem kallast laktósi. Ef þú ert með óþol fyrir laktósa eða öðrum sykrum skaltu hafa samband við lækinn áður en þú tekur Opsumit.

Opsumit töflur innihalda lesitín úr sojaböunum. Ef þú ert með ofnæmi fyrir soja skaltu ekki taka þetta lyf (sjá kafla 2 „Ekki má nota Opsumit“).

## **3. Hvernig nota á Opsumit**

Einungis lækni með reynslu af meðferð lungnaháþrýstings ætti að ávísa Opsumit.

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni.

Ráðlagður skammtur af Opsumit er ein 10 mg tafla einu sinni á dag. Gleyptu töfluna heila með glasi af vatni, ekki tyggja eða brjóta töfluna. Opsumit má taka með eða án matar. Best er að taka töfluna á sama tíma á hverjum degi.

### **Ef tekinn er stærri skammtur af Opsumit en mælt er fyrir um**

Ef þú hefur tekið fleiri töflur en mælt hefur verið fyrir um, skaltu hafa samband við lækinn.

### **Ef gleymist að taka Opsumit**

Ef þú gleymir að taka Opsumit, taktu þá skammtinn eins fljótt og þú manst eftir og haltu síðan áfram að taka töflurnar á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

### **Ef hætt er að nota Opsumit**

Opsumit er meðferð sem þú verður að halda áfram til að stjórna lungnaháþrýstingi þínum. Ekki hætta að taka Opsumit nema lækinn gefi þér fyrirmæli um það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Blóðleysi (lítill fjöldi rauðra blóðkorna) eða minnkun blóðrauðagilda
- Höfuðverkur
- Berkjubólga (bólga í öndunarvegi)
- Nefkoksbólga (bólga í hálsi og nefgöngum)
- Bjúgur (bólga), sérstaklega í ökklum og fótum

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Kokbólka (bólga í hálsi)
- Inflúensa (flensa)
- Þvagfærasýking (sýking í þvagblöðru)
- Lágþrýstingur (lágur blóðþrýstingur)
- Nefstífla (stíflað nef)

**Sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Ofnæmisviðbrögð (bólga kringum augu, í andliti, vörum, tungu eða hálsi, kláði og/eða útbrot)

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt** fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Opsumit**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Opsumit eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 30 °C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að losna við lyf sem ekki þarf að nota lengur. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Opsumit inniheldur**

Virka innihaldsefnið er macitentan. Hver tafla inniheldur 10 mg macitentan.

Önnur innihaldsefni í töflunni eru laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellulósi (E460i), pónívíð, natríumsterkjuglýkólát af tegund A, magnesíumsterat (E572), pólýsorbat 80 (E433), pólývínýlalkóhól (E1203), títantvíoxíð (E171), talkúm (E553b), sojalesítín (E322) og xantan-gúmmí (E415).

### **Lýsing á útlit Opsumit og pakkningastærð**

Opsumit 10 mg töflur eru hvítar til beinhvítar, tvíkúptar, kringlóttar, filmuhúðaðar töflur með „10“ á báðum hliðum.

Opsumit fæst sem 10 mg filmuhúðaðar töflur í þynnupakkningum með 15 eða 30 töflum, eða í flöskum með 30 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.



**Markaðsleyfishafi**

Actelion Registration Ltd  
Chiswick Tower 13<sup>th</sup> Floor  
389 Chiswick High Road  
London W4 4AL  
Bretland  
Tel: +44 20 8987 3320

**Framleiðandi**

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

Actelion Pharmaceuticals Belgium NV  
Bedrijvenlaan 1  
2800 Mechelen  
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.  
Tél/Tel: +32-(0)15 284 777

**България**

АКВАХИМ АД  
Тел.: +359 2 807 50 00

**Česká republika**

Actelion Pharmaceuticals CZ, s.r.o.  
Tel: +420 221 968 006

**Danmark**

Actelion Danmark,  
Filial af Actelion Pharmaceuticals Sverige AB,  
Sverige  
Tlf: +45 3694 45 95

**Deutschland**

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH  
Tel: +49 761 45 64 0

**Eesti**

Algol Pharma OÜ  
Tel: +372 605 6014

**Ελλάδα**

Actelion Pharmaceuticals Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 675 25 00

**España**

Actelion Pharmaceuticals España S.L.  
Tel: +34 93 366 4399

**Lietuva**

UAB ALGOL PHARMA  
Tel: +370 37 40 86 81

**Luxembourg/Luxemburg**

Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.  
Tél/Tel: +32-(0)15 284 777

**Magyarország**

Actelion Pharmaceuticals Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 413 3270

**Malta**

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd  
Tel: +44 208 987 3333

**Nederland**

Actelion Pharmaceuticals Nederland B.V.  
Tel: +31 (0)348 435950

**Norge**

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB,  
Filial Norge  
Tlf: +47 22480370

**Österreich**

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH  
Tel: +43 1 505 4527

**Polska**

Actelion Pharma Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 (22) 262 31 00

**France**

Actelion Pharmaceuticals France SAS  
Tél: +33 (0)1 58 62 32 32

**Hrvatska**

Medis Adria d.o.o.  
Tel: +385 (0) 1 2303 446

**Ireland**

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd  
Tel: +44 208 987 3333

**Ísland**

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB  
Sími: +46 (0)8 544 982 50

**Italia**

Actelion Pharmaceuticals Italia S.r.l.  
Tel: +39 0542 64 87 40

**Κύπρος**

Actelion Pharmaceuticals Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 675 25 00

**Latvija**

Algol Pharma SIA  
Tel: +371 67 61 9365

**Portugal**

Actelion Pharmaceuticals Portugal Lda.  
Tel: +351 21 358 6120

**România**

Geneva Romfarm International SRL  
Tel: + 40 (021) 231 3561

**Slovenija**

Medis d.o.o.  
Tel: +386-(0)1 589 69 00

**Slovenská republika**

Actelion Pharmaceuticals SK, s.r.o.  
Tel: +420 221 968 006

**Suomi/Finland**

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB,  
Filial Finland  
Puh/Tel: +358 9 2510 7720

**Sverige**

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB  
Tel: +46 8 544 982 50

**United Kingdom**

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd  
Tel: +44 208 987 3333

**Pessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.