

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Opsumit 10 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 10 mg macitentan.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukken tablet indeholder cirka 37 mg lactose (som monohydrat) og cirka 0,06 mg sojalecithin (E322).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet).

5,5 mm, runde, bikonvekse, hvide til råhvide, filmovertrukne tabletter, der er præget med "10" på begge sider.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Voksne

Opsumit er indiceret som monoterapi eller i kombination med andre lægemidler til langvarig behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH) hos voksne patienter i WHO-funktionsklasse II eller III (se pkt. 5.1).

Pædiatrisk population

Opsumit er indiceret som monoterapi eller i kombination med andre lægemidler til langvarig behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH) hos pædiatriske patienter under 18 år med en legemsvægt ≥ 40 kg i WHO-funktionsklasse II eller III (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør kun indledes og monitoreres af en læge med erfaring i behandling af PAH.

Dosering

Voksne og pædiatriske patienter under 18 år med en legemsvægt på mindst 40 kg

Den anbefalede dosis er 10 mg én gang dagligt. Opsumit skal tages hver dag på cirka samme tidspunkt.

Hvis patienten glemmer en dosis af Opsumit, instrueres patienten i at tage den så hurtigt som muligt og derefter tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Patienten skal have besked på ikke at tage to doser på samme tid, hvis en dosis er glemt.

De filmovertrukne tabletter i styrken 10 mg er kun anbefalet hos pædiatriske patienter, der vejer mindst 40 kg. Der findes dispergible tabletter i en lavere styrke på 2,5 mg til pædiatriske patienter, der vejer under 40 kg. Se produktresuméet for Opsumit dispergible tabletter.

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Baseret på farmakokinetiske data er det ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med mild, moderat eller svær leverinsufficiens (se pkt. 4.4 og 5.2). Der er imidlertid ingen klinisk erfaring med brug af macitentan hos PAH-patienter med moderat eller svær leverinsufficiens. Opsumit må ikke påbegyndes hos patienter med svær leverinsufficiens eller klinisk signifikant forhøjede leveraminotransferaser (over 3 gange den øvre normalgrænse ($> 3 \times \text{ULN}$); se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Baseret på farmakokinetiske data er det ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nyreinsufficiens. Der er ingen klinisk erfaring med brug af macitentan hos PAH-patienter med svær nyreinsufficiens. Det frarådes at bruge Opsumit hos patienter, der er i dialyse (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Macitentans dosering og virkning hos børn under 2 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

De filmovertrukne tabletter kan ikke deles. De skal synkes hele med vand. De kan tages sammen med eller uden føde.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof, soja eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Graviditet (se pkt. 4.6).
- Kvinder i den fertile alder, der ikke anvender sikker kontraception (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Amning (se pkt. 4.6).
- Patienter med svær leverinsufficiens (med eller uden cirrose) (se pkt. 4.2).
- Leveraminotransferaseniveauer ved baseline (aspartataminotransferaser (ASAT) og/eller alaninaminotransferaser (ALAT) $> 3 \times \text{ULN}$) (se pkt. 4.2 og 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Benefit/risk-forholdet af macitentan er ikke klarlagt hos patienter med pulmonal arteriel hypertension i WHO-funktionsklasse I.

Leverfunktion

Stigninger i leveraminotransferaser (ASAT, ALAT) er blevet forbundet med PAH og med endothelinreceptorantagonister (ERA'er). Opsumit må ikke initieres hos patienter, der har svær leverinsufficiens eller forhøjede aminotransferaseniveauer ($> 3 \times \text{ULN}$) (se pkt. 4.2 og 4.3), og anvendelse frarådes hos patienter med moderat leverinsufficiens. Der skal indhentes leverenzymprøver inden indledning af Opsumit.

Patienter bør monitoreres for tegn på leverskade, og det anbefales at kontrollere ALAT og ASAT en gang om måneden. Hvis der opstår vedvarende, uforklarlige, klinisk relevante stigninger i

aminotransferaseniveauerne, eller hvis stigninger er ledsaget af en stigning i bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ eller af kliniske symptomer på leverskade (f.eks. ikterus), skal behandlingen med Opsumit seponeres.

Det kan overvejes at genoptage behandlingen med Opsumit, når leverenzymniveauerne igen ligger inden for normalområdet hos patienter, der ikke har haft kliniske symptomer på leverskade. Det anbefales at søge rådgivning hos en hepatolog.

Hæmoglobinkoncentration

Endothelinreceptorantagonister (ERA'er), herunder macitentan, er blevet forbundet med fald i hæmoglobinkoncentrationen (se pkt. 4.8). I placebokontrollerede studier var macitentanrelaterede fald i hæmoglobinkoncentrationen ikke-progressive. De var stabiliseret efter de første 4 til 12 ugers behandling og forblev stabile under kronisk behandling. Der er rapporteret om tilfælde af anæmi, der krævede transfusion af blodceller, med macitentan og andre ERA'er. Det frarådes at påbegynde behandling med Opsumit hos patienter med svær anæmi. Det anbefales at måle hæmoglobinkoncentrationerne før indledning af behandlingen og at gentage sådanne målinger efter klinisk behov under behandlingen.

Pulmonal veno-okklusiv sygdom

Der er rapporteret om tilfælde af lungeødemer i forbindelse med brug af vasodilatatorer (hovedsageligt prostacykliner) hos patienter med pulmonal veno-okklusiv sygdom. Som følge heraf skal der tages højde for muligheden for pulmonal veno-okklusiv sygdom, hvis der opstår tegn på lungeødemer, når macitentan administreres til patienter med PAH.

Brug hos kvinder i den fertile alder

Behandling med Opsumit bør først indledes hos kvinder i den fertile alder, når graviditet er blevet udelukket, når der er givet tilstrækkelig rådgivning om kontraception, og kvinden anvender sikker kontraception (se pkt. 4.3 og 4.6). Kvinder skal undgå graviditet i en måned efter seponering af Opsumit. Det anbefales at foretage månedlige graviditetstest under behandlingen med Opsumit med henblik på tidlig konstatering af graviditet.

Samtidig brug af stærke CYP3A4-induktorer

Stærke CYP3A4-induktorer kan nedsætte effekten af macitentan. Kombination af macitentan og stærke CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, hypericum perforatum, carbamazepin og phenytoin) bør undgås (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af stærke CYP3A4-hæmmere

Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af macitentan og stærke CYP3A4-hæmmere (f.eks. itraconazol, ketoconazol, voriconazol, clarithromycin, telithromycin, nefazodon, ritonavir og saquinavir) (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af moderate dobbelte eller kombinerede CYP3A4- og CYP2C9-hæmmere

Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af macitentan og moderate dobbelte CYP3A4- og CYP2C9-hæmmere (f.eks. fluconazol og amiodaron) (se pkt. 4.5).

Der skal også udvises forsigtighed ved samtidig administration af macitentan og både en moderat CYP3A4-hæmmer (f.eks. ciprofloxacin, ciclosporin, diltiazem, erythromycin, verapamil) og en moderat CYP2C9-hæmmer (f.eks. miconazol, piperin) (se pkt. 4.5).

Nedsat nyrefunktion

Patienter med nyreinsufficiens kan have større risiko for at opleve hypotension og anæmi under behandlingen med macitentan. Det bør derfor overvejes at monitorere blodtryk og hæmoglobin. Der er ingen klinisk erfaring med brug af macitentan hos PAH-patienter med svær nyreinsufficiens. Det anbefales at udvise forsigtighed i denne population. Der er ingen erfaring med brug af Opsumit hos patienter, der er i dialyse. Det frarådes derfor at anvende Opsumit i denne population (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Opsumit indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvet galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Opsumit indeholder sojalecithin. Hvis en patient er overfølsom over for soja, må Opsumit ikke anvendes (se pkt. 4.3).

Andre hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

In vitro-studier

Cytochrom P450 CYP3A4 er det vigtigste enzym, der er involveret i metabolismen af macitentan og i dannelsen af dets aktive metabolit apocitentan, med mindre bidrag fra CYP2C8-, CYP2C9- og CYP2C19-enzymene (se pkt. 5.2). Macitentan og dets aktive metabolit har ingen klinisk relevante hæmmende eller inducerende effekter på cytochrom P450-enzymene.

Macitentan og dets aktive metabolit er ikke hæmmere af hepatiske eller renale optagstransportører i klinisk relevante koncentrationer, herunder de organiske aniontransporterende polypeptider (OATP1B1 og OATP1B3). Macitentan og dets aktive metabolit er ikke relevante substrater af OATP1B1 og OATP1B3 men overføres til leveren via passiv diffusion.

Macitentan og dets aktive metabolit i klinisk relevante koncentrationer hæmmer ikke hepatiske eller renale effluxpumper, herunder det multilægemiddelresistente protein (P-gp, MDR-1) og multilægemiddel- og toksinekskursionstransportørerne (MATE1 og MATE2-K). Macitentan er ikke et substrat for P-gp/MDR-1.

Macitentan og dets aktive metabolit i klinisk relevante koncentrationer interagerer ikke med de proteiner, der er involveret i den hepatiske galdesalttransport, dvs. Galdesalteksportpumpen (BSEP) og det natriumafhængige taurocholat-co-transporterende polypeptid (NTCP).

In vivo-studier

Stærke CYP3A4-induktorer

Samtidig behandling med rifampicin (potent CYP3A4-induktor) 600 mg dagligt reducerede steady-state-eksponeringen for macitentan med 79 % men påvirkede ikke eksponeringen for den aktive metabolit. Der skal tages højde for nedsat effekt af macitentan ved samtidig brug af en stærk CYP3A4-induktor, såsom rifampicin. Kombination af macitentan og stærke CYP3A4-induktorer bør undgås (se pkt. 4.4).

Ketoconazol

Ved brug af 400 mg ketoconazol, der er en stærk CYP3A4-hæmmer, én gang dagligt steg eksponeringen for macitentan ca. to gange. Den forventede stigning var cirka tre gange højere ved

administration af ketoconazol 200 mg to gange dagligt ved brug af en fysiologisk baseret farmakokinetisk (PBPK) model. Der skal tages højde for usikkerheden ved sådanne modeller. Eksponeringen for macitentan's aktive metabolit faldt med 26 %: Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af macitentan og stærke CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.4).

Fluconazol

Ved brug af 400 mg fluconazol, der er en moderat dobbelt CYP3A4- og CYP2C9-hæmmer, dagligt kan eksponeringen for macitentan stige ca. 3,8 gange baseret på PBPK modellering. Der var dog ingen klinisk relevant ændring i eksponering for macitentan's aktive metabolit. Der skal tages højde for usikkerheden ved sådanne modeller. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af macitentan og moderate dobbelte CYP3A4- og CYP2C9-hæmmere (f.eks. fluconazol og amiodaron) (se pkt. 4.4).

Der skal også udvises forsigtighed ved samtidig administration af macitentan og både en moderat CYP3A4-hæmmer (f.eks. ciprofloxacin, ciclosporin, diltiazem, erythromycin, verapamil) og en moderat CYP2C9-hæmmer (f.eks. miconazol, piperin) (se pkt. 4.4).

Warfarin

Gentagne doser af 10 mg macitentan én gang dagligt havde ingen effekt på eksponeringen for S-warfarin (CYP2C9-substrat) eller R-warfarin (CYP3A4-substrat) efter en enkelt dosis af 25 mg warfarin. Den farmakodynamiske effekt af warfarin på INR (international normaliseret ratio) blev ikke påvirket af macitentan. Farmakokinetikken af macitentan og dets aktive metabolit blev ikke påvirket af warfarin.

Sildenafil

Ved steady-state var eksponeringen for sildenafil 20 mg tre gange dagligt øget med 15 % ved samtidig administration af macitentan 10 mg én gang dagligt. Sildenafil, der er et CYP3A4-substrat, påvirkede ikke farmakokinetikken af macitentan, men der blev set en reduktion på 15 % i eksponeringen for den aktive metabolit af macitentan. Disse ændringer anses ikke for at være af klinisk relevans. I et placebokontrolleret forsøg med patienter med PAH blev der påvist effekt og sikkerhed af macitentan i kombination med sildenafil.

Ciclosporin A

Samtidig behandling med ciclosporin A (kombineret CYP3A4- og OATP-hæmmer) 100 mg to gange dagligt ændrede ikke steady-state-eksponeringen for macitentan og dets aktive metabolit i klinisk relevant omfang.

Hormonelle antikonceptiva

Macitentan 10 mg én gang dagligt påvirkede ikke farmakokinetikken af et oralt antikonceptivum (norethisteron 1 mg og ethinylestradiol 35 µg).

Lægemidler, der er substrat for brystcancerresistent protein (BCRP)

Macitentan 10 mg én gang dagligt påvirkede ikke farmakokinetikken af lægemidler, der er substrat for BCRP (riociguat 1 mg; rosuvastatin 10 mg).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Brug hos kvinder i den fertile alder/Kontraception hos mænd og kvinder

Behandling med Opsumit må først indledes hos kvinder i den fertile alder, når graviditet er blevet udelukket, når der er givet tilstrækkelig rådgivning om kontraception, og når kvinden anvender sikker kontraception (se pkt. 4.3 og 4.4). Kvinder skal undgå graviditet i en måned efter seponering af

Opsumit. Det anbefales at foretage månedlige graviditetstest under behandlingen med Opsumit, så eventuel graviditet kan konstateres så hurtigt som muligt.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af macitentan til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er stadig ukendt. Opsumit er kontraindiceret under graviditeten og hos fertile kvinder, der ikke anvender sikker kontraception (se pkt. 4.3).

Amning

Det er ukendt, om macitentan udskilles i human mælk. Hos rotter udskilles macitentan og dets metabolitter i mælken under diegivning (se pkt. 5.3). Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko hos ammede børn. Opsumit er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

Mandlig fertilitet

Der er set udvikling af testikulær tubulær atrofi hos handyr efter behandling med macitentan (se pkt. 5.3). Der er set fald i antallet af sædceller hos patienter, der tager ERA'er. Macitentan kan, ligesom andre ERA'er, have en negativ indvirkning på spermatogenesis hos mænd.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Macitentan påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er ikke udført studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan imidlertid forekomme bivirkninger (f.eks. hovedpine og hypotension), som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen.

De hyppigst indberettede bivirkninger i SERAPHIN-studiet var nasofaryngitis (14 %), hovedpine (13,6 %) og anæmi (13,2 %, se pkt. 4.4).

Bivirkningsliste i tabelform

Sikkerheden af macitentan er blevet vurderet i et langvarigt placebokontrolleret forsøg med 742 voksne og unge patienter med symptomatisk PAH (SERAPHIN-studiet). Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 103,9 uger i den gruppe, der fik macitentan 10 mg, og 85,3 uger i placebogruppen. Bivirkninger forbundet med macitentan i dette kliniske studie er angivet i tabellen nedenfor. Bivirkninger, der er indberettet efter markedsføringen, er også medtaget.

Hyppighederne er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældn ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældn ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Nasofaryngitis
	Meget almindelig	Bronchitis
	Almindelig	Faryngitis
	Almindelig	Influenza
	Almindelig	Urinvejsinfektion
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Anæmi, fald i hæmoglobin ⁵

	Almindelig	Leukopeni ⁶
	Almindelig	Trombocytopeni ⁷
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhedsreaktioner (f.eks. angioødem, pruritus, udslæt) ¹
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypotension ² , blussen
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Nasal obstruktion ¹
Lever og galdeveje	Almindelig	Øgede aminotransferaser ⁴
Det reproduktive system og mammae	Almindelig	Øget uterin blødning ⁸
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Ødem, væskeretention ³

¹ Data udledt fra samlede placebokontrollerede studier.

⁸ Omfatter de foretrukne termer kraftig menstruationsblødning, abnorm uterin blødning, intermenstruel blødning, uterin/vaginal blødning, polymenoré og uregelmæssig menstruation. Hyppigheden er baseret på eksponeringen hos kvinder.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

² Hypotension er blevet forbundet med brug af ERA'er, herunder macitentan. I SERAPHIN, et langvarigt dobbeltblindet studie hos patienter med PAH, blev der rapporteret om hypotension hos 7,0 % og 4,4 % af de patienter, der fik hhv. macitentan 10 mg og placebo. Det svarede til 3,5 hændelser / 100 patientår med macitentan 10 mg vs. 2,7 hændelser / 100 patientår med placebo.

³ Ødem/væskeretention er blevet forbundet med brug af ERA'er, herunder macitentan. I SERAPHIN, et langvarigt dobbeltblindet studie hos patienter med PAH, var forekomsten af ødemrelaterede bivirkninger i den gruppe, der fik macitentan 10 mg, og i placebogruppen henholdsvis 21,9 % og 20,5 %. I et dobbeltblindet studie hos voksne patienter med idiopatisk lungefibrose var forekomsten af bivirkninger i form af perifere ødemer i macitentangruppen og placebogruppen henholdsvis 11,8 % og 6,8 %. I to dobbeltblindede kliniske studier hos voksne patienter med fingersår i forbindelse med systemisk sklerose var forekomsten af bivirkninger i form af perifere ødemer fra 13,4 % til 16,1 % i de grupper, der fik macitentan 10 mg, og fra 6,2 % til 4,5 % i placebogrupeperne.

Abnorme laboratorieværdier

⁴ Leveraminotransferaser

Forekomsten af øgede aminotransferaser (ALAT/ASAT) > 3 x ULN var 3,4 % med macitentan 10 mg og 4,5 % med placebo i SERAPHIN, et dobbeltblindet studie med PAH-patienter. Øgninger > 5 x ULN optrådte hos 2,5 % af de patienter, der fik macitentan 10 mg, og hos 2 % af de patienter, der fik placebo.

⁵ Hæmoglobin

I SERAPHIN, et dobbeltblindet studie hos patienter med PAH, var macitentan 10 mg forbundet med et gennemsnitligt fald i hæmoglobin på 0,62 mmol/l (1 g/dl) i forhold til placebo. Der blev rapporteret om et fald i hæmoglobinkoncentration i forhold til udgangsvurderingen til under 6,2 mmol/l (10 g/dl) hos 8,7 % af de patienter, der blev behandlet med macitentan 10 mg, og hos 3,4 % af de patienter, der blev behandlet med placebo.

⁶ Hvide blodlegemer

I SERAPHIN, et dobbeltblindet studie hos patienter med PAH, var macitentan 10 mg forbundet med et fald i det gennemsnitlige leukocyttal i forhold til udgangsvurderingen på $0,7 \times 10^9/l$, hvorimod der ikke var nogen ændringer hos de patienter, der blev behandlet med placebo.

⁷ Trombocytter

I SERAPHIN, et dobbeltblindet studie hos patienter med PAH, var macitentan 10 mg forbundet med et fald i det gennemsnitlige trombocytaltal på $17 \times 10^9/l$ vs. et gennemsnitligt fald på $11 \times 10^9/l$ hos de patienter, der blev behandlet med placebo.

Langtidssikkerhed

Ud af 742 patienter, som deltog i det pivotale, dobbeltblindede SERAPHIN-studie, indgik 550 patienter i et langvarigt åbent (OL – open label) forlængelsesstudie. OL-kohorten omfattede 182 patienter, som fortsatte med macitentan 10 mg, og 368 patienter, som fik placebo eller macitentan 3 mg og krydsede over til macitentan 10 mg.

Langtidsopfølgningen på disse 550 patienter over en gennemsnitlig eksponering på 3,3 år og en maksimal eksponering på 10,9 år viste en sikkerhedsprofil, som svarede til den, der er beskrevet herover for SERAPHIN-studiets dobbeltblindede fase.

Pædiatrisk population (i alderen ≥ 2 år til under 18 år)

Sikkerheden af macitentan blev vurderet i TOMORROW, et fase III-studie hos pædiatriske patienter med PAH. I alt 72 patienter i alderen ≥ 2 år til under 18 år blev randomiseret og fik Opsumit. Gennemsnitsalderen ved inklusion var 10,5 år (interval 2,1 år-17,9 år). Medianvarigheden af behandling i det randomiserede studie var 168,4 uger (interval 12,9 uger-312,4 uger) i Opsumit-armen.

Overordnet set var sikkerhedsprofilen i denne pædiatriske population overensstemmende med den sikkerhedsprofil, der er set i den voksne population. Udover bivirkningerne i tabellen ovenfor blev der rapporteret følgende pædiatriske bivirkninger: øvre luftvejsinfektion (31,9 %), rhinitis (8,3 %) og gastroenteritis (11,1 %).

Pædiatrisk population (i alderen ≥ 1 måned til under 2 år)

Yderligere 11 patienter i alderen ≥ 1 måned til under 2 år blev inkluderet og fik Opsumit uden randomisering: 9 patienter fra *open label*-armen i TOMORROW-studiet og 2 japanske patienter fra PAH3001-studiet. Ved inklusionen var aldersintervallet hos patienterne fra TOMORROW-studiet 1,2 år til 1,9 år, og medianvarigheden af behandling var 37,1 uge (interval 7,0-72,9 uger). Ved inklusionen var alderen på de 2 patienter fra PAH3001 21 måneder og 22 måneder.

Overordnet set var sikkerhedsprofilen i denne pædiatriske population overensstemmende med den sikkerhedsprofil, der er set i den voksne population og i den pædiatriske population i alderen ≥ 2 år til under 18 år. Der er imidlertid meget begrænsede kliniske sikkerhedsdata til rådighed til klarlægning af en robust sikkerhedskonklusion i den pædiatriske population under 2 år.

Sikkerheden af macitentan hos børn under 2 år er ikke klarlagt (se pkt. 4.2).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Macitentan er blevet administreret som en enkelt dosis på op til 600 mg hos raske voksne personer. Der blev set bivirkninger i form af hovedpine, kvalme og opkastning. I tilfælde af overdosering skal der gives almen understøttende behandling efter behov. Da macitentan har en høj proteinbindingsgrad er dialyse sandsynligvis uden virkning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antihypertensiva, antihypertensiva til pulmonal arteriel hypertension. ATC-kode: C02KX04.

Virkningsmekanisme

Endothelin (ET)-1 og dets receptorer (ET_A og ET_B) medierer en række virkninger, såsom vasokonstriktion, fibrose, proliferation, hypertrofi og inflammation. Ved sygdomstilstande såsom PAH er det lokale ET-system opreguleret og involveret i vaskulær hypertrofi og organbeskadigelse.

Macitentan er en oralt aktiv, potent endothelinreceptorantagonist med virkning på både ET_A- og ET_B-receptorer og cirka 100 gange mere selektiv over for ET_A end over for ET_B *in vitro*. Macitentan udviser høj affinitet til og vedvarende okkupation af ET-receptorerne i cellerne i den glatte muskulatur i lungearterierne hos mennesker. Dette forhindrer endothelinmedieret aktivering af sekundære beskedsystemer, der resulterer i vasokonstriktion og proliferation af glatte muskelceller.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkning hos patienter med pulmonal arteriel hypertension

Et dobbeltblindet, placebokontrolleret, hændelsesstyret, udfaldsstudie i fase III udført på flere centre ('multicenter') og med parallelgrupper (AC-055-302/SERAPHIN) inkluderede i alt 742 patienter med symptomatisk PAH, der blev randomiseret til tre behandlingsgrupper (placebo [N = 250], 3 mg [N = 250] eller 10 mg [N = 242] macitentan én gang dagligt), med henblik på at vurdere den langsigtede virkning på morbiditet og mortalitet.

Størstedelen af de inkluderede patienter (64 %) var ved udgangspunktet ('baseline') i behandling med en stabil dosis af en specifik PAH-behandling, enten orale phosphodiesterasehæmmere (61 %) og/eller inhalerede/orale prostanoider (6 %).

Det primære endepunkt var tid til første forekomst af en morbiditets- eller mortalitetshændelse indtil afslutningen af dobbeltblindet behandling. Dette var defineret som død eller atrieseptostomi eller lungetransplantation eller indledning af intravenøse (i.v.) eller subkutane (s.c.) prostanoider eller anden forværring af PAH. Anden forværring af PAH var defineret som forekomst af alle tre af følgende komponenter: et vedvarende fald i 6-minutters gangdistance (6MWD) på mindst 15 % i forhold til udgangsværdien, forværring af PAH-symptomer (forværring af WHO-funktionsklasse eller højresidigt hjertesvigt) og behov for ny behandling mod PAH. Alle hændelser blev bekræftet af en uafhængig bedømmelseskommité, der var blindet over for behandlingstildelingen.

Alle patienter blev fulgt med henblik på vital status indtil studiets afslutning. Studiet blev afsluttet, da det prædefinerede antal af primære endepunkter var nået. I den periode, der lå imellem behandlingens afslutning og studiets afslutning, kunne patienterne få åben macitentan 10 mg eller anden PAH-behandling. Den samlede, gennemsnitlige varighed af blindet behandling var 115 uger (op til højst 188 uger med macitentanbehandling).

Den gennemsnitlige alder af samtlige patienter var 46 år (aldersområde: 12-85 år, herunder 20 patienter under 18 år, 706 patienter i alderen 18-74 år og 16 patienter på 75 år eller derover), og størstedelen af forsøgspatienterne var kaukasere (55 %) og kvinder (77 %). Cirka hhv. 52 %, 46 % og 2 % af patienterne var i WHO-funktionsgruppe II, III og IV

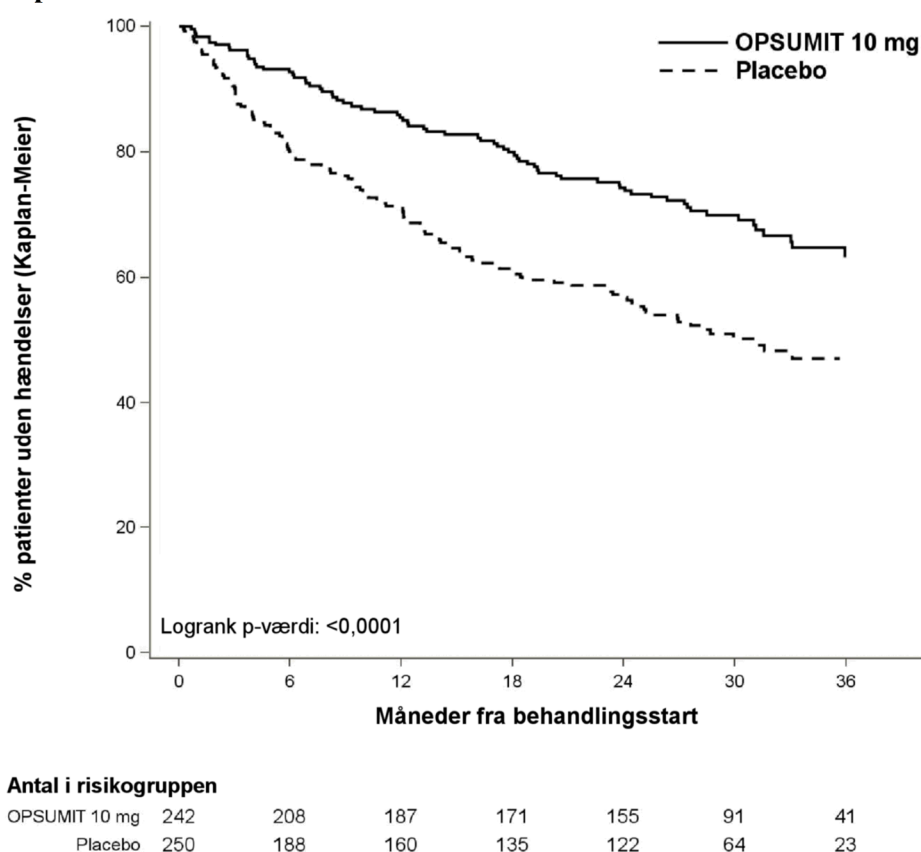
Idiopatisk eller arvelig PAH var den mest almindelige ætiologi i studiepopulationen (57 %) efterfulgt af PAH på grund af bindevævssygdom (31 %), PAH forbundet med korregeret simpel kongenit hjertesygdom (8 %) og PAH forbundet med andre ætiologier (lægemidler og toksiner [3 %] og hiv [1 %]).

Udfaldsrelaterede endepunkter

Behandling med macitentan 10 mg resulterede i en risikoreduktion på 45 % (risikoforhold [HR] 0,55; 97,5 % CI: 0,39 til 0,76; logrank $p < 0,0001$) i det sammensatte endepunkt bestående af morbiditet-mortalitet indtil behandlingens afslutning sammenlignet med placebo [Figur 1 og Tabel 1]. Behandlingens effekt indsatte tidligt og blev opretholdt.

Effekten af macitentan 10 mg på det primære endepunkt var konsekvent på tværs af undergrupper af alder, køn, etnisk oprindelse, geografisk region, ætiologi og WHO-funktionsklasse (I/II og III/IV), både som monoterapi og i kombination med anden PAH-behandling.

Figur 1 Kaplan-Meier-estimer af første morbiditets-mortalitetshændelse i SERAPHIN



Tabel 1: Opsummering af udfaldsrelaterede hændelser

Endepunkter og statistik	Patienter med hændelser		Behandlingssammenligning: macitentan 10 mg vs. placebo			
	Placebo (N = 250)	Macitentan 10 mg (N = 242)	Absolut risiko-reduktion	Relativ risiko-reduktion (97,5 % CI)	HR ^a (97,5 % CI)	Logrank-p-værdi
Morbiditets-mortalitets-hændelse^b	53 %	37 %	16 %	45 % (24 %; 61 %)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Dødsfald^c n (%)	19 (7,6 %)	14 (5,8 %)	2 %	36 % (-42 %; 71 %)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Forværring af PAH n (%)	93 (37,2 %)	59 (24,4 %)	13 %	49 % (27 %; 65 %)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
Indledning af i.v./s.c. prostanoid n (%)	6 (2,4 %)	1 (0,4 %)	2 %			

^a = baseret på Cox' proportionelle risikomodel

^b = % af patienter med en hændelse efter 36 måneder = $100 \times (1 - \text{KM-estimat})$

^c = dødsfald af enhver årsag indtil behandlingens afslutning uanset tidligere forværring

Antallet af dødsfald af enhver årsag frem til forsøgets afslutning var 35 med macitentan 10 mg vs. 44 med placebo (risikoforhold 0,77; 97,5 % CI: 0,46 til 1,28).

Risikoen for PAH-relateret dødsfald eller hospitalisering på grund af PAH frem til behandlingens afslutning var nedsat med 50 % (risikoforhold 0,50; 97,5 % CI: 0,34 til 0,75; logrank $p < 0,0001$) hos de patienter, der fik macitentan 10 mg (50 hændelser), sammenlignet med placebo (84 hændelser). Efter 36 måneder havde 44,6 % af patienterne på placebo og 29,4 % af patienterne på macitentan 10 mg (absolut risikoreduktion = 15,2 %) været indlagt for PAH eller var døde af PAH-relateret årsag.

Symptomatiske endepunkter

Motionskapaciteten blev vurderet som et sekundært endepunkt. Behandling med macitentan 10 mg i 6 måneder resulterede i en placebokorrigeret gennemsnitlig stigning i 6MWD på 22 meter (97,5 % CI: 3 til 41; $p = 0,0078$). Evaluering af 6MWD i henhold til funktionsklasse resulterede i en placebokorrigeret gennemsnitlig stigning fra udgangsvurderingen til måned 6 på 37 meter hos patienter i funktionsklasse III/IV (97,5 % CI: 5 til 69) og på 12 meter hos patienter i funktionsklasse I/II (97,5 % CI: -8 til 33). Den øgning i 6MWD, der blev opnået med macitentan, blev fastholdt igennem hele studiets varighed.

Behandling med macitentan 10 mg i seks måneder medførte 74 % større chance for forbedring i WHO-funktionsklasse i forhold til placebo (risikoforhold 1,74; 97,5 % CI: 1,10 til 2,74; $p = 0,0063$).

Macitentan 10 mg forbedrede livskvaliteten, der blev vurderet på SF-36-spørgeskemaet.

Hæmodynamiske endepunkter

Der blev foretaget en vurdering af hæmodynamiske parametre i en undergruppe af patienter (placebo [N = 67], macitentan 10 mg [N = 57]) efter 6 måneders behandling. De patienter, der blev behandlet med macitentan 10 mg, opnåede en gennemsnitlig reduktion på 36,5 % (97,5 % CI: 21,7 til 49,2 %) i den pulmonale vaskulære modstand og en stigning på 0,58 l/minut/m² (97,5 % CI: 0,28 til 0,93 l/minut/m²) i hjerteindeks sammenlignet med placebo.

Langtidsdata for PAH

Under langtidsopfølgningen af 242 patienter, som blev behandlet med macitentan 10 mg i den dobbeltblindede (DB) fase af SERAPHIN-studiet, af hvilke 182 fortsatte med macitentan i det åbne forlængelsesstudie (SERAPHIN OL) (DB/OL-kohorte), var Kaplan-Meier-estimaterne for overlevelse efter 1, 2, 5, 7 og 9 år henholdsvis 95 %, 89 %, 73 %, 63 % og 53 %. Den mediane opfølgningstid var 5,9 år.

Pædiatrisk population

Virkningen i den pædiatriske population er primært baseret på en ekstrapolationsøvelse baseret på matching af eksponeringen i forhold til det effektive dosisinterval hos voksne, eftersom sygdommen er ensartet hos børn og voksne, og på understøttende virknings- og sikkerhedsdata fra fase III-studiet TOMORROW, der er beskrevet nedenfor.

Der er blevet udført et åbent, randomiseret fase III-multicenterstudie med en åben, enkeltarmet forlængelsesperiode (TOMORROW) for at vurdere macitentans farmakokinetik, virkning og sikkerhed hos pædiatriske patienter med symptomatisk PAH.

Det primære endepunkt var karakterisering af farmakokinetikken (se pkt. 5.2).

Det vigtigste sammensatte endepunkt var tid til første Clinical Events Committee (CEC)-bekræftede sygdomsprogression med indtræden mellem randomiseringen og besøget ved afslutningen af hovedperioden, defineret som død (enhver årsag) eller atriaseptostomi eller Potts anastomose eller opskrivning på lungetransplantationsliste eller hospitalsindlæggelse på grund af PAH-forværring eller klinisk forværring af PAH. Klinisk forværring af PAH var defineret som: behov for eller opstart af ny PAH-specifik behandling eller i.v. diuretika eller kontinuerlig ilt OG mindst 1 af følgende: forværring af WHO-funktionsklasse eller ny forekomst eller forværring af synkope eller ny forekomst eller forværring af mindst 2 PAH-symptomer eller ny forekomst eller forværring af tegn på højresidigt hjertesvigt, der ikke responderer på orale diuretika.

Andre sekundære endepunkter omfattede tid til første CEC-bekræftede hospitalsindlæggelse for PAH, tid til CEC-bekræftet død på grund af PAH, begge mellem randomiseringen og afslutningen af hovedperioden, tid til død af enhver årsag mellem randomiseringen og afslutningen af hovedperioden, ændring i WHO-funktionsklasse og data om N-terminal pro b-type natriuretisk peptid (NT-proBNP).

Pædiatrisk population (i alderen ≥ 2 år til under 18 år)

I alt 148 patienter i alderen ≥ 2 år til < 18 år blev randomiseret 1:1 til at få enten macitentan eller standardbehandling. Standardbehandling omfattede uspecifik PAH-behandling og/eller op til 2 PAH-specifikke lægemidler (herunder en anden ERA) og udelukkede macitentan og i.v./s.c. prostanoider. Gennemsnitsalderen var 9,8 år (interval 2,1 år-17,9 år), med 35 (23,6 %) i alderen ≥ 2 til < 6 år, 61 (41,2 %) i alderen ≥ 6 til < 12 år og 52 (35,1 %) i alderen ≥ 12 til < 18 år. Størstedelen af patienterne var hvide (51,4 %) og kvinder (59,5 %). Patienterne var enten i WHO-funktionsklasse I (25,0 %), WHO-funktionsklasse II (56,1 %) eller WHO-funktionsklasse III (18,9 %).

Idiopatisk PAH var den mest almindelige ætiologi i studiepopulationen (48,0 %), efterfulgt af PAH forbundet med postoperativ kongenit hjertesygdom (28,4 %), PAH med samtidig kongenit hjertesygdom (17,6 %), arvelig PAH (4,1 %) og PAH forbundet med bindevævssygdom (2,0 %). Samtidig kongenit hjertesygdom omfattede typisk kun små samtidige defekter, såsom præ-trikuspidale, post-trikuspidale shunts, atriaseptumdefekt, ventrikelseptumdefekt, åbentstående ductus arteriosus, og ingen af dem blev vurderet at være tilgrundliggende for graden af PAH.

Den gennemsnitlige behandlingsvarighed i det randomiserede studie var 183,4 uger i macitentan-armen og 130,6 uger i standardbehandlingsarmen.

Hvad angik det vigtigste sekundære endepunkt, CEC-bekræftet sygdomsprogression, blev der set færre hændelser i macitentan-armen (21 hændelser/73 patienter, 29 %) end i standardbehandlingsarmen (24 hændelser/75 patienter, 32 %); absolut risikoreduktion på 3 %. Risikoforholdet var 0,828 (95 % CI 0,460; 1,492; 2-sidet stratificeret p-værdi = 0,567). Den numeriske tendens i retning af en fordel var primært drevet af den kliniske forværring af PAH.

Andre sekundære virkningsanalyser

Der blev set det samme antal hændelser, hvad angik første bekræftede hospitalsindlæggelse for PAH, i begge grupper (macitentan 11 vs. standardbehandling 11; justeret HR = 0,912; 95 % CI = [0,393; 2,118]). Hvad angik tid til CEC-bekræftet død på grund af PAH og død af enhver årsag, blev der set i alt 7 dødsfald (hvoraf 6 skyldtes PAH i henhold til CEC) i macitentan-armen, sammenlignet med 6 dødsfald (hvoraf 4 skyldtes PAH i henhold til CEC) i standardbehandlingsarmen.

Der blev rapporteret om en numerisk højere andel af patienter i WHO-funktionsklasse I eller II i macitentan-armen end i standardbehandlingsarmen ved uge 12 (88,7 % i macitentan-armen vs. 81,7 % i standardbehandlingsarmen) og ved uge 24 (90,0 % i macitentan-armen vs. 82,5 % i standardbehandlingsarmen).

Der blev set en tendens til en reduktion af procenten af baseline-NT-proBNP (pmol/l) ved uge 12 med macitentanbehandling sammenlignet med standardbehandlingsarmen (geometrisk gennemsnitsratio: 0,72; 95 % CI: 0,49 til 1,05), men resultaterne var ikke statistisk signifikante (2-sidet p-værdi på 0,086). Den ikke-signifikante tendens var mindre udtalt ved uge 24 (geometrisk gennemsnitsratio: 0,97; 95 % CI: 0,66 til 1,43; 2-sidet p-værdi på 0,884).

Virkningsresultaterne fra patienter i alderen ≥ 2 år til under 18 år var overensstemmende med virkningsresultaterne hos voksne patienter.

Pædiatrisk population (i alderen ≥ 1 måned til under 2 år)

Yderligere 11 patienter i alderen ≥ 1 måned til under 2 år blev inkluderet og fik macitentan uden randomisering, 9 patienter fra *open label*-armen i TOMORROW-studiet og 2 japanske patienter fra PAH3001-studiet. PAH3001 var et åbent, enkeltarmet fase III-multicenterstudie hos japanske pædiatriske deltagere (i alderen mellem ≥ 3 måneder og < 15 år) med PAH, der blev udført for at vurdere macitentans farmakokinetik og virkning.

Ved baseline var 6 patienter fra TOMORROW-studiet i PDE5i-behandling. Ved inklusionen var patienternes aldersinterval 1,2 år-1,9 år. Patienterne var enten i WHO-funktionsklasse II (4) eller WHO-funktionsklasse I (5). PAH forbundet med kongenit hjertesygdom var den mest almindelige ætiologi (5 patienter), efterfulgt af idiopatisk PAH (4 patienter). Den initialt administrerede daglige dosis var 2,5 mg macitentan, indtil patienterne nåede 2-årsalderen. Efter en median opfølgning på 37,3 uger havde ingen af patienterne oplevet CEC-bekræftet sygdomsprogression, CEC-bekræftet hospitalsindlæggelse for PAH, CEC-bekræftet død på grund af PAH eller død af enhver årsag. NT-proBN var reduceret med 42,9 % (n = 6) ved uge 12, 53,2 % (n = 5) ved uge 24 og 26,1 % (n = 6) ved uge 36.

Ved baseline var 1 japansk patient fra PAH3001-studiet i PDE5i-behandling. Begge japanske patienter var drenge, og deres alder ved inklusionen var 21 måneder og 22 måneder. Begge patienter var i Panama-funktionsklasse I og II, og den førende ætiologi var postoperativ PAH. Ved uge 24 blev der set en reduktion i baseline-NT-proBNP-niveauet på -3,894 pmol/l og -16,402 pmol/l.

Matching af eksponeringen i forhold til voksne patienter blev ikke klarlagt i denne aldersgruppe (se pkt. 4.2 og 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken af macitentan og dets aktive metabolit er primært blevet dokumenteret hos raske voksne forsøgsparticipanter. Eksponeringen for macitentan hos patienter med PAH var cirka 1,2 gange højere end hos raske forsøgsparticipanter. Eksponeringen for den aktive metabolit, der er cirka 5 gange mindre potent end macitentan, var cirka 1,3 gange højere hos patienter end hos raske forsøgsparticipanter. Sygdommens sværhedsgrad påvirkede ikke farmakokinetikken af macitentan hos PAH-patienter.

Efter gentagen administration er farmakokinetikken af macitentan dosisproportionel til og med 30 mg.

Absorption

De maksimale plasmakoncentrationer af macitentan opnås cirka 8-9 timer efter administration for filmovertrukne tabletter og dispergible tabletter. Derefter falder plasmakoncentrationerne af macitentan og dets aktive metabolit langsomt med en terminal halveringstid på hhv. cirka 16 timer og 48 timer.

Hos raske forsøgsparticipanter påvirker føde ikke eksponeringen for macitentan og dets aktive metabolit. Macitentan kan derfor tages sammen med eller uden føde.

Fordeling

Macitentan og dets aktive metabolit aprocitentan bindes i høj grad til plasmaproteiner (99 %), primært til albumin og i mindre omfang til alfa1-surt glykoprotein. Macitentan og dets aktive metabolit aprocitentan fordeles godt til vævene, hvilket viser sig ved et tilsyneladende fordelingsvolumen (F_{ss}/F) af macitentan og aprocitentan på hhv. cirka 50 l og 40 l.

Biotransformation

Macitentan har fire primære metaboliseringsveje. Oxidativ depropylering af sulfamidet frembringer en farmakologisk aktiv metabolit aprocitentan. Denne reaktion er afhængig af cytochrom P450-systemet, hovedsageligt CYP3A4 (ca. 99 %) med mindre bidrag fra CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19. Den aktive metabolit cirkulerer i humant plasma og kan medvirke til den farmakologiske virkning. Øvrige metaboliseringsveje frembringer produkter uden farmakologisk aktivitet. For disse veje spiller CYP2C9 en dominerende rolle med mindre bidrag fra CYP2C8, CYP2C19 og CYP3A4.

Elimination

Macitentan udskilles først efter omfattende metabolisering. Den primære udskillelsesvej er via urinen, hvor ca. 50 % af dosis genfindes.

Sammenligning af filmovertrukne tabletter og dispergible tabletter

Der er påvist bioækvivalens for macitentan 10 mg mellem den filmovertrukne tablet og 4 x 2,5 mg dispergible tabletter i et studie med 28 raske forsøgsparticipanter.

Særlige populationer

Alder, køn og etnisk oprindelse har ingen klinisk relevant indvirkning på farmakokinetikken af macitentan og dets aktive metabolit.

Nyreinsufficiens

Eksponeringen for macitentan og dets aktive metabolit var hhv. 1,3 og 1,6 gange højere hos voksne patienter med svær nyreinsufficiens. Denne stigning anses ikke for at være klinisk relevant (se pkt. 4.2 og 4.4).

Leverinsufficiens

Hos voksne patienter med mild, moderat eller svær leverinsufficiens var eksponeringen for macitentan nedsat med hhv. 21 %, 34 % og 6 %, og eksponeringen for den aktive metabolit var nedsat med hhv. 20 %, 25 % og 25 %. Dette fald anses ikke for at være klinisk relevant (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pædiatrisk population (i alderen ≥ 1 måned til under 18 år)

Farmakokinetikken af macitentan og dets aktive metabolit, aprocitentan, er blevet karakteriseret hos 47 pædiatriske patienter i alderen ≥ 2 år og hos 11 patienter i alderen ≥ 1 måned til under 2 år. Vægtbaserede dosisregimer for macitentan resulterede i observerede/simulerede eksponeringer hos pædiatriske patienter i alderen 2 år til under 18 år, som var sammenlignelige med de observerede eksponeringer hos voksne PAH-patienter og raske forsøgspatienter, som fik 10 mg én gang dagligt. I aldersgruppen ≥ 1 måned til under 2 år blev der ikke opnået macitentaneksponeringer, der var sammenlignelige med macitentaneksponeringen hos voksne PAH-patienter, der fik 10 mg én gang dagligt (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Hos hunde sænkede macitentan blodtrykket ved eksponeringer, der svarede til den terapeutiske eksponering hos mennesker. Der blev set intimafortykkelse af koronararterierne ved eksponeringer, der var 17 gange højere end eksponeringen hos mennesker, efter 4 til 39 ugers behandling. På grund af den artsspecifikke følsomhed og sikkerhedsmargin anses dette fund ikke for at være af relevans hos mennesker.

Der blev set øget levervægt og hepatocellulær hypertrofi hos mus, rotter og hunde efter behandling med macitentan. Disse forandringer var stort set reversible og anses for at være ikke-negative tilpasninger af leveren til øget metabolisk behov.

Macitentan forårsagede minimal til let slimhindehyperplasi og inflammatorisk infiltration i submucosa i næsehulen i alle doser i karcinogenicitetsstudierne med mus. Der blev ikke set nogen effekter i næsehulen i musetoksicitetsstudiet af tre måneders varighed eller i rotte- og hundestudier.

Macitentan var ikke genotoksisk i en række standardprøver *in vitro* og *in vivo*. Macitentan var ikke fototoksisk *in vivo* efter enkeltdosering ved eksponeringer, der var op til 24 gange højere end eksponeringen hos mennesker.

Karcinogenicitetsstudier af 2 års varighed viste intet karcinogent potentiale ved eksponeringer hos rotter og mus, der var hhv. 18 gange og 116 gange højere end eksponeringen hos mennesker.

Der blev set testikulær tubulær dilatation i kroniske toksicitetsstudier med hanrotter og -hunde med sikkerhedsmarginer på hhv. 11,6 og 5,8. Tubulær dilatation var fuldstændigt reversibel. Efter 2 års behandling blev der set testikulær tubulær atrofi hos rotter ved eksponeringer, der var 4 gange højere end eksponeringen hos mennesker. Der blev set hypospermatogenese i det livslange karcinogenicitetsstudie med rotter og i studiet af toksicitet efter gentagen administration hos hunde ved eksponeringer, der giver sikkerhedsmarginer på 9,7 hos rotter og 23 hos hunde. Sikkerhedsmarginerne vedrørende fertiliteten var 18 hos hanrotter og 44 hos hunrotter. Der blev ikke noteret testikulære påvirkninger hos mus efter behandling af op til 2 års varighed.

Macitentan var teratogent hos kaniner og rotter i alle afprøvede doser. Hos begge arter blev der set kardiovaskulære og fusion af arcus mandibularis abnormiteter.

Administration af macitentan til hunrotter i maternelle eksponeringer, der var fem gange højere end den humane eksponering, fra den sene drægtighedsperiode til og med den diegivende periode forårsagede nedsat overlevelse hos afkommet og nedsat reproduktionsevne hos afkom, der blev eksponeret for macitentan sent i fostertilværelsen og via mælken i dieperioden.

Behandling af unge rotter fra dag 4 til dag 114 efter fødslen forårsagede nedsat legemsvægtøgning, der medførte sekundære virkninger på udviklingen (let forsinket descensus testium, reversibel reduktion af længden af os longum, forlænget østruscyklus). Der blev set et let forøget præ- og postimplantationstab, fald i gennemsnitligt antal unger og nedsat vægt af testis og epididymis ved eksponeringer, der var 7 gange højere end den humane eksponering. Der blev registreret testikulær tubulær atrofi og minimale virkninger på reproduktionsvariabler og sædmorfologi ved eksponeringer, der var 3,8 gange højere end den humane eksponering.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Lactosemonohydrat

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460i)

Natriumstivelsesglycolat Type A

Povidon

Magnesiumstearat (E470b)

Polysorbat 80 (E433)

Filmovertræk

Poly(vinylalkohol) (E1203)

Titandioxid (E171)

Talcum (E553b)

Sojalecithin (E322)

Xanthangummi (E415)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hvide, uigennemsigtige PVC-/PE-/PVdC-/alublister i kartoner indeholdende 15 eller 30 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse

Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. december 2013

Dato for seneste fornyelse: 23. august 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Opsumit 2,5 mg dispergible tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver dispergibel tablet indeholder 2,5 mg macitentan.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver dispergibel tablet indeholder cirka 25 mg isomalt.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Dispergibel tablet.

Rund (9 mm), hvid til næsten hvid dispergibel tablet, der er præget med "2.5" på den ene side og med "Mn" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Opsumit er indiceret som monoterapi eller i kombination med andre lægemidler til langvarig behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH) hos pædiatriske patienter i alderen 2 år til under 18 år med WHO-funktionsklasse II eller III (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør kun indledes og monitoreres af en læge med erfaring i behandling af PAH.

Dosering

Pædiatrisk population (i alderen ≥ 2 år til under 18 år)

Den anbefalede daglige dosis Opsumit er baseret på legemsvægt (Tabel 1). Opsumit skal tages hver dag på cirka samme tidspunkt.

Tabel 1: Dosisregime baseret på legemsvægt

Legemsvægt (kg)	Daglig dosis	Anbefalet antal tabletter, der skal dispergeres
≥ 10 og < 20	5 mg	$2 \times 2,5$ mg
≥ 20 og < 40	7,5 mg	$3 \times 2,5$ mg
≥ 40	10 mg	$4 \times 2,5$ mg*

*Opsumit fås også som 10 mg filmovertrukne tabletter. Opsumit administreret i form af én 10 mg filmovertrukket tablet er bioækvivalent med fire 2,5 mg dispergible tabletter. Derfor kan én filmovertrukket tablet anvendes som direkte erstatning hos pædiatriske patienter, som vejer mindst 40 kg og er 2 år eller derover (se pkt. 5.2). Se produktresuméet for Opsumit filmovertrukne tabletter.

Hvis patienten glemmer en dosis af Opsumit, indgives den så hurtigt som muligt, og derefter tages den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Patienten skal have besked på ikke at tage to doser på samme tid, hvis en dosis er glemt.

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Baseret på farmakokinetiske data er det ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med mild, moderat eller svær leverinsufficiens (se pkt. 4.4 og 5.2). Der er imidlertid ingen klinisk erfaring med brug af macitentan hos PAH-patienter med moderat eller svær leverinsufficiens. Opsumit må ikke påbegyndes hos patienter med svær leverinsufficiens eller klinisk signifikant forhøjede leveraminotransferaser (over 3 gange den øvre normalgrænse ($> 3 \times \text{ULN}$); se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Baseret på farmakokinetiske data er det ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nyreinsufficiens. Der er ingen klinisk erfaring med brug af macitentan hos PAH-patienter med svær nyreinsufficiens. Det frarådes at bruge Opsumit hos patienter, der er i dialyse (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Macitentans dosering og virkning hos børn under 2 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Opsumit skal tages oralt én gang om dagen, sammen med eller uden føde.

Opsumit dispergible tablet(ter) skal dispergeres i rumtempereret væske og må kun tages som en oral suspension. Den orale suspension skal klargøres og indgives ved hjælp af en ske eller et lille glas. Der skal udvises omhu for at sikre, at hele lægemiddeldosen er blevet indtaget. Hvis suspensionen ikke indgives med det samme, skal lægemidlet kasseres, og der skal klargøres en ny dosis. Hænderne skal vaskes grundigt og tørres før og efter klargøring af lægemidlet (se pkt. 6.6).

Indgivelse via en ske

Den ordinerede daglige dosis dispergible tablet(ter) skal blandes med rumtempereret drikkevand på en ske, hvorved der dannes en hvid, uklar væske. Væsken kan omrøres forsigtigt i 1 til 3 minutter ved hjælp af en knivspids for at fremskynde opløsningen. Lægemidlet indgives enten til patienten med det samme eller opblandes yderligere med en lille portion æblemos eller yoghurt for at lette indgivelsen. Der skal tilsættes lidt mere vand eller æblemos eller yoghurt på skeen, som indgives til patienten for at sikre, at hele lægemiddeldosen er blevet indtaget.

Alternativt kan den orale suspension klargøres med appelsinjuice, æblejuice eller skummetmælk i stedet for drikkevand.

Indgivelse via et glas

Den ordinerede daglige dosis dispergible tablet(ter) skal anbringes i et lille glas, der indeholder en lille mængde (maksimum 100 ml) rumtempereret drikkevand, hvorved der dannes en hvid, uklar væske. Væsken kan omrøres forsigtigt i 1 til 2 minutter ved hjælp af en ske. Lægemidlet skal indgives til patienten med det samme. Der skal tilsættes lidt mere vand i glasset, som omrøres med den samme ske for at genopslæmme eventuelt resterende lægemiddel. Hele indholdet i glasset skal indgives til patienten for at sikre, at hele lægemiddeldosen er blevet indtaget.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Graviditet (se pkt. 4.6).
- Kvinder i den fertile alder, der ikke anvender sikker kontraception (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Amning (se pkt. 4.6).

- Patienter med svær leverinsufficiens (med eller uden cirrose) (se pkt. 4.2).
- Leveraminotransferaseniveauer ved baseline (aspartataminotransferaser (ASAT) og/eller alaninaminotransferaser (ALAT) $> 3 \times \text{ULN}$) (se pkt. 4.2 og 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Benefit/risk-forholdet af macitentan er ikke klarlagt hos patienter med pulmonal arteriel hypertension i WHO-funktionsklasse I.

Leverfunktion

Stigninger i leveraminotransferaser (ASAT, ALAT) er blevet forbundet med PAH og med endothelinreceptorantagonister (ERA'er). Opsumit må ikke initieres hos patienter, der har svær leverinsufficiens eller forhøjede aminotransferaseniveauer ($> 3 \times \text{ULN}$) (se pkt. 4.2 og 4.3), og anvendelse frarådes hos patienter med moderat leverinsufficiens. Der skal indhentes leverenzymprøver inden indledning af Opsumit.

Patienter bør monitoreres for tegn på leverskade, og det anbefales at kontrollere ALAT og ASAT en gang om måneden. Hvis der opstår vedvarende, uforklarlige, klinisk relevante stigninger i aminotransferaseniveauerne, eller hvis stigninger er ledsaget af en stigning i bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ eller af kliniske symptomer på leverskade (f.eks. ikterus), skal behandlingen med Opsumit seponeres.

Det kan overvejes at genoptage behandlingen med Opsumit, når leverenzymniveauerne igen ligger inden for normalområdet hos patienter, der ikke har haft kliniske symptomer på leverskade. Det anbefales at søge rådgivning hos en hepatolog.

Hæmoglobinkoncentration

Endothelinreceptorantagonister (ERA'er), herunder macitentan, er blevet forbundet med fald i hæmoglobinkoncentrationen (se pkt. 4.8). I placebokontrollerede studier var macitentanrelaterede fald i hæmoglobinkoncentrationen ikke-progressive. De var stabiliseret efter de første 4 til 12 ugers behandling og forblev stabile under kronisk behandling. Der er rapporteret om tilfælde af anæmi, der krævede transfusion af blodceller, med macitentan og andre ERA'er. Det frarådes at påbegynde behandling med Opsumit hos patienter med svær anæmi. Det anbefales at måle hæmoglobinkoncentrationerne før indledning af behandlingen og at gentage sådanne målinger efter klinisk behov under behandlingen.

Pulmonal veno-okklusiv sygdom

Der er rapporteret om tilfælde af lungeødemer i forbindelse med brug af vasodilatorer (hovedsageligt prostacykliner) hos patienter med pulmonal veno-okklusiv sygdom. Som følge heraf skal der tages højde for muligheden for pulmonal veno-okklusiv sygdom, hvis der opstår tegn på lungeødemer, når macitentan administreres til patienter med PAH.

Brug hos kvinder i den fertile alder

Behandling med Opsumit bør først indledes hos kvinder i den fertile alder, når graviditet er blevet udelukket, når der er givet tilstrækkelig rådgivning om kontrception, og kvinden anvender sikker kontrception (se pkt. 4.3 og 4.6). Kvinder skal undgå graviditet i en måned efter seponering af Opsumit. Det anbefales at foretage månedlige graviditetstest under behandlingen med Opsumit med henblik på tidlig konstatering af graviditet.

Samtidig brug af stærke CYP3A4-induktorer

Stærke CYP3A4-induktorer kan nedsætte effekten af macitentan. Kombination af macitentan og stærke CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, hypericum perforatum, carbamazepin og phenytoin) bør undgås (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af stærke CYP3A4-hæmmere

Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af macitentan og stærke CYP3A4-hæmmere (f.eks. itraconazol, ketoconazol, voriconazol, clarithromycin, telithromycin, nefazodon, ritonavir og saquinavir) (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af moderate dobbelte eller kombinerede CYP3A4- og CYP2C9-hæmmere

Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af macitentan og moderate dobbelte CYP3A4- og CYP2C9-hæmmere (f.eks. fluconazol og amiodaron) (se pkt. 4.5).

Der skal også udvises forsigtighed ved samtidig administration af macitentan og både en moderat CYP3A4-hæmmer (f.eks. ciprofloxacin, ciclosporin, diltiazem, erythromycin, verapamil) og en moderat CYP2C9-hæmmer (f.eks. miconazol, piperin) (se pkt. 4.5).

Nedsat nyrefunktion

Patienter med nyreinsufficiens kan have større risiko for at opleve hypotension og anæmi under behandlingen med macitentan. Det bør derfor overvejes at monitorere blodtryk og hæmoglobin. Der er ingen klinisk erfaring med brug af macitentan hos PAH-patienter med svær nyreinsufficiens. Det anbefales at udvise forsigtighed i denne population. Der er ingen erfaring med brug af Opsumit hos patienter, der er i dialyse. Det frarådes derfor at anvende Opsumit i denne population (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Opsumit dispergible tabletter indeholder isomalt. Bør ikke anvendes til patienter med arvet fructoseintolerans.

Andre hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

In vitro-studier

Cytochrom P450 CYP3A4 er det vigtigste enzym, der er involveret i metabolismen af macitentan og i dannelsen af dets aktive metabolit aprocitentan, med mindre bidrag fra CYP2C8-, CYP2C9- og CYP2C19-enzymene (se pkt. 5.2). Macitentan og dets aktive metabolit har ingen klinisk relevante hæmmende eller inducerende effekter på cytochrom P450-enzymene.

Macitentan og dets aktive metabolit er ikke hæmmere af hepatiske eller renale optagstransportører i klinisk relevante koncentrationer, herunder de organiske aniontransporterende polypeptider (OATP1B1 og OATP1B3). Macitentan og dets aktive metabolit er ikke relevante substrater af OATP1B1 og OATP1B3, men overføres til leveren via passiv diffusion.

Macitentan og dets aktive metabolit i klinisk relevante koncentrationer hæmmer ikke hepatiske eller renale effluxpumper, herunder det multilægemiddelresistente protein (P-gp, MDR-1) og multilægemiddel- og toksinekstrusionstransportørerne (MATE1 og MATE2-K). Macitentan er ikke et substrat for P-gp/MDR-1.

Macitentan og dets aktive metabolit i klinisk relevante koncentrationer interagerer ikke med de proteiner, der er involveret i den hepatiske galdesalttransport, dvs. Galdesalttransportpumpen (BSEP) og det natriumafhængige taurocholat-co-transporterende polypeptid (NTCP).

In vivo-studier

Stærke CYP3A4-induktorer

Samtidig behandling med rifampicin (potent CYP3A4-induktor) 600 mg dagligt reducerede steady-state-eksponeringen for macitentan med 79 %, men påvirkede ikke eksponeringen for den aktive metabolit. Der skal tages højde for nedsat effekt af macitentan ved samtidig brug af en stærk CYP3A4-induktor, såsom rifampicin. Kombination af macitentan og stærke CYP3A4-induktorer bør undgås (se pkt. 4.4).

Ketoconazol

Ved brug af 400 mg ketoconazol, der er en stærk CYP3A4-hæmmer, én gang dagligt steg eksponeringen for macitentan ca. to gange. Den forventede stigning var cirka tre gange højere ved administration af ketoconazol 200 mg to gange dagligt ved brug af en fysiologisk baseret farmakokinetisk (PBPK) model. Der skal tages højde for usikkerheden ved sådanne modeller. Eksponeringen for macitentans aktive metabolit faldt med 26 %. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af macitentan og stærke CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.4).

Fluconazol

Ved brug af 400 mg fluconazol, der er en moderat dobbelt CYP3A4- og CYP2C9-hæmmer, dagligt kan eksponeringen for macitentan stige ca. 3,8 gange baseret på PBPK modellering. Der var dog ingen klinisk relevant ændring i eksponering for macitentans aktive metabolit. Der skal tages højde for usikkerheden ved sådanne modeller. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af macitentan og moderate dobbelte CYP3A4- og CYP2C9-hæmmere (f.eks. fluconazol og amiodaron) (se pkt. 4.4).

Der skal også udvises forsigtighed ved samtidig administration af macitentan og både en moderat CYP3A4-hæmmer (f.eks. ciprofloxacin, ciclosporin, diltiazem, erythromycin, verapamil) og en moderat CYP2C9-hæmmer (f.eks. miconazol, piperin) (se pkt. 4.4).

Warfarin

Gentagne doser af 10 mg macitentan én gang dagligt havde ingen effekt på eksponeringen for S-warfarin (CYP2C9-substrat) eller R-warfarin (CYP3A4-substrat) efter en enkelt dosis af 25 mg warfarin. Den farmakodynamiske effekt af warfarin på INR (international normaliseret ratio) blev ikke påvirket af macitentan. Farmakokinetikken af macitentan og dets aktive metabolit blev ikke påvirket af warfarin.

Sildenafil

Ved steady-state var eksponeringen for sildenafil 20 mg tre gange dagligt øget med 15 % ved samtidig administration af macitentan 10 mg én gang dagligt. Sildenafil, der er et CYP3A4-substrat, påvirkede ikke farmakokinetikken af macitentan, men der blev set en reduktion på 15 % i eksponeringen for den aktive metabolit af macitentan. Disse ændringer anses ikke for at være af klinisk relevans. I et placebokontrolleret forsøg med voksne patienter med PAH blev der påvist effekt og sikkerhed af macitentan i kombination med sildenafil.

Ciclosporin A

Samtidig behandling med ciclosporin A (kombineret CYP3A4- og OATP-hæmmer) 100 mg to gange dagligt ændrede ikke steady-state-eksponeringen for macitentan og dets aktive metabolit i klinisk relevant omfang.

Hormonelle antikonceptiva

Macitentan 10 mg én gang dagligt påvirkede ikke farmakokinetikken af et oralt antikonceptivum (norethisteron 1 mg og ethinylestradiol 35 µg).

Lægemidler, der er substrat for brystcancerresistent protein (BCRP)

Macitentan 10 mg én gang dagligt påvirkede ikke farmakokinetikken af lægemidler, der er substrat for BCRP (riociguat 1 mg; rosuvastatin 10 mg).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Brug hos kvinder i den fertile alder/Kontraception hos mænd og kvinder

Behandling med Opsumit må først indledes hos kvinder i den fertile alder, når graviditet er blevet udelukket, når der er givet tilstrækkelig rådgivning om kontraception, og når kvinden anvender sikker kontraception (se pkt. 4.3 og 4.4). Kvinder skal undgå graviditet i en måned efter seponering af Opsumit. Det anbefales at foretage månedlige graviditetstest under behandlingen med Opsumit, så eventuel graviditet kan konstateres så hurtigt som muligt.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af macitentan til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er stadig ukendt. Opsumit er kontraindiceret under graviditeten og hos fertile kvinder, der ikke anvender sikker kontraception (se pkt. 4.3).

Amning

Det er ukendt, om macitentan udskilles i human mælk. Hos rotter udskilles macitentan og dets metabolitter i mælken under diegivning (se pkt. 5.3). Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko hos ammede børn. Opsumit er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

Mandlig fertilitet

Der er set udvikling af testikulær tubulær atrofi hos handyr efter behandling med macitentan (se pkt. 5.3). Der er set fald i antallet af sædceller hos patienter, der tager ERA'er. Macitentan kan, ligesom andre ERA'er, have en negativ indvirkning på spermatogenesisen hos mænd.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Macitentan påvirker i mindre grad evnen til at cykle, føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er ikke udført studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan imidlertid forekomme bivirkninger (f.eks. hovedpine og hypotension), som kan påvirke evnen til at cykle, føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen.

De hyppigst indberettede bivirkninger i SERAPHIN-studiet var nasofaryngitis (14 %), hovedpine (13,6 %) og anæmi (13,2 %, se pkt. 4.4).

Bivirkningsliste i tabelform

Sikkerheden af macitentan er blevet vurderet i et langvarigt placebokontrolleret forsøg med 742 voksne og unge patienter med symptomatisk PAH (SERAPHIN-studiet). Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 103,9 uger i den gruppe, der fik macitentan 10 mg, og 85,3 uger i placebogruppen. Bivirkninger forbundet med macitentan i dette kliniske studie er angivet i tabellen nedenfor. Bivirkninger, der er indberettet efter markedsføringen, er også medtaget.

Hyppighederne er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Nasofaryngitis
	Meget almindelig	Bronchitis
	Almindelig	Faryngitis
	Almindelig	Influenza
	Almindelig	Urinvejsinfektion
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Anæmi, fald i hæmoglobin ⁵
	Almindelig	Leukopeni ⁶
	Almindelig	Trombocytopeni ⁷
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhedsreaktioner (f.eks. angioødem, pruritus, udslæt) ¹
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypotension ² , blussen
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Nasal obstruktion ¹
Lever og galdeveje	Almindelig	Øgede aminotransferaser ⁴
Det reproduktive system og mammae	Almindelig	Øget uterin blødning ⁸
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Ødem, væskeretention ³

¹ Data udledt fra samlede placebokontrollerede studier.

⁸ Omfatter de foretrukne termer kraftig menstruationsblødning, abnorm uterin blødning, intermenstruel blødning, uterin/vaginal blødning, polymenoré og uregelmæssig menstruation. Hyppigheden er baseret på eksponeringen hos kvinder.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

² Hypotension er blevet forbundet med brug af ERA'er, herunder macitentan. I SERAPHIN, et langvarigt dobbeltblindet studie hos patienter med PAH, blev der rapporteret om hypotension hos 7,0 % og 4,4 % af de patienter, der fik hhv. macitentan 10 mg og placebo. Det svarede til 3,5 hændelser / 100 patientår med macitentan 10 mg vs. 2,7 hændelser / 100 patientår med placebo.

³ Ødem/væskeretention er blevet forbundet med brug af ERA'er, herunder macitentan. I SERAPHIN, et langvarigt dobbeltblindet studie hos patienter med PAH, var forekomsten af ødemrelaterede bivirkninger i den gruppe, der fik macitentan 10 mg, og i placebogruppen henholdsvis 21,9 % og 20,5 %. I et dobbeltblindet studie hos voksne patienter med idiopatisk lungefibrose var forekomsten af bivirkninger i form af perifere ødemer i macitentangruppen og placebogruppen henholdsvis 11,8 % og 6,8 %. I to dobbeltblindede kliniske studier hos voksne patienter med fingersår i forbindelse med systemisk sklerose var forekomsten af bivirkninger i form af perifere ødemer fra 13,4 % til 16,1 % i de grupper, der fik macitentan 10 mg, og fra 6,2 % til 4,5 % i placebogrupperne.

Abnorme laboratorieværdier

⁴ Leveraminotransferaser

Forekomsten af øgede aminotransferaser (ALAT/ASAT) $> 3 \times \text{ULN}$ var 3,4 % med macitentan 10 mg og 4,5 % med placebo i SERAPHIN, et dobbeltblindet studie med voksne PAH-patienter.

Øgninger > 5 x ULN optrådte hos 2,5 % af de patienter, der fik macitentan 10 mg, og hos 2 % af de patienter, der fik placebo.

⁵ Hæmoglobin

I SERAPHIN, et dobbeltblindet studie hos voksne patienter med PAH, var macitentan 10 mg forbundet med et gennemsnitligt fald i hæmoglobin på 0,62 mmol/l (1 g/dl) i forhold til placebo. Der blev rapporteret om et fald i hæmoglobinkoncentration i forhold til udgangsvurderingen til under 6,2 mmol/l (10 g/dl) hos 8,7 % af de patienter, der blev behandlet med macitentan 10 mg, og hos 3,4 % af de patienter, der blev behandlet med placebo.

⁶ Hvide blodlegemer

I SERAPHIN, et dobbeltblindet studie hos voksne patienter med PAH, var macitentan 10 mg forbundet med et fald i det gennemsnitlige leukocyttal i forhold til udgangsvurderingen på $0,7 \times 10^9/l$, hvorimod der ikke var nogen ændringer hos de patienter, der blev behandlet med placebo.

⁷ Trombocytter

I SERAPHIN, et dobbeltblindet studie hos voksne patienter med PAH, var macitentan 10 mg forbundet med et fald i det gennemsnitlige trombocyttal på $17 \times 10^9/l$ vs. et gennemsnitligt fald på $11 \times 10^9/l$ hos de patienter, der blev behandlet med placebo.

Langtidssikkerhed

Ud af 742 patienter, som deltog i det pivotale, dobbeltblindede SERAPHIN-studie, indgik 550 patienter i et langvarigt åbent (OL – open label) forlængelsesstudie. OL-kohorten omfattede 182 patienter, som fortsatte med macitentan 10 mg, og 368 patienter, som fik placebo eller macitentan 3 mg og krydsede over til macitentan 10 mg.

Langtidsopfølgningen på disse 550 patienter over en gennemsnitlig eksponering på 3,3 år og en maksimal eksponering på 10,9 år viste en sikkerhedsprofil, som svarede til den, der er beskrevet herover for SERAPHIN-studiets dobbeltblindede fase.

Pædiatrisk population (i alderen ≥ 2 år til under 18 år)

Sikkerheden af macitentan blev vurderet i TOMORROW, et fase III-studie hos pædiatriske patienter med PAH. I alt 72 patienter i alderen ≥ 2 år til under 18 år blev randomiseret og fik Opsumit. Gennemsnitsalderen ved inklusion var 10,5 år (interval 2,1 år-17,9 år). Medianvarigheden af behandling i det randomiserede studie var 168,4 uger (interval 12,9 uger-312,4 uger) i Opsumit-armen.

Overordnet set var sikkerhedsprofilen i denne pædiatriske population overensstemmende med den sikkerhedsprofil, der er set i den voksne population. Udover bivirkningerne i tabellen ovenfor blev der rapporteret følgende pædiatriske bivirkninger: øvre luftvejsinfektion (31,9 %), rhinitis (8,3 %) og gastroenteritis (11,1 %).

Pædiatrisk population (i alderen ≥ 1 måned til under 2 år)

Yderligere 11 patienter i alderen ≥ 1 måned til under 2 år blev inkluderet og fik Opsumit uden randomisering: 9 patienter fra *open label*-armen i TOMORROW-studiet og 2 japanske patienter fra PAH3001-studiet. Ved inklusionen var aldersintervallet hos patienterne fra TOMORROW-studiet 1,2 år til 1,9 år, og medianvarigheden af behandling var 37,1 uge (interval 7,0-72,9 uger). Ved inklusionen var alderen på de 2 patienter fra PAH3001 21 måneder og 22 måneder.

Overordnet set var sikkerhedsprofilen i denne pædiatriske population overensstemmende med den sikkerhedsprofil, der er set i den voksne population og i den pædiatriske population i alderen ≥ 2 år til

under 18 år. Der er imidlertid meget begrænsede kliniske sikkerhedsdata til rådighed til klarlægning af en robust sikkerhedskonklusion i den pædiatriske population under 2 år.

Sikkerheden af macitentan hos børn under 2 år er ikke klarlagt (se pkt. 4.2).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Macitentan er blevet administreret som en enkelt dosis på op til 600 mg hos raske voksne personer. Der blev set bivirkninger i form af hovedpine, kvalme og opkastning. I tilfælde af overdosering skal der gives almen understøttende behandling efter behov. Da macitentan har en høj proteinbindingsgrad er dialyse sandsynligvis uden virkning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antihypertensiva, antihypertensiva til pulmonal arteriel hypertension. ATC-kode: C02KX04.

Virkningsmekanisme

Endothelin (ET)-1 og dets receptorer (ET_A og ET_B) medierer en række virkninger, såsom vasokonstriktion, fibrose, proliferation, hypertrofi og inflammation. Ved sygdomstilstande såsom PAH er det lokale ET-system opreguleret og involveret i vaskulær hypertrofi og organbeskadigelse.

Macitentan er en oralt aktiv, potent endothelinreceptorantagonist med virkning på både ET_A- og ET_B-receptorer og cirka 100 gange mere selektiv over for ET_A end over for ET_B *in vitro*. Macitentan udviser høj affinitet til og vedvarende okkupation af ET-receptorerne i cellerne i den glatte muskulatur i lungearterierne hos mennesker. Dette forhindrer endothelinmedieret aktivering af sekundære beskedsystemer, der resulterer i vasokonstriktion og proliferation af glatte muskelceller.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkning hos patienter med pulmonal arteriel hypertension

Et dobbeltblindet, placebokontrolleret, hændelsesstyret, udfaldsstudie i fase III udført på flere centre ('multicenter') og med parallelgrupper (AC-055-302/SERAPHIN) inkluderede i alt 742 patienter med symptomatisk PAH, der blev randomiseret til tre behandlingsgrupper (placebo [N = 250], 3 mg [N = 250] eller 10 mg [N = 242] macitentan én gang dagligt), med henblik på at vurdere den langsigtede virkning på morbiditet og mortalitet.

Størstedelen af de inkluderede patienter (64 %) var ved udgangspunktet ('baseline') i behandling med en stabil dosis af en specifik PAH-behandling, enten orale phosphodiesterasehæmmere (61 %) og/eller inhalerede/orale prostanoider (6 %).

Det primære endepunkt var tid til første forekomst af en morbiditets- eller mortalitetshændelse indtil afslutningen af dobbeltblindet behandling. Dette var defineret som død eller atrieseptostomi eller lungetransplantation eller indledning af intravenøse (i.v.) eller subkutane (s.c.) prostanoider eller anden forværring af PAH. Anden forværring af PAH var defineret som forekomst af alle tre af følgende komponenter: et vedvarende fald i 6-minutters gangdistance (6MWD) på mindst 15 % i

forhold til udgangsværdien, forværring af PAH symptomer (forværring af WHO funktionsklasse eller højresidigt hjertesvigt) og behov for ny behandling mod PAH. Alle hændelser blev bekræftet af en uafhængig bedømmelseskomité, der var blindet over for behandlingstildelingen.

Alle patienter blev fulgt med henblik på vital status indtil studiets afslutning. Studiet blev afsluttet, da det prædefinerede antal af primære endepunkter var nået. I den periode, der lå imellem behandlingens afslutning og studiets afslutning, kunne patienterne få åben macitentan 10 mg eller anden PAH-behandling. Den samlede, gennemsnitlige varighed af blindet behandling var 115 uger (op til højst 188 uger med macitentanbehandling).

Den gennemsnitlige alder af samtlige patienter var 46 år (aldersområde: 12-85 år, herunder 20 patienter under 18 år, 706 patienter i alderen 18-74 år og 16 patienter på 75 år eller derover), og størstedelen af forsøgsparticipanterne var kaukasere (55 %) og kvinder (77 %). Cirka hhv. 52 %, 46 % og 2 % af patienterne var i WHO-funktionsgruppe II, III og IV

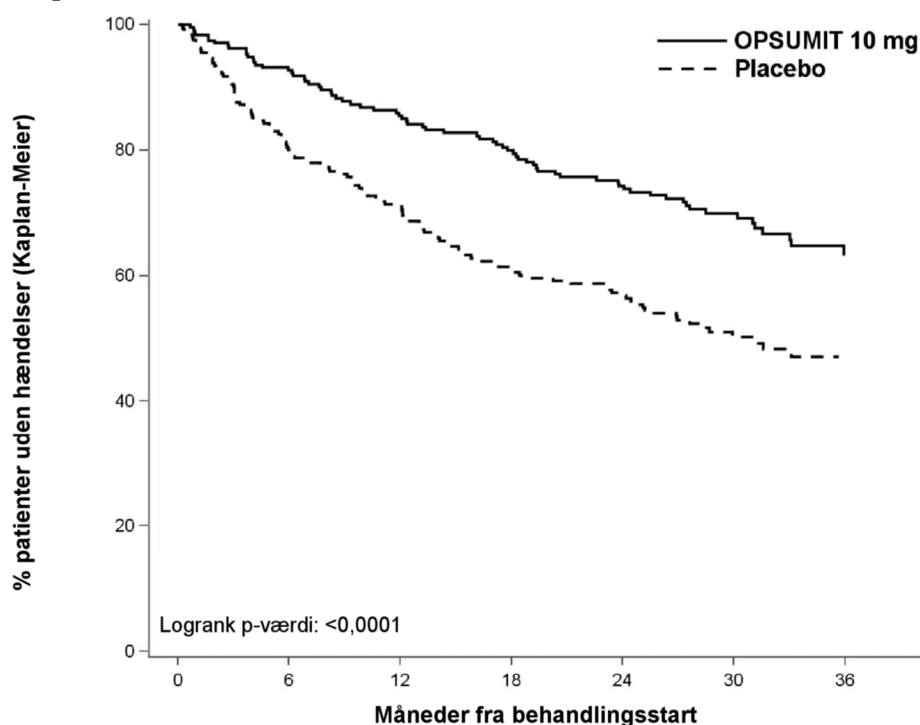
Idiopatisk eller arvelig PAH var den mest almindelige ætiologi i studiepopulationen (57 %) efterfulgt af PAH på grund af bindevævssygdom (31 %), PAH forbundet med korrigeret simpel kongenit hjertesygdom (8 %) og PAH forbundet med andre ætiologier (lægemidler og toksiner [3 %] og hiv [1 %]).

Udfaldsrelaterede endepunkter

Behandling med macitentan 10 mg resulterede i en risikoreduktion på 45 % (risikoforhold [HR] 0,55; 97,5 % CI: 0,39 til 0,76; logrank $p < 0,0001$) i det sammensatte endepunkt bestående af morbiditet-mortalitet indtil behandlingens afslutning sammenlignet med placebo [Figur 1 og Tabel 2]. Behandlingens effekt indsatte tidligt og blev opretholdt.

Effekten af macitentan 10 mg på det primære endepunkt var konsekvent på tværs af undergrupper af alder, køn, etnisk oprindelse, geografisk region, ætiologi og WHO-funktionsklasse (I/II og III/IV), både som monoterapi og i kombination med anden PAH-behandling.

Figur 1 Kaplan-Meier-estimer af første morbiditets-mortalitetshændelse i SERAPHIN



Antal i risikogruppen

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

Tabel 2: Opsummering af udfaldsrelaterede hændelser

Endepunkter og statistik	Patienter med hændelser		Behandlingssammenligning: macitentan 10 mg vs. placebo			
	Placebo (N = 250)	Macitentan 10 mg (N = 242)	Absolut risikoreduktion	Relativ risikoreduktion (97,5 % CI)	HR ^a (97,5 % CI)	Logrank p-værdi
Morbiditets-mortalitets-hændelse^b	53 %	37 %	16 %	45 % (24 %; 61 %)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Dødsfald^c (%)	19 (7,6 %)	14 (5,8 %)	2 %	36 % (-42 %; 71 %)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Forværring af PAH (%)	93 (37,2 %)	59 (24,4 %)	13 %	49 % (27 %; 65 %)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
Indledning af i.v./s.c. prostanoid (%)	6 (2,4 %)	1 (0,4 %)	2 %			

^a = baseret på Cox' proportionelle risikomodel

^b = % af patienter med en hændelse efter 36 måneder = $100 \times (1 - \text{KM-estimat})$

^c = dødsfald af enhver årsag indtil behandlingens afslutning uanset tidligere forværring

Antallet af dødsfald af enhver årsag frem til forsøgets afslutning var 35 med macitentan 10 mg vs. 44 med placebo (risikoforhold 0,77; 97,5 % CI: 0,46 til 1,28).

Risikoen for PAH-relateret dødsfald eller hospitalisering på grund af PAH frem til behandlingens afslutning var nedsat med 50 % (risikoforhold 0,50; 97,5 % CI: 0,34 til 0,75; logrank $p < 0,0001$) hos de patienter, der fik macitentan 10 mg (50 hændelser), sammenlignet med placebo (84 hændelser). Efter 36 måneder havde 44,6 % af patienterne på placebo og 29,4 % af patienterne på macitentan 10 mg (absolut risikoreduktion = 15,2 %) været indlagt for PAH eller var døde af PAH-relateret årsag.

Symptomatiske endepunkter

Motionskapaciteten blev vurderet som et sekundært endepunkt. Behandling med macitentan 10 mg i 6 måneder resulterede i en placebokorrigeret gennemsnitlig stigning i 6MWD på 22 meter (97,5 % CI: 3 til 41; $p = 0,0078$). Evaluering af 6MWD i henhold til funktionsklasse resulterede i en placebokorrigeret gennemsnitlig stigning fra udgangsvurderingen til måned 6 på 37 meter hos patienter i funktionsklasse III/IV (97,5 % CI: 5 til 69) og på 12 meter hos patienter i funktionsklasse I/II (97,5 % CI: -8 til 33). Den øgning i 6MWD, der blev opnået med macitentan, blev fastholdt igennem hele studiets varighed.

Behandling med macitentan 10 mg i seks måneder medførte 74 % større chance for forbedring i WHO-funktionsklasse i forhold til placebo (risikoforhold 1,74; 97,5 % CI: 1,10 til 2,74; $p = 0,0063$).

Macitentan 10 mg forbedrede livskvaliteten, der blev vurderet på SF-36-spørgeskemaet.

Hæmodynamiske endepunkter

Der blev foretaget en vurdering af hæmodynamiske parametre i en undergruppe af patienter (placebo [N = 67], macitentan 10 mg [N = 57]) efter 6 måneders behandling. De patienter, der blev behandlet med macitentan 10 mg, opnåede en gennemsnitlig reduktion på 36,5 % (97,5 % CI: 21,7 til 49,2 %) i den pulmonale vaskulære modstand og en stigning på 0,58 l/minut/m² (97,5 % CI: 0,28 til 0,93 l/minut/m²) i hjerteindeks sammenlignet med placebo.

Langtidsdata for PAH

Under langtidsopfølgningen af 242 patienter, som blev behandlet med macitentan 10 mg i den dobbeltblindede (DB) fase af SERAPHIN-studiet, af hvilke 182 fortsatte med macitentan i det åbne forlængelsesstudie (SERAPHIN OL) (DB/OL-kohorte), var Kaplan-Meier-estimerne for overlevelse efter 1, 2, 5, 7 og 9 år henholdsvis 95 %, 89 %, 73 %, 63 % og 53 %. Den mediane opfølgningstid var 5,9 år.

Pædiatrisk population

Virkningen i den pædiatriske population er primært baseret på en ekstrapolationsøvelse baseret på matching af eksponeringen i forhold til det effektive dosisinterval hos voksne, eftersom sygdommen er ensartet hos børn og voksne, og på understøttende virknings- og sikkerhedsdata fra fase III-studiet TOMORROW, der er beskrevet nedenfor.

Der er blevet udført et åbent, randomiseret fase III-multicenterstudie med en åben, enkeltarmet forlængelsesperiode (TOMORROW) for at vurdere macitentans farmakokinetik, virkning og sikkerhed hos pædiatriske patienter med symptomatisk PAH.

Det primære endepunkt var karakterisering af farmakokinetikken (se pkt. 5.2)

Det vigtigste sammensatte endepunkt var tid til første Clinical Events Committee (CEC)-bekræftede sygdomsprogression med indtræden mellem randomiseringen og besøget ved afslutningen af hovedperioden, defineret som død (enhver årsag) eller atrieseptostomi eller Potts anastomose eller opskrivning på lungetransplantationsliste eller hospitalsindlæggelse på grund af PAH-forværring eller klinisk forværring af PAH. Klinisk forværring af PAH var defineret som: behov for eller opstart af ny PAH-specifik behandling eller i.v. diuretika eller kontinuerlig ilt OG mindst 1 af følgende: forværring af WHO-funktionsklasse eller ny forekomst eller forværring af synkope eller ny forekomst eller forværring af mindst 2 PAH-symptomer eller ny forekomst eller forværring af tegn på højresidigt hjertesvigt, der ikke responderer på orale diuretika.

Andre sekundære endepunkter omfattede tid til første CEC-bekræftede hospitalsindlæggelse for PAH, tid til CEC-bekræftet død på grund af PAH, begge mellem randomiseringen og afslutningen af hovedperioden, tid til død af enhver årsag mellem randomiseringen og afslutningen af hovedperioden, ændring i WHO-funktionsklasse og data om N-terminal pro b-type natriuretisk peptid (NT-proBNP).

Pædiatrisk population (i alderen ≥ 2 år til under 18 år)

I alt 148 patienter i alderen ≥ 2 år til < 18 år blev randomiseret 1:1 til at få enten macitentan eller standardbehandling. Standardbehandling omfattede uspecifik PAH-behandling og/eller op til 2 PAH-specifikke lægemidler (herunder en anden ERA) og udelukkede macitentan og i.v./s.c. prostanoider. Gennemsnitsalderen var 9,8 år (interval 2,1 år-17,9 år), med 35 (23,6 %) i alderen ≥ 2 til < 6 år, 61 (41,2 %) i alderen ≥ 6 til < 12 år, og 52 (35,1 %) i alderen ≥ 12 til < 18 år. Størstedelen af patienterne var hvide (51,4 %) og kvinder (59,5 %). Patienterne var enten i WHO-funktionsklasse I (25,0 %), WHO-funktionsklasse II (56,1 %) eller WHO-funktionsklasse III (18,9 %).

Idiopatisk PAH var den mest almindelige ætiologi i studiepopulationen (48,0 %), efterfulgt af PAH forbundet med postoperativ kongenit hjertesygdom (28,4 %), PAH med samtidig kongenit hjertesygdom (17,6 %), arvelig PAH (4,1 %) og PAH forbundet med bindevævssygdom (2,0 %). Samtidig kongenit hjertesygdom omfattede typisk kun små samtidige defekter, såsom præ-trikuspidale, post-trikuspidale shunts, atrieseptumdefekt, ventrikelseptumdefekt, åbentstående ductus arteriosus, og ingen af dem blev vurderet at være tilgrundliggende for graden af PAH.

Den gennemsnitlige behandlingsvarighed i det randomiserede studie var 183,4 uger i macitentan-armen og 130,6 uger i standardbehandlingsarmen.

Hvad angik det vigtigste sekundære endepunkt, CEC-bekræftet sygdomsprogression, blev der set færre hændelser i macitentan-armen (21 hændelser/73 patienter, 29 %) end i standardbehandlingsarmen (24 hændelser/75 patienter, 32 %); absolut risikoreduktion på 3 %. Risikoforholdet var 0,828 (95 % CI 0,460; 1,492; 2-sidet stratificeret p-værdi = 0,567). Den numeriske tendens i retning af en fordel var primært drevet af den kliniske forværring af PAH.

Andre sekundære virkningsanalyser

Der blev set det samme antal hændelser, hvad angik første bekræftede hospitalsindlæggelse for PAH, i begge grupper (macitentan 11 vs. standardbehandling 11; justeret HR = 0,912; 95 % CI = [0,393; 2,118]). Hvad angik tid til CEC-bekræftet død på grund af PAH og død af enhver årsag, blev der set i alt 7 dødsfald (hvoraf 6 skyldtes PAH i henhold til CEC) i macitentan-armen, sammenlignet med 6 dødsfald (hvoraf 4 skyldtes PAH i henhold til CEC) i standardbehandlingsarmen.

Der blev rapporteret om en numerisk højere andel af patienter i WHO-funktionsklasse I eller II i macitentan-armen end i standardbehandlingsarmen ved uge 12 (88,7 % i macitentan-armen vs. 81,7 % i standardbehandlingsarmen) og ved uge 24 (90,0 % i macitentan-armen vs. 82,5 % i standardbehandlingsarmen).

Der blev set en tendens til en reduktion af procenten af baseline-NT-proBNP (pmol/l) ved uge 12 med macitentanbehandling sammenlignet med standardbehandlingsarmen (geometrisk gennemsnitsratio: 0,72; 95 % CI: 0,49 til 1,05), men resultaterne var ikke statistisk signifikante (2-sidet p-værdi på 0,086). Den ikke-signifikante tendens var mindre udtalt ved uge 24 (geometrisk gennemsnitsratio: 0,97; 95 % CI: 0,66 til 1,43; 2-sidet p-værdi på 0,884).

Virkningsresultaterne fra patienter i alderen ≥ 2 år til under 18 år var overensstemmende med virkningsresultaterne hos voksne patienter.

Pædiatrisk population (i alderen ≥ 1 måned til under 2 år)

Yderligere 11 patienter i alderen ≥ 1 måned til under 2 år blev inkluderet og fik macitentan uden randomisering, 9 patienter fra *open label*-armen i TOMORROW-studiet og 2 japanske patienter fra PAH3001-studiet. PAH3001 var et åbent, enkeltarmet fase III-multicenterstudie hos japanske pædiatriske deltagere (i alderen mellem ≥ 3 måneder og < 15 år) med PAH, der blev udført for at vurdere macitentans farmakokinetik og virkning.

Ved baseline var 6 patienter fra TOMORROW-studiet i PDE5i-behandling. Ved inklusionen var patienternes aldersinterval 1,2 år-1,9 år. Patienterne var enten i WHO-funktionsklasse II (4) eller WHO-funktionsklasse I (5). PAH forbundet med kongenit hjertesygdom var den mest almindelige ætiologi (5 patienter), efterfulgt af idiopatisk PAH (4 patienter). Den initialt administrerede daglige dosis var 2,5 mg macitentan, indtil patienterne nåede 2-årsalderen. Efter en median opfølgning på 37,3 uger havde ingen af patienterne oplevet CEC-bekræftet sygdomsprogression, CEC-bekræftet hospitalsindlæggelse for PAH, CEC-bekræftet død på grund af PAH eller død af enhver årsag. NT-proBN var reduceret med 42,9 % (n = 6) ved uge 12, 53,2 % (n = 5) ved uge 24 og 26,1 % (n = 6) ved uge 36.

Ved baseline var 1 japansk patient fra PAH3001-studiet i PDE5i-behandling. Begge japanske patienter var drenge, og deres alder ved inklusionen var 21 måneder og 22 måneder. Begge patienter var i Panama-funktionsklasse I og II, og den førende ætiologi var postoperativ PAH. Ved uge 24 blev der set en reduktion i baseline-NT-proBNP-niveauet på -3,894 pmol/l og -16,402 pmol/l.

Matching af eksponeringen i forhold til voksne patienter blev ikke klarlagt i denne aldersgruppe (se pkt. 4.2 og 5.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken af macitentan og dets aktive metabolit er primært blevet dokumenteret hos raske voksne forsøgsparticipanter. Eksponeringen for macitentan hos voksne patienter med PAH var cirka 1,2 gange højere end hos raske forsøgsparticipanter. Eksponeringen for den aktive metabolit, der er cirka 5 gange mindre potent end macitentan, var cirka 1,3 gange højere hos patienter end hos raske forsøgsparticipanter. Sygdommens sværhedsgrad påvirkede ikke farmakokinetikken af macitentan hos PAH-patienter.

Efter gentagen administration er farmakokinetikken af macitentan dosisproportionel til og med 30 mg.

Absorption

De maksimale plasmakoncentrationer af macitentan opnås cirka 8-9 timer efter administration for filmovertrukne tabletter og dispergible tabletter. Derefter falder plasmakoncentrationerne af macitentan og dets aktive metabolit langsomt med en terminal halveringstid på hhv. cirka 16 timer og 48 timer.

Hos raske voksne forsøgsparticipanter påvirker føde ikke eksponeringen for macitentan og dets aktive metabolit. Macitentan kan derfor tages sammen med eller uden føde.

Fordeling

Macitentan og dets aktive metabolit aprocitentan bindes i høj grad til plasmaproteiner (99 %), primært til albumin og i mindre omfang til alfa1-surt glykoprotein. Macitentan og dets aktive metabolit aprocitentan fordeles godt til vævene, hvilket viser sig ved et tilsyneladende fordelingsvolumen (F_{ss}/F) af macitentan og aprocitentan på hhv. cirka 50 l og 40 l.

Biotransformation

Macitentan har fire primære metaboliseringsveje. Oxidativ depropylering af sulfamidet frembringer en farmakologisk aktiv metabolit aprocitentan. Denne reaktion er afhængig af cytochrom P450-systemet, hovedsageligt CYP3A4 (ca. 99 %) med mindre bidrag fra CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19. Den aktive metabolit cirkulerer i humant plasma og kan medvirke til den farmakologiske virkning. Øvrige metaboliseringsveje frembringer produkter uden farmakologisk aktivitet. For disse veje spiller CYP2C9 en dominerende rolle med mindre bidrag fra CYP2C8, CYP2C19 og CYP3A4.

Elimination

Macitentan udskilles først efter omfattende metabolisering. Den primære udskillelsesvej er via urinen, hvor ca. 50 % af dosis genfindes.

Sammenligning af filmovertrukne tabletter og dispergible tabletter

Der er påvist bioækvivalens for macitentan 10 mg mellem den filmovertrukne tablet og 4 x 2,5 mg dispergible tabletter i et studie med 28 raske forsøgsparticipanter.

Særlige populationer

Køn eller etnisk oprindelse har ingen klinisk relevant indvirkning på farmakokinetikken af macitentan og dets aktive metabolit.

Nyreinsufficiens

Eksponeringen for macitentan og dets aktive metabolit var hhv. 1,3 og 1,6 gange højere hos voksne patienter med svær nyreinsufficiens. Denne stigning anses ikke for at være klinisk relevant (se pkt. 4.2 og 4.4).

Leverinsufficiens

Hos voksne patienter med mild, moderat eller svær leverinsufficiens var eksponeringen for macitentan nedsat med hhv. 21 %, 34 % og 6 %, og eksponeringen for den aktive metabolit var nedsat med hhv. 20 %, 25 % og 25 %. Dette fald anses ikke for at være klinisk relevant (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pædiatrisk population (i alderen ≥ 1 måned til under 18 år)

Farmakokinetikken af macitentan og dets aktive metabolit, aprocitentan, er blevet karakteriseret hos 47 pædiatriske patienter i alderen ≥ 2 år og hos 11 patienter i alderen ≥ 1 måned til under 2 år. Vægtbaserede dosisregimer for macitentan resulterede i observerede/simulerede eksponeringer hos pædiatriske patienter i alderen 2 år til under 18 år, som var sammenlignelige med de observerede eksponeringer hos voksne PAH-patienter og raske forsøgspatienter, som fik 10 mg én gang dagligt. I aldersgruppen ≥ 1 måned til under 2 år blev der ikke opnået macitentaneksponeringer, der var sammenlignelige med macitentaneksponeringen hos voksne PAH-patienter, der fik 10 mg én gang dagligt (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Hos hunde sænkede macitentan blodtrykket ved eksponeringer, der svarede til den terapeutiske eksponering hos mennesker. Der blev set intimafortykkelse af koronararterierne ved eksponeringer, der var 17 gange højere end eksponeringen hos mennesker, efter 4 til 39 ugers behandling. På grund af den artsspecifikke følsomhed og sikkerhedsmargin anses dette fund ikke for at være af relevans hos mennesker.

Der blev set øget levervægt og hepatocellulær hypertrofi hos mus, rotter og hunde efter behandling med macitentan. Disse forandringer var stort set reversible og anses for at være ikke-negative tilpasninger af leveren til øget metabolisk behov.

Macitentan forårsagede minimal til let slimhindehyperplasi og inflammatorisk infiltration i submucosa i næsehulen i alle doser i karcinogenicitetsstudierne med mus. Der blev ikke set nogen effekter i næsehulen i musetoksicitetsstudiet af tre måneders varighed eller i rotte- og hundestudier.

Macitentan var ikke genotoksisk i en række standardprøver *in vitro* og *in vivo*. Macitentan var ikke fototoksisk *in vivo* efter enkeltdosering ved eksponeringer, der var op til 24 gange højere end eksponeringen hos mennesker.

Karcinogenicitetsstudier af 2 års varighed viste intet karcinogent potentiale ved eksponeringer hos rotter og mus, der var hhv. 18 gange og 116 gange højere end eksponeringen hos mennesker.

Der blev set testikulær tubulær dilatation i kroniske toksicitetsstudier med hanrotter og -hunde med sikkerhedsmarginer på hhv. 11,6 og 5,8. Tubulær dilatation var fuldstændigt reversibel. Efter 2 års behandling blev der set testikulær tubulær atrofi hos rotter ved eksponeringer, der var 4 gange højere end eksponeringen hos mennesker. Der blev set hypospermatogenese i det livslange karcinogenicitetsstudie med rotter og i studiet af toksicitet efter gentagen administration hos hunde ved eksponeringer, der giver sikkerhedsmarginer på 9,7 hos rotter og 23 hos hunde.

Sikkerhedsmarginerne vedrørende fertiliteten var 18 hos hanrotter og 44 hos hunrotter. Der blev ikke noteret testikulære påvirkninger hos mus efter behandling af op til 2 års varighed.

Macitentan var teratogent hos kaniner og rotter i alle afprøvede doser. Hos begge arter blev der set kardiovaskulære og fusion af arcus mandibularis abnormiteter.

Administration af macitentan til hunrotter i maternelle eksponeringer, der var fem gange højere end den humane eksponering, fra den sene drægtighedsperiode til og med den diegivende periode forårsagede nedsat overlevelse hos afkommet og nedsat reproduktionsevne hos afkom, der blev eksponeret for macitentan sent i fostertilværelsen og via mælken i dieperioden.

Behandling af unge rotter fra dag 4 til dag 114 efter fødslen forårsagede nedsat legemsvægtøgning, der medførte sekundære virkninger på udviklingen (let forsinket descensus testium, reversibel reduktion af længden af os longum, forlænget østruscyklus). Der blev set et let forøget præ- og postimplantationstab, fald i gennemsnitligt antal unger og nedsat vægt af testis og epididymis ved eksponeringer, der var 7 gange højere end den humane eksponering. Der blev registreret testikulær tubulær atrofi og minimale virkninger på reproduktionsvariabler og sædmorfologi ved eksponeringer, der var 3,8 gange højere end den humane eksponering.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Mannitol (E421)
Isomalt (E953)
Croscarmellosematrium (E468)
Magnesiumstearat (E470b)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

30 x 1 dispergible tabletter i perforeret aluminium/aluminium-enhedsdosisblister, der består af en aluminiumsformfilm med tørremiddel på indersiden og en push-through aluminiumforsegling.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Den orale suspension skal klargøres ved at lægge den/de dispergible tablet(ter) i en smule rumtempereret væske på en ske eller i et lille glas for at opnå et flydende lægemiddel. Når tabletten er helt dispergeret, gives væsken til patienten (se pkt. 4.2).

Hænderne skal vaskes og tørres grundigt før og efter klargøring af lægemidlet.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/893/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. december 2013

Dato for seneste fornyelse: 23. august 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle patienter, der forventes at bruge Opsumit, i hver medlemsstat, hvor Opsumit markedsføres, får følgende undervisningsmateriale:

- Patientkort.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON til BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Opsumit 10 mg filmoverttrukne tabletter
macitentan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukken tablet indeholder 10 mg macitentan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactose og sojalecithin (E322). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmoverttrukket tablet

15 filmoverttrukne tabletter

30 filmoverttrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Opsumit 10 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON til BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Opsumit 2,5 mg dispergible tabletter
macitentan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver dispergibel tablet indeholder 2,5 mg macitentan.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også isomalt. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Dispergibel tablet

30 x 1 dispergible tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/893/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Opsumit 2,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Opsumit 10 mg tabletter
macitentan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag Int

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Opsumit 2,5 mg dispergible tabletter
macitentan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag Int

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot

5. ANDET

Patientkort

Side 1

Patientkort

Dette kort indeholder vigtige sikkerhedsoplysninger, som du skal være opmærksom på, når du er i behandling med Opsumit. Hav altid dette kort på dig, og vis det til enhver læge, der er involveret i din medicinske behandling.

Opsumit®
macitentan

DA

Side 2

Det er vigtigt, at du omgående fortæller det til din læge, hvis du bliver gravid eller får bivirkninger under behandlingen med Opsumit

Behandlingscenter: _____

Ordinerende læges navn: _____

Ordinerende læges telefonnummer: _____

Side 3

Graviditet

Opsumit kan skade fostrets udvikling. Derfor må du ikke tage Opsumit, hvis du er gravid, og du skal også undgå at blive gravid, så længe du tager Opsumit. Hvis du lider af pulmonal arteriel hypertension, kan graviditet desuden forværre symptomerne på din sygdom i alvorlig grad.

Prævention

Du skal anvende en sikker præventionsmetode (kontraception), så længe du tager Opsumit. Hvis du har nogen spørgsmål, så kontakt lægen.

Side 4

Du skal have taget en graviditetstest, inden du begynder at tage Opsumit, og hver måned under behandlingen, også selvom du ikke mener, at du er gravid.

Ligesom andre lægemidler i denne klasse kan Opsumit forårsage virkninger på leveren. Lægen vil tage nogle blodprøver, før du starter behandlingen med Opsumit og under behandlingen, for at kontrollere om din lever fungerer korrekt

Side 5

Tegn på, at din lever ikke fungerer korrekt, omfatter:

- Kvalme (opkastningstrang)
- Opkastning
- Feber (forhøjet kropstemperatur)
- Mavesmerter
- Gulsot (gulfarvning af huden og det hvide i øjnene)
- Mørkfarvet urin
- Kløe i huden
- Letargi eller træthed (usædvanlig træthed eller udmattelse)
- Influenzalignende symptomer (led- og muskelsmerter med feber)

Side 6

Kontakt omgående lægen, hvis du bemærker et eller flere af disse tegn. Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du har spørgsmål om din behandling.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Opsumit 10 mg filmovertukne tabletter macitentan

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på <http://www.indlaegsseddel.dk>.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Opsumit
3. Sådan skal du tage Opsumit
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Opsumit indeholder det aktive stof macitentan, der tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes ”endothelinreceptorantagonister”.

Opsumit anvendes til langvarig behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH):

- hos voksne i WHO-funktionsklasse II til III
- hos børn under 18 år med en kropsvægt på mindst 40 kg i WHO-funktionsklasse II til III.

Det kan anvendes alene eller sammen med anden medicin mod PAH. PAH er højt blodtryk i de blodkar, der transporterer blodet fra hjertet til lungerne (lungearterierne). Hos personer, der har PAH, bliver disse arterier smallere, så hjertet skal arbejde hårdere for at pumpe blod igennem dem. Dette forårsager træthed, svimmelhed og åndenød.

Opsumit udvider lungearterierne, så det bliver nemmere for hjertet at pumpe blod igennem dem. Det får blodtrykket til at falde, lindrer symptomerne og forbedrer sygdomsforløbet.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Opsumit

Tag ikke Opsumit

- hvis du er allergisk over for macitentan, soja eller et af de øvrige indholdsstoffer i Opsumit (angivet i afsnit 6).
- hvis du er gravid, planlægger at blive gravid, eller kan blive gravid, fordi du ikke anvender en sikker præventionsmetode (kontraception). Se afsnittet ”Graviditet og amning”.
- hvis du ammer. Se afsnittet ”Graviditet og amning”.
- hvis du har en leversygdom, eller hvis du har meget høje niveauer af leverenzymen i dit blod. Kontakt lægen, som vil vurdere, hvorvidt dette lægemiddel er egnet til dig.

Kontakt lægen, hvis noget af ovennævnte gør sig gældende for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Opsumit.

Du skal have taget blodprøver i henhold til lægens anvisninger:

Lægen vil tage nogle blodprøver, før du starter behandlingen med Opsumit og under behandlingen, for at kontrollere:

- Om du har blodmangel (nedsat antal røde blodlegemer).
- Om din lever fungerer korrekt

Hvis du har blodmangel (nedsat antal røde blodlegemer), kan du have følgende tegn:

- Svimmelhed
- Træthed/utilpashed/svaghed
- Hurtig puls, hjertebanken
- Bleghed

Kontakt lægen, hvis du bemærker nogen af disse tegn.

Tegn på, at din lever ikke fungerer korrekt, omfatter:

- Kvalme
- Opkastning
- Feber
- Mavesmerter
- Gulfarvning af huden og det hvide i øjnene (gulsot)
- Mørkfarvet urin
- Kløe i huden
- Usædvanlig træthed eller udmattelse (letargi eller træthed)
- Influenzalignende symptomer (led- og muskelsmerter med feber)

Kontakt omgående lægen, hvis du bemærker et eller flere af disse tegn.

Kontakt lægen, før du begynder at bruge Opsumit, hvis du har nyreproblemer. Macitentan kan medføre yderligere fald i blodtrykket og fald i hæmoglobin hos patienter med nyreproblemer.

Hos patienter med pulmonal venookklusiv sygdom (tilstopning af lungevenerne) kan brug af lægemidler til behandling af PAH, herunder Opsumit, medføre lungeødem. **Kontakt omgående lægen**, hvis du får tegn på lungeødem, såsom en pludselig, markant forværring af stakåndethed og lavt iltniveau, mens du bruger Opsumit. Din læge vil eventuelt foretage yderligere test og bestemme, hvilken behandling der er bedst for dig.

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn under 2 år, da virkningen og sikkerheden ikke er klarlagt.

Brug af andre lægemidler sammen med Opsumit

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Opsumit kan påvirke andre lægemidler.

Hvis du tager Opsumit sammen med andre lægemidler, herunder nedennævnte lægemidler, kan virkningen af Opsumit eller de andre lægemidler blive ændret. Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler:

- rifampicin, clarithromycin, telithromycin, ciprofloxacin, erythromycin (antibiotika, der anvendes til behandling af infektioner)
- phenytoin (et lægemiddel, der anvendes til behandling af krampeanfald)
- carbamazepin (anvendes til behandling af depression og epilepsi)
- prikbladet perikon (et urtepræparat, der anvendes til behandling af depression)

- ritonavir, saquinavir (anvendes til behandling af hiv-infektioner)
- nefazodon (anvendes til behandling af depression)
- ketoconazol (undtagen shampoo), fluconazol, itraconazol, miconazol, voriconazol (lægemidler, der anvendes mod svampeinfektioner)
- amiodaron (anvendes til at styre hjerterytmen)
- ciclosporin (anvendes til at forebygge afstødning af organer efter transplantation)
- diltiazem, verapamil (anvendes til at behandle for højt blodtryk eller specifikke hjerteproblemer)

Brug af Opsumit sammen med mad

Hvis du tager piperin som kosttilskud, kan det ændre den måde, som kroppen reagerer på visse lægemidler på, herunder Opsumit. Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis dette er tilfældet.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Opsumit kan skade ufødte børn, der undfanges før, under eller kort efter behandlingen.

- Hvis du er i den fødedygtige alder, skal du anvende en sikker præventionsmetode (kontraception), så længe du tager Opsumit. Tal med lægen herom.
- Tag ikke Opsumit, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid.
- Hvis du bliver gravid, eller får mistanke om, at du er gravid, mens du er i behandling med Opsumit, eller kort tid efter du er stoppet med at tage Opsumit (op til 1 måned), skal du straks kontakte lægen.

Hvis du er kvinde og i den fødedygtige alder vil lægen bede dig om at tage en graviditetstest, inden du starter med at tage Opsumit, og med jævne mellemrum (en gang om måneden) under behandlingen med Opsumit.

Det vides ikke, om Opsumit overføres til modermælken. Du må ikke amme, mens du er i behandling med Opsumit. Tal med lægen herom.

Frugtbarhed

Hvis du er mand og tager Opsumit, er det muligt, at medicinen kan nedsætte antallet af sædceller. Tal med din læge, hvis du har spørgsmål eller bekymringer herom.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Opsumit kan forårsage bivirkninger, såsom hovedpine og lavt blodtryk (anført i afsnit 4), og de symptomer, du har i forbindelse med din sygdom, kan også nedsætte din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Opsumit indeholder lactose, lecithin udledt fra soja og natrium

Opsumit indeholder en sukkerart, der kaldes for lactose. Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Opsumit indeholder lecithin, der er udledt fra soja. Hvis du er allergisk over for soja, må du ikke bruge dette lægemiddel (se afsnit 2 "Tag ikke Opsumit").

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Opsumit

Opsumit bør kun ordineres af en læge med erfaring i behandling af pulmonal arteriel hypertension.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Voksne og børn under 18 år, som vejer mindst 40 kg

Den anbefalede dosis af Opsumit er én 10 mg tablet én gang dagligt. Tabletten skal synkes hel med et glas vand. Tabletten må ikke tygges eller deles. Du kan tage Opsumit sammen med eller uden mad. Det er bedst at tage tabletten på samme tidspunkt hver dag.

Til børn, der vejer under 40 kg, fås Opsumit som 2,5 mg dispergible tabletter. Lægen vil anviser din dosis.

Hvis du har taget for meget Opsumit

Hvis du har taget flere tabletter end du har fået besked på at tage, kan du opleve hovedpine, kvalme eller opkastning. Spørg din læge til råds.

Hvis du har glemt at tage Opsumit

Hvis du glemmer at tage Opsumit, skal du tage en dosis, så snart du kommer i tanker om det. Herefter skal du fortsætte med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Opsumit

Opsumit er en behandling, som du skal blive ved med at tage for at holde din PAH under kontrol. Du må ikke stoppe med at tage Opsumit, medmindre du har aftalt det med lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Ikke almindelige alvorlige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 100 brugere)

- Allergiske reaktioner (hævede øjenomgivelser, hævelser i ansigt, læber, tunge eller svælg, kløe og/eller udslæt).

Kontakt omgående lægen, hvis du bemærker nogen af disse tegn.

Meget almindelige bivirkninger (kan påvirke mere end 1 ud af 10 brugere)

- Blodmangel (lavt antal røde blodlegemer) eller nedsat hæmoglobin
- Hovedpine
- Bronkitis (betændelse i luftvejene)
- Snue (betændelse i svælg og næse)
- Ødem (hævelse), særligt på ankler og fødder

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 brugere)

- Svælgkatar (halsbetændelse)
- Influenza
- Urinvejsinfektion (blærebetændelse)
- Hypotension (lavt blodtryk)
- Nasal obstruktion (tilstoppet næse)
- Forhøjede levertal
- Leukopeni (nedsat antal hvide blodlegemer)
- Trombocytopeni (nedsat antal blodplader)
- Blussen (hudrødme)
- Øget livmoderblødning

Bivirkninger hos børn og unge

Ovennævnte bivirkninger kan også ses hos børn. Yderligere bivirkninger, der er meget almindelige

hos børn, omfatter infektion i de øvre luftveje (bihule- eller halsbetændelse) og gastroenteritis (mave-tarm-infektion). Snue (kløende, rindende eller tilstoppet næse) er almindelig hos børn.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Opsumit efter den udløbsdato, der står på kartonen og blisteren efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Opsumit indeholder:

- Aktivt stof: macitentan. Hver tablet indeholder 10 mg macitentan.
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat (se afsnit 2 "Opsumit indeholder lactose, lecithin udledt fra soja og natrium"), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460i), povidon, natriumstivelsesglycolat type A (se afsnit 2 "Opsumit indeholder lactose, lecithin udledt fra soja og natrium"), magnesiumstearat (E470b), polysorbat 80 (E433), polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), talcum (E553b), sojalecithin (E322) (se afsnit 2 "Opsumit indeholder lactose, lecithin udledt fra soja og natrium") og xanthangummi (E415).

Udseende og pakningsstørrelser

Opsumit 10 mg filmovertukne tabletter er hvide til råhvide, bikonvekse, runde tabletter, der er præget med "10" på begge sider.

Opsumit leveres som 10 mg filmovertukne tabletter i blisterpakninger med 15 eller 30 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Opsumit 2,5 mg dispergible tabletter macitentan

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger. Denne indlægsseddel er skrevet til patienten ("du/dig") og til forældre og omsorgspersoner, som skal give dette lægemiddel til et barn.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på <http://www.indlaegsseddel.dk>.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage eller give Opsumit
3. Sådan skal du tage eller give Opsumit
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Opsumit indeholder det aktive stof macitentan, der tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes "endothelinreceptorantagonister".

Opsumit anvendes til langvarig behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH) hos børn i alderen 2 år til under 18 år med WHO-funktionsklasse II til III.

Det kan anvendes alene eller sammen med anden medicin mod PAH. PAH er højt blodtryk i de blodkar, der transporterer blodet fra hjertet til lungerne (lungearterierne). Hos personer, der har PAH, bliver disse arterier smallere, så hjertet skal arbejde hårdere for at pumpe blod igennem dem. Dette forårsager træthed, svimmelhed og åndenød.

Opsumit udvider lungearterierne, så det bliver nemmere for hjertet at pumpe blod igennem dem. Det får blodtrykket til at falde, lindrer symptomerne og forbedrer sygdomsforløbet.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage eller give Opsumit

Tag eller giv ikke Opsumit

- hvis du er allergisk over for macitentan eller et af de øvrige indholdsstoffer i Opsumit (angivet i afsnit 6).
- hvis du er gravid, planlægger at blive gravid, eller kan blive gravid, fordi du ikke anvender en sikker præventionsmetode (kontraception). Se afsnittet "Graviditet og amning".
- hvis du ammer. Se afsnittet "Graviditet og amning".
- hvis du har en leversygdom, eller hvis du har meget høje niveauer af leverenzymen i dit blod. Kontakt lægen, som vil vurdere, hvorvidt dette lægemiddel er egnet til dig.

Kontakt lægen, hvis noget af ovennævnte gør sig gældende for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager eller giver Opsumit.

Du skal have taget blodprøver i henhold til lægens anvisninger:

Lægen vil tage nogle blodprøver før og under behandlingen med Opsumit for at kontrollere:

- Om du har blodmangel (nedsat antal røde blodlegemer)
- Om din lever fungerer korrekt

Hvis du har blodmangel (nedsat antal røde blodlegemer), kan du have følgende tegn:

- Svimmelhed
- Træthed/utilpashed/svaghed
- Hurtig puls, hjertebanken
- Bleghed

Kontakt lægen, hvis du bemærker nogen af disse tegn.

Tegn på, at din lever ikke fungerer korrekt, omfatter:

- Kvalme
- Opkastning
- Feber
- Mavesmerter
- Gulfarvning af huden og det hvide i øjnene (gulsot)
- Mørkfarvet urin
- Kløe i huden
- Usædvanlig træthed eller udmattelse (letargi eller træthed)
- Influenzalignende symptomer (led- og muskelsmerter med feber)

Kontakt omgående lægen, hvis du bemærker et eller flere af disse tegn.

Kontakt lægen, før du begynder at bruge Opsumit, hvis du har nyreproblemer. Macitentan kan medføre yderligere fald i blodtrykket og fald i hæmoglobin hos patienter med nyreproblemer.

Hos patienter med pulmonal venookklusiv sygdom (tilstopning af lungevenerne) kan brug af lægemidler til behandling af PAH, herunder Opsumit, medføre lungeødem. **Kontakt omgående lægen**, hvis du får tegn på lungeødem, såsom en pludselig, markant forværring af stakåndethed og lavt iltniveau, mens du bruger Opsumit. Din læge vil eventuelt foretage yderligere test og bestemme, hvilken behandling der er bedst for dig.

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn under 2 år, da virkningen og sikkerheden ikke er klarlagt.

Brug af andre lægemidler sammen med Opsumit

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller barnet tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Opsumit kan påvirke andre lægemidler.

Hvis du tager eller giver Opsumit sammen med andre lægemidler, herunder nedennævnte lægemidler, kan virkningen af Opsumit eller de andre lægemidler blive ændret. Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler:

- rifampicin, clarithromycin, telithromycin, ciprofloxacin, erythromycin (antibiotika, der anvendes til behandling af infektioner)
- phenytoin (et lægemiddel, der anvendes til behandling af krampeanfald)
- carbamazepin (anvendes til behandling af depression og epilepsi)
- prikbladet perikon (et urtepræparat, der anvendes til behandling af depression)

- ritonavir, saquinavir (anvendes til behandling af hiv-infektioner)
- nefazodon (anvendes til behandling af depression)
- ketoconazol (undtagen shampoo), fluconazol, itraconazol, miconazol, voriconazol (lægemidler, der anvendes mod svampeinfektioner)
- amiodaron (anvendes til at styre hjerterytmen)
- ciclosporin (anvendes til at forebygge afstødning af organer efter transplantation)
- diltiazem, verapamil (anvendes til at behandle for højt blodtryk eller specifikke hjerteproblemer)

Brug af Opsumit sammen med mad

Hvis du tager piperin som kosttilskud, kan det ændre den måde, som kroppen reagerer på visse lægemidler på, herunder Opsumit. Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis dette er tilfældet.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Opsumit kan skade ufødte børn, der undfanges før, under eller kort efter behandlingen.

- Hvis du er i den fødedygtige alder, skal du anvende en sikker præventionsmetode (kontraception), så længe du tager Opsumit. Tal med lægen herom.
- Tag ikke Opsumit, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid.
- Hvis du bliver gravid, eller får mistanke om, at du er gravid, mens du er i behandling med Opsumit, eller kort tid efter du er stoppet med at tage Opsumit (op til 1 måned), skal du straks kontakte lægen.

Hvis du er kvinde og i den fødedygtige alder vil lægen bede dig om at tage en graviditetstest, inden du starter med at tage Opsumit, og med jævne mellemrum (en gang om måneden) under behandlingen med Opsumit.

Det vides ikke, om Opsumit overføres til modermælken. Du må ikke amme, mens du er i behandling med Opsumit. Tal med lægen herom.

Frugtbarhed

Hvis du er mand og tager Opsumit, er det muligt, at medicinen kan nedsætte antallet af sædceller. Tal med din læge, hvis du har spørgsmål eller bekymringer herom.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Opsumit kan forårsage bivirkninger, såsom hovedpine og lavt blodtryk (anført i afsnit 4), og de symptomer, du har i forbindelse med din sygdom, kan også nedsætte din evne til at cykle, føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Opsumit indeholder isomalt og natrium

Opsumit indeholder en sukkererstatning, der kaldes for isomalt. Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage eller give Opsumit

Opsumit bør kun ordineres af en læge med erfaring i behandling af pulmonal arteriel hypertension.

Tag eller giv altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Anbefalet dosis

Lægen vil fastsætte antallet af Opsumit tabletter på baggrund af barnets kropsvægt.

Sådan skal du tage eller give dette lægemiddel

- Tag eller giv Opsumit dispergible tabletter én gang om dagen.
- Tag eller giv dem på cirka samme tidspunkt hver dag.
- Tabletterne kan tages eller gives sammen med eller uden mad.

Opsumit dispergible tabletter må kun tages eller gives som en oral suspension

Opsumit dispergible tabletter skal opløses i væske til en oral suspension, før de kan gives til patienten. Den orale suspension kan enten klargøres på en ske eller i et lille glas. Sørg for, at hele dosen bliver indtaget. Du skal vaske og tørre dine hænder grundigt før og efter klargøring af lægemidlet.

Sådan klargør og tager eller giver du den orale suspension med en ske

1. Du klargør den orale suspension ved at blande det ordinerede antal dispergible tabletter med rumtempereret drikkevand på en ske.
2. Omrør forsigtigt væsken i 1 til 3 minutter ved hjælp af en knivspids. Derved opnås en hvid, uklar væske, som enten kan gives til barnet med det samme eller opblandes yderligere i en lille portion æblemos eller yoghurt for at gøre indgivelsen lettere.
3. Hæld lidt mere vand eller æblemos eller yoghurt på skeen, og få barnet til at indtage det, så du er sikker på, at al medicinen er blevet taget.
4. Hvis lægemidlet ikke bliver taget med det samme, skal du kassere det og klargøre en ny dosis.

I stedet for drikkevand kan den orale suspension også klargøres i appelsinjuice, æblejuice eller skummetmælk.

Sådan klargør og tager eller giver du den orale suspension i et lille glas

1. Du klargør den orale suspension ved at blande det ordinerede antal dispergible tabletter med en smule (højst 100 ml) rumtempereret drikkevand i et lille glas.
2. Omrør forsigtigt med en ske i 1 til 2 minutter. Derved opnås en hvid, uklar væske, som du skal få barnet til at drikke med det samme.
3. Hæld lidt mere vand i det lille glas, og omrør indholdet med den samme ske, og få barnet til at drikke hele indholdet i glasset, så du er sikker på, at al medicinen er blevet taget.
4. Hvis lægemidlet ikke bliver taget med det samme, skal du kassere det og klargøre en ny dosis.

Særlige oplysninger til omsorgspersoner

Omsorgspersoner rådes til at undgå kontakt med suspensioner af Opsumit dispergible tabletter. Vask hænderne grundigt før og efter klargøring af suspensionen.

Hvis du har taget eller givet for meget Opsumit

Hvis du har taget eller givet flere tabletter end du har fået besked på at tage, kan du opleve hovedpine, kvalme eller opkastning. Spørg din læge til råds.

Hvis du har glemt at tage eller give Opsumit

Hvis du glemmer at tage eller give Opsumit, skal du tage eller give en dosis, så snart du kommer i tanker om det. Herefter skal du fortsætte med at tage eller give tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage eller give en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage eller give Opsumit

Opsumit er en behandling, som du skal blive ved med at tage for at holde din PAH under kontrol. Du må ikke stoppe med at tage eller give Opsumit, medmindre du har aftalt det med lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Ikke almindelige alvorlige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 100 brugere)

- Allergiske reaktioner (hævede øjenomgivelser, hævelser i ansigt, læber, tunge eller svælg, kløe og/eller udslæt).

Kontakt omgående lægen, hvis du bemærker nogen af disse tegn.

Meget almindelige bivirkninger (kan påvirke mere end 1 ud af 10 brugere)

- Blodmangel (lavt antal røde blodlegemer) eller nedsat hæmoglobin
- Hovedpine
- Bronkitis (betændelse i luftvejene)
- Snue (betændelse i svælg og næse)
- Ødem (hævelse), særligt på ankler og fødder

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 brugere)

- Svælgkatar (halsbetændelse)
- Influenza
- Urinvejsinfektion (blærebetændelse)
- Hypotension (lavt blodtryk)
- Nasal obstruktion (tilstoppet næse)
- Forhøjede levertal
- Leukopeni (nedsat antal hvide blodlegemer)
- Trombocytopeni (nedsat antal blodplader)
- Blussen (hudrødme)
- Øget livmoderblødning

Bivirkninger hos børn og unge

Ovennævnte bivirkninger kan også ses hos børn. Yderligere bivirkninger, der er meget almindelige hos børn, omfatter infektion i de øvre luftveje (bihule- eller halsbetændelse) og gastroenteritis (mave-tarm-infektion). Snue (kløende, rindende eller tilstoppet næse) er almindelig hos børn.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Opsumit efter den udløbsdato, der står på kartonen og blisteren efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Opsumit indeholder:

- Aktivt stof: macitentan. Hver dispergibel tablet indeholder 2,5 mg macitentan.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol (E421), isomalt (E953), croscarmellosematrium (E468), magnesiumstearat (E470b) (se afsnit 2 "Opsumit indeholder isomalt og natrium").

Udseende og pakningsstørrelser

Opsumit 2,5 mg dispergible tabletter er hvide til næsten hvide, runde tabletter, der er præget med "2,5" på den ene side og med "Mn" på den anden side.

Opsumit leveres som 2,5 mg dispergible tabletter i en perforeret enhedsdosisblister (aluminium/aluminium), der indeholder 30 x 1 dispergible tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.