

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Opsumit 10 mg filmdrasjerte tablett.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg macitentan.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder ca. 37 mg laktose (som monohydrat) og ca. 0,06 mg lecitin (soya) (E322).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se punkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett).

5,5 mm, runde, bikonvekse, hvite til off-white, filmdrasjerte tablett preget med "10" på begge sidene.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Opsumit, som monoterapi eller i kombinasjon, er indisert for langvarig behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) hos voksne pasienter i funksjonsklasse (FC) II til III.

Effekt er vist i en PAH-populasjon, inkludert idiopatisk og arvelig PAH, PAH relatert til bindevevssykdom, og PAH relatert til korrigert og ukomplisert medfødt hjertesykdom (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør igangsettes og overvåkes av lege med erfaring i behandling av PAH.

Dosering

Opsumit skal tas peroralt i en dose på 10 mg én gang daglig, med eller uten mat. De filmdrasjerte tablettene kan ikke deles og skal svelges hele sammen med vann.

Opsumit bør tas hver dag på omtrent samme tidspunkt. Dersom pasienten glemmer en dose med Opsumit, skal pasienten informeres om å ta den så snart som mulig og deretter ta neste dose til vanlig tid. Pasienten skal informeres om ikke å ta to doser samtidig dersom en dose er blitt glemt.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter over 65 år (se pkt. 5.2). Det er begrenset klinisk erfaring med pasienter over 75 år. Opsumit bør derfor brukes med forsiktighet i denne populasjonen (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

På bakgrunn av farmakokinetiske data er ingen dosejustering nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Det er imidlertid ingen klinisk erfaring med bruk av macitentan hos PAH-pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Behandling med Opsumit må ikke igangsettes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller klinisk signifikant forhøyede leveraminotransferaser (høyere enn 3 ganger øvre normalverdi ($> 3 \times \text{ULN}$); se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

På bakgrunn av farmakokinetiske data er ingen dosejustering nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det er ingen klinisk erfaring med bruk av macitentan hos PAH-pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Bruk av Opsumit anbefales ikke hos pasienter som får dialysebehandling (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av macitentan hos barn har ennå ikke blitt fastslått.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Graviditet (se pkt. 4.6).
- Kvinner som kan bli gravide og som ikke bruker sikker prevensjon (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Amming (se pkt. 4.6).
- Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (med eller uten cirrhose) (se pkt. 4.2).
- Baselineverdier for leveraminotransferaser (aspartat-aminotransferase (ASAT) og/eller alaninaminotransferase (ALAT) $> 3 \times \text{ULN}$) (se pkt. 4.2 og 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nytte/risiko-forholdet for macitentan er ikke fastslått hos pasienter med lungefunksjonsstatus WHO-klasse I ved pulmonal arteriell hypertensjon.

Leverfunksjon

Forhøyede leveraminotransferaser (ASAT, ALAT) har vært forbundet med PAH og med endotelinreseptor-antagonister (ERA-er). Behandling med Opsumit skal ikke igangsettes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller forhøyede aminotransferaser ($> 3 \times$ øvre normalverdi) (se pkt. 4.2 og 4.3) og anbefales ikke hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Leverenzymtester bør utføres før behandling igangsettes.

Pasientene bør overvåkes med hensyn til tegn på leverskade, og månedlig måling av ALAT og ASAT er anbefalt. Dersom vedvarende, uforklart, klinisk relevant økning av aminotransferase forekommer, eller dersom økningen er ledsaget av forhøyet bilirubin $> 2 \times$ øvre normalverdi, eller med kliniske symptomer på leverskade (f.eks. ikterus), bør behandlingen med Opsumit seponeres.

Hos pasienter som ikke har hatt kliniske symptomer på leverskade, kan behandlingen med Opsumit vurderes gjenopptatt etter at leverenzymnivået er gått tilbake til normalområdet. Konsultasjon med en hepatolog anbefales.

Hemoglobinkonsentrasjon

Som for andre ERA-er, har behandling med macitentan vært forbundet med redusert hemoglobinkonsentrasjon (se pkt. 4.8). I placebokontrollerte studier var macitentan-relatert reduksjon

av hemoglobinkonsentrasjonen ikke progressiv, og den ble stabilisert etter de første 4-12 uker med behandling og forble stabil under kronisk behandling. Ved bruk av macitentan og andre ERA-er er det rapportert tilfeller av anemi der transfusjon av blodceller var nødvendig. Det anbefales ikke å igangsette behandling med Opsumit hos pasienter med alvorlig anemi. Det anbefales at hemoglobinkonsentrasjonen måles før igangsetting av behandling og flere ganger under behandlingen, alt etter hva som er klinisk indisert.

Venookklusiv lungesykdom

Det er rapportert tilfeller av lungeødem ved bruk av vasodilatorer (hovedsakelig prostacykliner) hos pasienter med venookklusiv lungesykdom. Muligheten for venookklusiv lungesykdom skal derfor tas i betraktning dersom tegn på lungeødem forekommer når macitentan blir administrert til pasienter med PAH.

Bruk hos kvinner som kan bli gravide

Hos kvinner som kan få barn, skal ikke behandling med Opsumit igangsettes før det er bekreftet at hun ikke er gravid, hensiktsmessig rådgivning om prevensjon er gitt og sikker prevensjon er tatt i bruk (se pkt. 4.3 og 4.6). Kvinner må ikke bli gravide den første måneden etter seponering av Opsumit. For å oppdage eventuell graviditet tidlig, er månedlig graviditetstesting under behandling med Opsumit anbefalt.

Samtidig bruk av sterke CYP3A4-induktorer

Ved samtidig bruk av sterke CYP3A4-induktorer kan effekten av macitentan bli redusert. Macitentan bør ikke kombineres med sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, johannesurt, karbamazepin og fenytoin) (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere

Det må utvises forsiktighet dersom macitentan blir administrert samtidig med sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon, ritonavir og saquinavir) (se pkt. 4.5).

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan ha høyere risiko for hypotensjon og anemi under behandling med macitentan. Det bør derfor vurderes å overvåke blodtrykk og hemoglobin. Det er ingen klinisk erfaring med bruk av macitentan hos PAH-pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet må utvises i denne populasjonen. Det er ingen erfaring med bruk av macitentan hos pasienter som får dialysebehandling, og Opsumit anbefales derfor ikke for denne populasjonen (se pkt. 4.2 og 5.2).

Eldre

Det er begrenset klinisk erfaring med macitentan hos pasienter over 75 år, og Opsumit bør derfor brukes med forsiktighet i denne populasjonen (se pkt. 4.2).

Hjelpestoffer

Opsumit tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvelig laktasemangel ("Lapp lactase deficiency") eller glukose-galaktose-malabsorpsjon, bør ikke bruke dette legemidlet.

Opsumit tabletter inneholder lecitin utvunnet fra soya. Dersom en pasient er overfølsom for soya, må Opsumit ikke brukes (se pkt. 4.3).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

In vitro-studier

Cytokrom P450-enzymene CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 er involvert i metabolismen av macitentan og dannelsen av forbindelsens metabolitter (se pkt. 5.2). Macitentan og den aktive metabolitten har ingen klinisk relevant hemmende eller induserende effekt på cytokrom P450-enzymene.

I klinisk relevante konsentrasjoner hemmer ikke macitentan og den aktive metabolitten hepatiske eller renale opptakstransportører, inkludert organisk anion-transporterende polypeptider (OATP1B1 og OATP1B3). Macitentan og den aktive metabolitten er ikke relevante substrater for OATP1B1 og OATP1B3, men tas opp i leveren via passiv diffusjon.

I klinisk relevante konsentrasjoner hemmer ikke macitentan og den aktive metabolitten hepatiske eller renale efflukspumper, inkludert MDR-1 (P-gp, multi-drug resistance protein) og MATE1 og MATE2-K (multi-drug and toxin extrusion transporters). Macitentan hemmer brystkreftresistensprotein (BCRP) ved klinisk relevante tarmkonsentrasjoner. Macitentan er ikke et substrat for P-gp/MDR-1.

I klinisk relevante konsentrasjoner interagerer ikke macitentan og den aktive metabolitten med proteiner som er involvert i leverens transport av gallsalter, dvs. BSEP (bile salt export pump) og NTCP (sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide).

In vivo-studier

Interaksjonsstudier er bare utført med voksne.

Warfarin: Flere doser av 10 mg macitentan én gang daglig hadde ingen effekt på eksponeringen for S-warfarin (CYP2C9-substrat) eller R-warfarin (CYP3A4-substrat) etter en enkeltdose av warfarin på 25 mg. Den farmakodynamiske effekten av warfarin på INR (International Normalized Ratio) ble ikke påvirket av macitentan. Farmakokinetikken til macitentan og den aktive metabolitten ble ikke påvirket av warfarin.

Sildenafil: Ved steady-state økte eksponeringen for 20 mg sildenafil 3 ganger daglig med 15 % under samtidig administrering av 10 mg macitentan én gang daglig. Sildenafil, et CYP3A4-substrat, påvirket ikke farmakokinetikken til macitentan, mens eksponeringen for den aktive metabolitten av macitentan ble redusert med 15 %. Disse endringene betraktes ikke som klinisk relevante. Sikkerhet og effekt av macitentan i kombinasjon med sildenafil ble vist i en placebokontrollert studie med PAH-pasienter.

Ketokonazol: Ved samtidig administrering av 400 mg ketokonazol, en sterk CYP3A4-hemmer, én gang daglig, ble eksponeringen for macitentan nesten doblet. Ved bruk av fysiologisk basert farmakokinetisk (PBPK) modellering var den predikerte økning omtrent 3-foldig i nærvær av ketokonazol 200 mg to ganger daglig. Usikkerheten som er forbundet med slik modellering, bør tas i betraktning. Eksponeringen for den aktive metabolitten av macitentan ble redusert med 26 %. Det må utvises forsiktighet dersom macitentan blir administrert samtidig med sterke CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.4).

Ciklosporin A: Samtidig behandling med 100 mg ciklosporin, en kombinert CYP3A4- og OATP-hemmer, to ganger daglig, endret ikke steady-state eksponering for macitentan og den aktive metabolitten i klinisk relevant grad.

Sterke CYP3A4-induktorer: Samtidig behandling med rifampicin, en potent induktor av CYP3A4, 600 mg daglig, reduserte steady-state eksponering for macitentan med 79 %, men påvirket ikke eksponeringen for den aktive metabolitten. Ved samtidig bruk av en potent induktor av CYP3A4, som rifampicin, bør en redusert effekt av macitentan tas i betraktning. En kombinasjon av macitentan og sterke CYP3A4-induktorer bør unngås (se pkt. 4.4).

Hormonelle antikonseptiva: Macitentan 10 mg én gang om dagen påvirket ikke farmakokinetikken til et oralt antikonsepsjonsmiddel (noretisteron 1 mg og etinyløstradiol 35 mikrogram).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av macitentan hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ikke kjent. Opsumit er kontraindisert under graviditet og hos kvinner som kan få barn og som ikke bruker sikker prevensjon (se pkt. 4.3).

Bruk hos kvinner som kan få barn

Hos kvinner som kan få barn, skal ikke behandling med Opsumit igangsettes før det er bekreftet at hun ikke er gravid, hensiktsmessig rådgivning om prevensjon er gitt og sikker prevensjon er tatt i bruk (se pkt. 4.3 og 4.4). Kvinner må ikke bli gravide den første måneden etter seponering av Opsumit. For å oppdage eventuell graviditet tidlig, er månedlig graviditetstesting under behandling med Opsumit anbefalt.

Amming

Det er ikke kjent om macitentan utskilles i brystmelk hos kvinner. Hos rotter blir macitentan og den aktive metabolitten utskilt i brystmelk under diegiving (se pkt. 5.3). En risiko for et diende barn kan ikke utelukkes. Opsumit er kontraindisert under amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet hos menn

Det ble observert utvikling av tubulær atrofi i testikler hos hannrotter etter behandling med macitentan (se pkt. 5.3). Det er ikke kjent hvorvidt dette har relevans for mennesker, men svekket spermatogenese kan ikke utelukkes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre og bruke maskiner

Macitentan kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Den kliniske status hos pasienten og bivirkningsprofilen for macitentan (som hodepine, hypotensjon) bør tas i betraktning når man vurderer pasientens evne til å kjøre og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen.

De vanligst rapporterte bivirkningene er nasofaryngitt (14,0 %), hodepine (13,6 %) og anemi (13,2 %, se pkt. 4.4). De fleste bivirkningene er lette til moderate.

Bivirkninger i tabellformat

Sikkerheten av macitentan er undersøkt i en langsiktig, placebokontrollert studie med 742 pasienter med symptomatisk PAH. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var 103,9 uker i gruppen på 10 mg macitentan, og 85,3 uker i placebogruppen. Bivirkninger forbundet med macitentan i denne kliniske studien, er oppgitt i tabellen nedenfor.

Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Organklassesystem	Hypighet	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Nasofaryngitt (betennelse i nese og svelg)
	Svært vanlige	Bronkitt
	Vanlige	Faryngitt (betennelse i svelget)
	Vanlige	Influenza
	Vanlige	Urinveisinfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. angioødem, pruritus, utslett)*
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
Karsykdommer	Vanlige	Hypotensjon**
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Nesetetthet*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Ødem, væskeretensjon***

* Data utledet fra placebokontrollerte samlestudier.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

** Hypotensjon har vært forbundet med bruk av ERA-er. I en langsiktig, dobbeltblindet studie med PAH-pasienter ble hypotensjon rapportert hos 7,0 % og 4,4 % av pasientene på henholdsvis 10 mg macitentan og placebo. Dette tilsvarer 3,5 hendelser/100 pasientår på 10 mg macitentan og 2,7 hendelser/100 pasientår på placebo.

*** Ødem/væskeretensjon har vært forbundet med bruk av ERA-er. I en langsiktig, dobbeltblindet studie med PAH-pasienter var insidensen av bivirkninger relatert til ødem i gruppen på 10 mg macitentan og placebogruppen, på henholdsvis 21,9 % og 20,5 %. I en dobbeltblindet studie med pasienter med idiopatisk pulmonal fibrose var insidensen av bivirkninger relatert til perifert ødem i macitentan-gruppen og placebogruppen på henholdsvis 11,8 % og 6,8 %. I to dobbeltblindede kliniske studier med pasienter med digitale sår forbundet med systemisk sklerose var insidensen av bivirkninger relatert til perifert ødem på mellom 13,4 % og 16,1 % i gruppen på 10 mg macitentan og på mellom 6,2 % og 4,5 % hos placebogruppen.

Unormale laboratorieresultater

Leveraminotransferaser

I en dobbeltblindet studie med PAH-pasienter var insidensen av forhøyede aminotransferaser (ALAT/ASAT) $> 3 \times$ øvre normalverdi, 3,4 % på 10 mg macitentan og 4,5 % på placebo. Økninger $> 5 \times$ øvre normalverdi forekom hos 2,5 % av pasientene på 10 mg macitentan mot 2 % av pasientene på placebo.

Hemoglobin

I en dobbeltblindet studie med PAH-pasienter var 10 mg macitentan forbundet med en gjennomsnittlig reduksjon i hemoglobin i forhold til placebo på 1 g/dl. En reduksjon i hemoglobinkonsentrasjon fra baseline til under 10 g/dl ble rapportert hos 8,7 % av pasientene behandlet med 10 mg macitentan og hos 3,4 % av pasientene på placebo.

Hvite blodceller

I en dobbeltblindet studie med PAH-pasienter var 10 mg macitentan forbundet med en reduksjon i gjennomsnittlig leukocytetall fra baseline på $0,7 \times 10^9$ /liter, mot ingen endring hos pasienter på placebo.

Blodplater

I en dobbeltblindet studie med PAH-pasienter var 10 mg macitentan forbundet med en reduksjon i gjennomsnittlig blodplatetall på 17×10^9 /liter, mot en gjennomsnittlig reduksjon på 11×10^9 /liter hos pasienter på placebo.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av macitentan hos barn er ennå ikke fastslått.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Macitentan har vært administrert i enkeltdoser på opptil 600 mg til friske personer. Det ble observert bivirkninger som hodepine, kvalme og oppkast. Ved overdose må standard støttetiltak iverksettes etter behov. På grunn av macitentans høye grad av proteinbinding, er det usannsynlig at dialyse vil være effektivt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: andre antihypertensiva, ATC-kode: C02KX04

Virkningsmekanisme

Endotelin (ET)-1 og dets reseptorer (ET_A og ET_B) medierer en rekke effekter, som vasokonstriksjon, fibrose, proliferasjon, hypertrofi og inflammasjon. Ved sykdomstilstander som PAH blir det lokale ET-systemet oppregulert og er involvert i vaskulær hypertrofi og organskade.

Macitentan er en peroralt aktiv og potent endotelinreseptor-antagonist som virker på både ET_A- og ET_B-reseptorer og er omtrent 100 ganger mer selektiv for ET_A enn for ET_B *in vitro*. Hos mennesker har macitentan høy affinitet for og langvarig binding til ET-reseptoren i lungearterienes glatte muskelceller. Dette hindrer endotelin-mediert aktivitet via sekundær budbringer-systemer som medfører vasokonstriksjon og proliferasjon av glatte muskelceller.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon

For å undersøke den langsiktige effekten på morbiditet eller mortalitet ble det utført en multisenter, dobbeltblindet, placebokontrollert, hendelsesstyrt endepunktstudie (fase 3) med parallelle grupper (AC-055-302/SERAPHIN) og 742 pasienter med symptomatisk PAH, som ble randomisert til tre behandlingsgrupper (placebo [N = 250], 3 mg [N = 250] eller 10 mg [N = 242] macitentan én gang daglig).

Ved baseline ble de fleste deltakende pasientene (64 %) behandlet med en fast dose som spesifikk behandling av PAH, enten peroral fosfodiesterasehemmere (61 %) og/eller inhalerte/perorale prostanoider (6 %).

Det primære endepunktet var tiden til første forekomst av en hendelse relatert til mortalitet eller mortalitet, inntil avsluttet dobbeltblindet behandling, definert som død eller arteriell septostomi, eller lungetransplantasjon, eller igangsetting av intravenøs (i.v.) eller subkutan (s.c.) behandling med prostanoider, eller annen forverring av PAH. Annen forverring av PAH var definert som forekomst av alle de tre følgende elementene: vedvarende reduksjon i 6-minutters gangavstand (6MWD) på minst 15 % fra baseline, forverring av PAH-symptomer (forverring av WHO FC eller høyresidig hjertesvikt) og behov for ny PAH-behandling. Alle hendelser ble bekreftet av en uavhengig beslutningskomité som var blindet for behandlingsallokering.

Alle pasienter ble fulgt opp til avslutning av studien (EOS/End Of Study) med hensyn til vital status. Studien ble avsluttet når det forhåndsdefinerte antall primære endepunkter var nådd. I perioden mellom avsluttet behandling (EOT/End Of Treatment) og EOS, kunne pasientene få ublandet 10 mg macitentan eller endring av PAH-behandling. Den totale varighet av den medisinske, dobbeltblindede behandlingen var 115 uker (maksimalt 188 uker på macitentan).

Gjennomsnittsalderen for alle pasienter var 46 år (12-85 år, inkludert 20 pasienter yngre enn 20 år, 706 pasienter mellom 18 og 74 år, og 16 pasienter i alderen 75 år og eldre), og de fleste var kaukasiere (55 %) og kvinner (77 %). Omtrent 52 %, 46 % og 2 % av pasientene var i henholdsvis WHO FC II, III og IV.

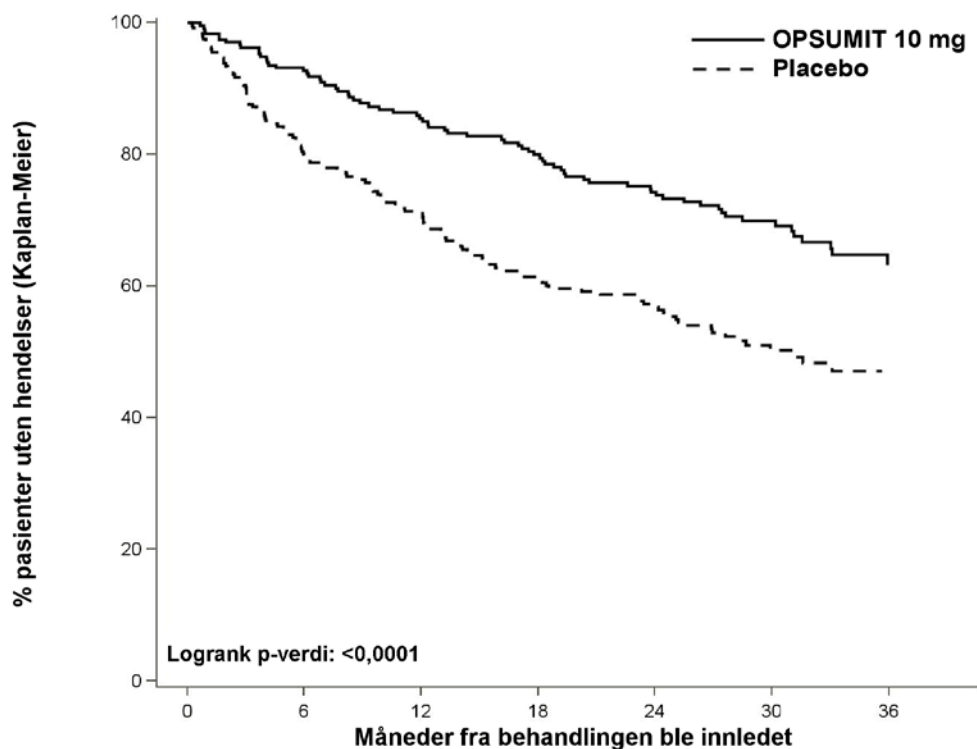
Idiopatisk eller arvelig PAH var vanligste etiologi i studiepopulasjonen (57 %), fulgt av PAH forårsaket av bindevevssykdom (31 %), PAH relatert til korrigert og ukomplisert medfødt hjertesykdom (8 %), og PAH relatert til annen etiologi (legemidler og toksiner [3 %] og HIV [1 %]).

Utfall/endepunkter

Behandling med 10 mg macitentan førte til 45 % risikoreduksjon (risikoforhold [HR] 0,55; 97,5 % KI: 0,39 til 0,76; logrank $p < 0,0001$) av det sammensatte morbiditet/mortalitet-endepunktet inntil EOT, sammenlignet med placebo [Figur 1 og Tabell 1]. Behandlingens effekt ble fastslått tidlig og ble opprettholdt.

Effekten av 10 mg macitentan på det primære endepunktet var konsistent på tvers av undergrupper for alder, kjønn, etnisk opprinnelser, geografisk område, etiologi, som monoterapi eller i kombinasjon med annen PAH-behandling og med WHO FC (I/II og III/IV).

Figur 1 Kaplan-Meier-estimer for første hendelse relatert til morbiditet-mortalitet i SERAPHIN



Antall utsatt for risiko

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

Tabell 1 Oppsummering av endepunktshendelser

Endepunkt og statistikk	Pasienter med hendelser		Sammenligning av behandling: 10 mg macitentan mot placebo			
	Placebo (N = 250)	Macitentan 10 mg (N = 242)	Absolutt risiko-reduksjon	Relativ risiko-reduksjon (97,5 % KI)	HR ^a (97,5 % KI)	Logrank p-verdi
Morbiditets/mortalitets-hendelse ^b	53 %	37 %	16 %	45 % (24 %; 61 %)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Død ^c n (%)	19 (7,6 %)	14 (5,8 %)	2 %	36 % (-42 %; 71 %)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Forverring av PAH n (%)	93 (37,2 %)	59 (24,4 %)	13 %	49 % (27 %, 65 %)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
Oppstart av i.v./s.c. prostanoid n (%)	6 (2,4 %)	1 (0,4 %)	2 %			

^a = basert på Coxs Proportional Hazards Model
^b = % av pasienter med en hendelse ved 36 måneder = 100 × (1 – KM-estimat)
^c = død uansett årsak inntil EOT, uavhengig av tidligere forverring

Antall dødsfall av alle årsaker inntil EOS på 10 mg macitentan var 35 mot 44 på placebo (HR 0,77; 97,5 % KI: 0,46 til 1,28).

Risikoen for PAH-relatert død eller sykehusinnleggelse på grunn av PAH inntil EOT, ble redusert med 50 % (HR 0,50; 97,5 % KI: 0,34 til 0,75; logrank $p < 0,0001$) hos pasientene som fikk 10 mg macitentan (50 hendelser) i forhold til placebo (84 hendelser). Ved 36 måneder hadde 44,6 % av pasientene på placebo og 29,4 % av pasientene på macitentan 10 mg (Absolutt risiko-reduksjon = 15,2 %) vært sykehusinnlagt pga. PAH eller var døde av en PAH-relatert årsak.

Symptomatiske endepunkter

Treningskapasitet ble evaluert som et sekundært endepunkt. Behandling med 10 mg macitentan ved Måned 6 resulterte i en placebokontrollert gjennomsnittlig økning i 6MWD på 22 meter (97,5 % KI: 3 til 41; $p = 0,0078$). Evaluering av funksjonsklasse for 6MWD resulterte i en placebokontrollert gjennomsnittlig økning fra baseline til Måned 6 hos FC III/IV-pasienter på 37 meter (97,5 % KI: 5 til 69) og hos FC I/II-pasienter på 12 meter (97,5 % KI: -8 til 33). Økningen i 6MWD som ble oppnådd ved bruk av macitentan, ble opprettholdt under hele studien.

Behandling med 10 mg macitentan ved Måned 6 førte til en 74 % forbedring av WHO FC enn for placebo (risikoforhold 1,74; 97,5 % KI: 1,10 til 2,74; $p = 0,0063$).

10 mg macitentan ga bedre livskvalitet i henhold til spørreskjemaet SF-36.

Hemodynamiske endepunkter

Hemodynamiske parametre ble undersøkt i en undergruppe av pasienter (placebo [N = 67], 10 mg macitentan [N = 57]) etter 6 måneders behandling. Pasienter behandlet med 10 mg macitentan, oppnådde en median reduksjon av pulmonal karmotstand (PVR) på 36,5 % (97,5 % KI: 21,7 til 49,2 %) og en økning av hjerteindeks på 0,58 liter/min/m² (97,5 % KI: 0,28 til 0,93 liter/min/m²) sammenlignet med placebo.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med macitentan i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen for PAH (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til macitentan og den aktive metabolitten er hovedsakelig dokumentert hos friske personer. Eksponeringen for macitentan hos PAH-pasienter var omtrent 1,2 ganger høyere enn hos friske personer. Eksponeringen for den aktive metabolitten, som er omtrent 5 ganger mindre potent enn macitentan, var omtrent 1,3 ganger høyere hos pasienter enn hos friske personer. Farmakokinetikken til macitentan hos PAH-pasienter ble ikke påvirket av sykdommens alvorlighetsgrad.

Etter gjentatt administrering er farmakokinetikken til macitentan doseproporsjonal til og med 30 mg.

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon av macitentan oppnås ca. 8 timer etter administrering. Deretter synker plasmakonsentrasjonen av macitentan og den aktive metabolitten langsomt, med en tilsynelatende eliminasjonshalveringstid på henholdsvis ca. 16 timer og 48 timer.

Hos friske personer er eksponeringen for macitentan og den aktive metabolitten uendret ved inntak av mat, og macitentan kan derfor tas med eller uten mat.

Distribusjon

Macitentan og den aktive metabolitten er i stor grad bundet til plasmaproteiner (> 99 %), hovedsakelig til albumin og i mindre grad til alfa1-syre-glykoprotein. Macitentan og den aktive metabolitten ACT-132577 blir omfattende distribuert i vev, noe som vises ved et tilsynelatende distribusjonsvolum (V_{ss}/F) på omtrent 50 liter og 40 liter for henholdsvis macitentan og ACT-132577.

Biotransformasjon

Macitentan har fire primære metaboliseringsmekanismer. Oksidativ depropylering av sulfamidet gir en farmakologisk aktiv metabolitt. Denne reaksjonen er avhengig av cytokrom P450-systemet, hovedsakelig CYP3A4 (omtrent 99 %), med mindre bidrag fra CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19. Den aktive metabolitten sirkulerer i plasma hos mennesker og kan bidra til den farmakologiske effekten. Andre metaboliseringsmekanismer gir produkter uten farmakologisk aktivitet. Flere medlemmer av CYP2C-familien, nærmere bestemt CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19, samt CYP3A4, er involvert i dannelsen av disse metabolittene.

Eliminasjon

Macitentan utskilles etter omfattende metabolisering. Ca. 50 % av dosen utskilles via urinen, og dette er den viktigste eliminasjonsveien.

Spesielle populasjoner

Alder, kjønn eller etnisk opprinnelse har ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til macitentan og den aktive metabolitten.

Nedsatt nyrefunksjon

Eksposeringen for macitentan og den aktive metabolitten økte henholdsvis 1,3 og 1,6 ganger hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Denne økningen betraktes ikke som klinisk relevant (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Eksposeringen for macitentan ble redusert med 21 %, 34 % og 6 %, og for den aktive metabolitten med 20 %, 25 % og 25 %, hos personer med henholdsvis lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Denne reduksjonen betraktes ikke som klinisk relevant (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Hos hunder reduserte macitentan blodtrykket ved en eksponering tilsvarende terapeutisk eksponering hos mennesker. Det ble observert en intimafortykkelse av koronararterier som var 17 ganger høyere enn ved eksponering hos mennesker etter 4 til 39 ukers behandling. På grunn av artsspesifikk sensitivitet og sikkerhetsmargin, betraktes ikke dette funnet som relevant for mennesker.

Økt levervekt og hepatocellulær hypertrofi ble observert hos mus, rotter og hunder etter behandling med macitentan. Disse endringene var i stor grad reversible og betraktes som uskadelige tilpasninger til leverens økte metaboliseringsbehov.

I karsinogenitetsstudier induserte macitentan minimal til lett hyperplasi av slimhinner og inflammatorisk infiltrasjon i submukosa i nesehulen hos mus ved alle doser. Det ble ikke registrert funn i nesehulen i 3-måneders toksisitetsstudier med mus eller i studier med rotter og hunder.

Macitentan var ikke gentoksisk i et standard utvalg av *in vitro*- og *in vivo*-analyser. Macitentan var ikke fototoksisk *in vivo* etter enkeltdoser som medførte opptil 24 ganger høyere eksponering enn hos mennesker.

Karsinogenitetsstudier av 2 års varighet avslørte ikke noe karsinogent potensiale hos rotter og mus ved henholdsvis 18 ganger og 116 ganger høyere eksponering enn hos mennesker.

Tubulær dilatasjon i testikler ble observert i studier av kronisk toksisitet hos hannrotter og hunder, med sikkerhetsmarginer på henholdsvis 11,6 og 5,8. Den tubulære dilatasjonen var fullstendig reversibel. Etter 2 års behandling ble tubulær atrofi i testikler observert hos rotter ved 4 ganger høyere eksponering enn hos mennesker. Hypospermatogenese ble observert i en livslang karsinogenitetsstudie med rotter og i toksisitetsstudier med gjentatt dosering til hunder, ved eksponeringer som ga sikkerhetsmarginer på 9,7 hos rotter og 23 hos hunder. Sikkerhetsmarginene for fertilitet var 18 for hannrotter og 44 for hunnrotter. Det ble ikke registrert funn i testikler etter 2 års behandling av mus. Macitentans effekt på menns fertilitet er ikke kjent (se pkt. 4.6).

Macitentan var teratogent hos kaniner og rotter ved alle testede doser. Hos begge arter ble det observert kardiovaskulære avvik og unormal mandibulær sammenvoksing.

Administrering av macitentan til hunnrotter fra sent i drektigheten og ut dieperioden ved en maternal eksponering 5 ganger høyere enn eksponering hos mennesker, forårsaket redusert overlevelse av avkom og nedsatt reproduksjonskapasitet hos avkom som ble eksponert for macitentan under siste del av fosterlivet og via morsmelken under dieperioden.

Behandling av unge rotter fra dag 4 etter fødselen til dag 114 forårsaket redusert økning av kroppsvekt, noe som fører til sekundære effekter på utvikling (lett forsinket descensus testis, reversibel forkortelse av lårbenet, forlenget østrussyklus). Svak økning av pre- og post-implantasjonstap, lavere gjennomsnittlig antall unger og redusert testikkel- og epididymis-vekt ble observert ved 7 ganger høyere eksponering enn hos mennesker. Tubulær atrofi i testikler og minimale effekter på reproduksjonsvariabler og spermomorfolgi ble registrert etter 3,8 ganger høyere eksponering enn hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose (E460i)

Natriumstivelseglykolat type A

Povidon

Magnesiumstearat (E572)

Polysorbat 80 (E433)

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioksid (E171)

Talkum (E553b)

Soyalecitin (E322)

Xantangummi (E415)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvite, ugjennomsiktige blistere av PVC/PE/PVdC/aluminiumsfolie i esker som inneholder 15 eller 30 filmdrasjerte tabletter

Hvite bokser av polyetylen med høy tetthet, med tørkemiddel av silikagel, i esker som inneholder 30 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Actelion Registration Ltd
Chiswick Tower 13th Floor
389 Chiswick High Road
London W4 4AL
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

EU/1/13/893/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. desember 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettsiden til det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

Actelion Pharmaceuticals Belgium NV
Bedrijvenlaan 1
2800 Mechelen
Belgia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal bli enig med ansvarlig nasjonal myndighet om nærmere detaljer for et Forskriversett og et kontrollert distribusjonssystem før lansering i medlemslandet. Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sikre at alt helsepersonell som kan tenkes å forskrive og/eller utlevere Opsumit, før forskrivning har fått et Forskriversett som inneholder følgende.

- Preparatomtalen for Opsumit;

- Sjekkliste for forskrivning;
- Brosjyre for helsepersonell som inneholder informasjon om Opsumit;
- Pasientkort.

Sjekklisten for forskrivning skal minne forskrivere om kontraindikasjonene, advarslene og forholdsreglene samt om følgende hovedelementer:

- Å gi pasientene hensiktsmessig informasjon med hensyn til sikker bruk av produktet;
- Å påse at kvinner som kan bli/være gravide, ikke er gravide og at de bruker sikker prevensjon før de begynner med Opsumit;
- Å gi pasientene pasientkortet;
- Nødvendigheten av graviditetstesting ved oppstart av behandlingen og deretter månedlig, samt av overvåkning av hemoglobinnivået og leverfunksjonen.

Brosjyren for helsepersonell skal inneholde følgende hovedelementer:

- At pasientene må være i stand til å følge kravene til sikker bruk av Opsumit;
- Risikoen for anemi, levertoksisitet og teratogenitet og nødvendigheten av sikker prevensjon;
- Nødvendigheten av innledende og:
 - månedlig graviditetstesting;
 - regelmessig måling av hemoglobinnivået;
 - regelmessig måling av leverfunksjonen;
- Viktigheten av å informere pasientene om umiddelbart å rapportere mulig graviditet under bruk av Opsumit.

Pasientkortet for pasienter som har fått forskrevet Opsumit, skal inneholde følgende hovedelementer:

- At Opsumit er teratogent hos dyr;
- At gravide kvinner ikke skal bruke Opsumit;
- At kvinner som kan bli gravide, må bruke sikker prevensjon;
- Nødvendigheten av månedlig graviditetstesting;
- Nødvendigheten av regelmessige blodprøver siden Opsumit reduserer hemoglobinnivået
- Nødvendigheten av regelmessig måling av leverfunksjonen siden Opsumit kan være levertoksisk.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG/ BLISTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Opsumit 10 mg filmdrasjerte tabletter

macitentan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg macitentan

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder også laktose og lecitin (soya) (E322). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

15 filmdrasjerte tabletter

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Actelion Registration Ltd
Chiswick Tower 13th Floor
389 Chiswick High Road
London W4 4AL
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Opsumit 10 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Opsumit 10 mg tabletter

macitentan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Actelion

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG / FLASKER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Opsumit 10 mg filmdrasjerte tabletter

macitentan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg macitentan

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder også laktose og lecitin (soya) (E322). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Actelion Registration Ltd
Chiswick Tower 13th Floor
389 Chiswick High Road
London W4 4AL
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/893/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Opsumit 10 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ FLASKER

FLASKER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Opsumit 10 mg filmdrasjerte tabletter

macitentan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg macitentan

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder også laktose.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Actelion Registration Ltd
Chiswick Tower 13th Floor
389 Chiswick High Road
London W4 4AL
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/893/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Opsumit 10 mg

Pasientkort

Side 1 (front)

For behandling av pulmonal arteriell hypertensjon

Dette kortet inneholder viktig sikkerhetsinformasjon som du må kjenne til når du behandles med OPSUMIT. Ha alltid dette kortet med deg, og vis det til alle leger som er involvert i din behandling.

Opsumit 10 mg
macitentan
filmdrasjerte tabletter

NO

Side 2

Det er viktig at du umiddelbart rapporterer til forskrivende lege graviditet eller eventuelle bivirkninger som kan forekomme under behandling med Opsumit.

Behandlingssenter: _____

Forskrivende leges navn: _____

Forskrivende leges telefonnummer: _____

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pakningsvedlegget for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Side 3 (innside, venstre)

Graviditet

Opsumit kan skade et foster under utvikling. Du skal derfor ikke ta Opsumit dersom du er gravid, og du må heller ikke bli gravid mens du tar Opsumit. Dersom du lider av pulmonal arteriell hypertensjon, kan dessuten graviditet gjøre sykdomssymptomene mye verre.

Prevensjon

Du må bruke en sikker form for prevensjon mens du tar Opsumit. Ta opp alle spørsmål du måtte ha, med legen din.

Side 4 (innside, midten)

Du må ta en graviditetstest før behandlingen med Opsumit igangsettes og månedlig under behandlingen, også om du tror du ikke er gravid.

I likhet med andre legemidler fra denne klassen, kan Opsumit forårsake anemi (reduert antall røde blodceller) og påvirke leveren. Legen din vil ta en blodprøve før du starter behandlingen med Opsumit og under behandlingen for å undersøke:

- om du har anemi (reduert antall røde blodceller)
- om leveren din fungerer skikkelig

Side 5 (innside, høyre)

Tegn på at leveren din ikke fungerer skikkelig, omfatter:

- kvalme
- oppkast
- feber
- smerter i magen (buken)
- gulsott (gulfarging av huden eller det hvite i øynene)
- mørk urin
- kløe i huden
- uvanlig tretthet eller utmattelse
- influensalignende syndrom (ledd- og muskelsmerter med feber)

Informér legen din umiddelbart dersom du oppdager noen av disse tegnene.

Side 6 (bakside)

Anbefalt dose av Opsumit er én 10 mg tablett én gang daglig. Svelg tablettene hel med et glass vann. Ikke tygg eller del tablettene. Du kan ta Opsumit med eller uten mat.

Dersom du glemmer å ta Opsumit, skal du ta en dose så snart du kommer på det og fortsette å ta tablettene til vanlig tid. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt tablett.

Les pakningsvedlegget grundig for mer informasjon om Opsumit. Kontakt lege eller apotek dersom du har spørsmål om behandlingen.

©2013 Actelion Pharmaceuticals Ltd
Opsumit er et registrert varemerke tilhørende Actelion Pharmaceuticals Ltd

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Opsumit 10 mg filmdrasjerte tabletter macitentan

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Opsumit er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Opsumit
3. Hvordan du bruker Opsumit
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Opsumit
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Opsumit er og hva det brukes mot

Opsumit inneholder virkestoffet macitentan, som tilhører legemiddelklassen som kalles endotelin-reseptorantagonister.

Opsumit blir brukt for langsiktig behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) hos voksne. Det kan brukes alene eller sammen med andre legemidler mot PAH. PAH er høyt blodtrykk i blodårene som frakter blod fra hjertet til lungene (lungearteriene). Hos personer med PAH er disse arteriene trangere, slik at hjertet må arbeide hardere for å pumpe blodet gjennom dem. Dette gjør at personer med PAH føler seg sliten, svimmel og kortpustet.

Opsumit utvider lungearteriene og gjør det enklere for hjertet å pumpe blodet gjennom dem. Dette senker blodtrykket, lindrer symptomene og bedrer sykdomsforløpet.

2. Hva du må vite før du bruker Opsumit

Bruk ikke Opsumit:

- dersom du er allergisk overfor macitentan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er gravid, dersom du planlegger å bli gravid eller dersom du kan bli gravid fordi du ikke bruker sikker prevensjon. Vennligst les informasjonen under "Graviditet".
- dersom du ammer Vennligst les informasjonen under "Amming".
- dersom du har leversykdom eller dersom du har svært høye nivåer av leverenzymer i blodet. Rådfør deg med legen din, som vil avgjøre hvorvidt dette legemidlet er egnet for deg.

Informér legen din dersom noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Vis spesiell forsiktighet ved bruk av Opsumit:

Dersom du har anemi (reduisert antall røde blodceller).

Det vil være nødvendig at legen din tar blodprøver av deg:

Legen din vil ta en blodprøve før du starter behandlingen med Opsumit og under behandlingen for å undersøke:

- om du har anemi (reduisert antall røde blodceller)
- om leveren din fungerer skikkelig

Tegn på at leveren din ikke fungerer skikkelig, omfatter:

- kvalme
- oppkast
- feber
- smerter i magen (buken)
- gulfarging av huden eller det hvite i øynene (gulsott)
- mørk urin
- kløe i huden
- uvanlig tretthet eller utmattelse (letargi eller fatigue)
- influensalignende syndrom (ledd- og muskelsmerter med feber)

Dersom du oppdager noen av disse tegnene, **må du informere legen din umiddelbart.**

Dersom du har nyreproblemer, bør du snakke med legen din før du bruker Opsumit. Macitentan kan medføre ytterligere redusert blodtrykk samt redusert hemoglobin hos pasienter med nyreproblemer.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn under 18 år.

Eldre

Det er begrenset erfaring med Opsumit hos pasienter eldre enn 75 år. Opsumit må brukes med forsiktighet i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Opsumit

Opsumit kan påvirke andre legemidler.

Dersom du tar Opsumit sammen med andre legemidler, deriblant de som er oppgitt nedenfor, kan effekten av Opsumit eller andre legemidler bli endret. Informer lege eller apotek dersom du tar noen av de følgende legemidler:

- rifampicin, klaritromycin, telitromycin (antibiotika for behandling av infeksjoner),
- fenytoin (et legemiddel til behandling av epileptiske anfall),
- karbamazepin (for behandling av depresjon og epilepsi),
- johannesurt (et urtepreparat for behandling av depresjon),
- ritonavir, sakinavir (for behandling av HIV-infeksjoner),
- nefazodon (for behandling av depresjon),
- ketokonazol (unntatt shampoo), itrakonazol, vorikonazol (legemidler for behandling av soppinfeksjoner)

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Opsumit kan skade ufødte barn som er unnfanget før, under eller rett etter behandling.

- Dersom det er en mulighet for at du kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon mens du tar Opsumit. Snakk med legen din om dette.
- Bruk ikke Opsumit dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid.
- Kontakt legen din umiddelbart dersom du blir gravid eller tror du kan være gravid mens du tar Opsumit.

Dersom du er en kvinne som kan bli gravid, vil legen din be deg om å ta en graviditetstest før du begynner å bruke Opsumit og regelmessig (én gang i måneden) mens du bruker Opsumit.

Amming

Det er ikke kjent om Opsumit utskilles i morsmelk. Du må ikke amme mens du bruker Opsumit. Snakk med legen din om dette.

Kjøring og bruk av maskiner

Opsumit kan forårsake bivirkninger som hodepine (listet opp i avsnitt 4), og symptomene på tilstanden din kan også svekke din evne til å kjøre.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Opsumit

Opsumit tabletter inneholder små mengder av en sukkertype som kalles laktose. Dersom du har intoleranse overfor laktose eller noen andre sukkertyper, bør du kontakte legen din før du bruker Opsumit.

Opsumit tabletter inneholder lecitin utvunnet fra soya. Dersom du er allergisk overfor soya, skal du ikke bruke dette legemidlet (se pkt. 2 "Bruk ikke Opsumit").

3. Hvordan du bruker Opsumit

Opsumit bør forskrives kun av leger med erfaring i behandling av pulmonal arteriell hypertensjon.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Anbefalt dose av Opsumit er én 10 mg tablett én gang daglig. Svelg tablett hel med et glass vann. Ikke tygg eller del tablett. Du kan ta Opsumit med eller uten mat. Det er best å ta tablett til samme tid hver dag.

Dersom du tar for mye av Opsumit

Spør legen din om råd dersom du har tatt flere tabletter enn du skulle.

Dersom du har glemt å ta Opsumit

Dersom du glemmer å ta Opsumit, skal du ta en dose så snart du kommer på det og fortsette å ta tablettene til vanlig tid. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med Opsumit

Opsumit er en behandling som du må fortsette med for å kontrollere PAH. Ikke slutt å bruke Opsumit, såfremt ikke du og legen din er blitt enige om det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Anemi (lavt antall røde blodceller) eller redusert hemoglobin
- Hodepine
- Bronkitt (betennelse i luftveiene)
- Nasofaryngitt (betennelse i nese og svelg)
- Ødem (hevelse), spesielt i ankler og føtter

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Faryngitt (betennelse i svelget)
- Influensa
- Urinveisinfeksjon (blærebetennelse)
- Hypotensjon (lavt blodtrykk)
- Neseetthet

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Overfølsomhetsreaksjoner (hevelse rundt øyne, ansikt, lepper, tunge eller svelg, kløe og/eller utslett)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Opsumit

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Opsumit etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet etter "Utl.dato"/"EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Opsumit

Virkestoffet er macitentan. Hver tablett inneholder 10 mg macitentan.

Andre innholdsstoffer i tablett er laktosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose (E460i), povidon, natriumstivelseglykolat type A, magnesiumstearat (E572), polysorbat 80 (E433), polyvinylalkohol (E1203), titandioksid (E171), talkum (E553b), soyalecitin (E322) og xantangummi (E415).

Hvordan Opsumit ser ut og innholdet i pakningen

Opsumit 10 mg tablett er hvite til off-white, bikonvekse, runde, filmdrasjerte tablett med "10" på begge sidene.

Opsumit leveres som 10 mg filmdrasjerte tablett i blisterpakninger med 15 eller 30 tablett, eller i bokser med 30 tablett.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Actelion Registration Ltd
Chiswick Tower 13th Floor
389 Chiswick High Road
London W4 4AL
Storbritannia
Tlf: +44 20 8987 3320

Tilvirker

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

Actelion Pharmaceuticals Belgium NV
Bedrijvenlaan 1
2800 Mechelen
Belgia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB ALGOL PHARMA
Tel: +370 37 40 86 81

България

Аквахим АД
Тел.: +359 2 807 50 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +44 208 987 3333

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Algol Pharma OÜ
Tel: +372 605 6014

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH
Tel: +43 1 505 4527

España

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

Frankrike

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 6761 9365

Polska

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency, EMA): <http://www.ema.europa.eu>.