

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Opsumit 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg matsitentaani (*macitentanum*).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab ligikaudu 37 mg laktoosi (monohüdraadina) ja ligikaudu 0,06 mg sojaletsitiini (E322).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

5,5 mm ümmargused kaksikkumerad valged või valkjad õhukese polümeerikattega tabletid, mille mõlemal küljel on pimetrükk „10“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Opsumit on näidustatud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni pikaajaliseks raviks WHO II või III funktsionaalsesse klassi kuuluvatel täiskasvanud patsientidel mono- või kombinatsioonravina.

Efektiivsust on tõestatud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni populatsioonis, mis hõlmab idiopaatilist ja pärilikku pulmonaalset arteriaalset hüpertensiooni, sidekoehaigusega seotud pulmonaalset arteriaalset hüpertensiooni ja korrigeeritud lihtsa kaasasündinud südamehaigusega kaasnevat pulmonaalset arteriaalset hüpertensiooni (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi võib alustada ja jälgida ainult pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravis kogunud arst.

Annustamine

Soovitav annus on 10 mg üks kord ööpäevas.

Patsientide erirühmad

Eakad

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Farmakokineetiliste andmete põhjal ei ole kerge, mõõduka või raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel annuse korrigeerimine vajalik (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Matsitentaani kasutamise kliinilised kogemused pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel, kellel on mõõdukas või raske maksafunktsiooni kahjustus, siiski puuduvad. Ravi Opsumitiga ei tohi alustada raske

maksakahjustusega või maksa aminotransferaaside kliiniliselt oluliselt kõrge tasemega patsientidel (rohkem kui 3 korda üle normi ülemise piiri ($> 3 \times$ normi ülemine piir); vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Neerukahjustus

Farmakokineetiliste andmete põhjal ei ole neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel annuse korrigeerimine vajalik. Matsitentaani kasutamise kliinilised kogemused pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel, kellel on raske neerufunktsiooni kahjustus, puuduvad. Opsumiti kasutamine dialüüsi saavatel patsientidel ei ole soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Matsitentaani ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Õhukese polümeerikatttega tabletid ei ole osadeks murtavad ning tuleb alla neelata tervelt, koos veega. Neid võib võtta koos toiduga või ilma.

Opsumiti tuleb võtta iga päev ligikaudu samal ajal. Kui patsiendil jääb Opsumiti annus vahele, tuleb patsiendile öelda, et ta võtaks selle niipea kui võimalik ning jätkaks siis järgmise annusega regulaarsel ettenähtud ajal. Patsiendile tuleb öelda, et ta ei võtaks korraga kahte annust, kui üks annus jäi vahele.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, soja või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Rasedus (vt lõik 4.6).
- Rasestumisvõimelised naised, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Imetamine (vt lõik 4.6).
- Raske maksakahjustusega (tsirroosiga või ilma) patsiendid (vt lõik 4.2).
- Maksa aminotransferaaside (aspartaataminotransferaas (ASAT) ja/võialaniinaminotransferaas (ALAT) ravigeelsed väärtused $> 3 \times$ normi ülemise piiri) (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maailma Terviseorganisatsiooni standardite alusel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni I funktsionaalsesse klassi kuuluvatel patsientidel ei ole matsitentaani kasu/riski suhe kindlaks tehtud.

Maksa funktsioon

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga ja endoteliini retseptori antagonistide (ERA) kasutamisega on seostatud maksa aminotransferaaside (ASAT, ALAT) taseme tõusu. Ravi Opsumitiga ei tohi alustada patsientidel, kellel on raske maksakahjustus või aminotransferaaside tase kõrge ($> 3 \times$ normi ülemise piiri) (vt lõigud 4.2 ja 4.3), ning ei ole soovitatav mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel. Enne ravi alustamist Opsumitiga tuleb teha maksaensüümide analüüsid.

Patsiente tuleb jälgida maksakahjustuse nähtude suhtes ja soovitatav on jälgida igakuiselt ALAT-i ja ASAT-i tasemeid. Seletamatute, kliiniliselt oluliste aminotransferaaside tasemete püsivate tõusude korral või kui nende tõusudega kaasnevad bilirubiinitaseme tõus $> 2 \times$ normi ülemise piiri või maksakahjustuse kliinilised sümptomid (nt kollatõbi), tuleb ravi Opsumitiga lõpetada.

Ravi Opsumitiga uuesti alustamist võib kaaluda pärast maksaensüümide tasemete normaliseerumist patsientidel, kellel ei ole tekkinud maksakahjustuse kliinilisi sümptomeid. Soovitatav on pidada nõu hepatoloogiga.

Hemoglobiini kontsentratsioon

Endoteliini retseptori antagonistide (ERA), sh matsitentaaniga on seostatud hemoglobiini kontsentratsioonide vähenemist (vt lõik 4.8). Platseebokontrolliga uuringutes ei olnud matsitentaaniga seotud hemoglobiini kontsentratsiooni langused progresseeruvad, vaid stabiliseerusid pärast esimest 4...12 ravinädalat ja püsisid pikaajalise ravi jooksul stabiilsed. Matsitentaani ja teiste ERA-de kasutamisel esines vererakkude ülekannet vajava aneemia juhtumeid. Raske aneemiaga patsientidele ei ole ravi alustamine Opsumitiga soovitatav. Enne ravi alustamist on soovitatav mõõta hemoglobiini kontsentratsioone ja korrata analüüse vastavalt kliinilisele näidustusele.

Pulmonaalne veno-oklusiivne haigus

Vasodilataatorite (põhiliselt prostatsükliinide) kasutamisel pulmonaalse veno-oklusiivse haigusega patsientidel on esinenud kopsuturse juhtumeid. Seega, kui pulmonaalse hüpertensiooniga patsientidel ilmnevad matsitentaani manustamisel kopsuturse nähud, tuleb kaaluda kaasuva pulmonaalse veno-oklusiivse haiguse võimalikkust.

Kasutamine rasestumisvõimelistel naistel

Rasestumisvõimelistel naistel võib ravi Opsumitiga alustada vaid sel juhul, kui on kontrollitud raseduse puudumist, patsienti on nõustatud sobivate rasestumisvastaste vahendite suhtes ning ta kasutab efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.3 ja 4.6). Naised ei tohi rasestuda 1 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist Opsumitiga. Ravi ajal Opsumitiga on soovitatav teha igakuiseid rasedusteste, mis võimaldavad rasedust varakult avastada.

Kasutamine samaaegselt tugevate CYP3A4 indutseerijatega

Tugevate CYP3A4 indutseerijate samaaegne kasutamine võib vähendada matsitentaani efektiivsust. Matsitentaani kasutamist koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt rifampitsiin, naistepuna, karbamasepiin ja fenütoiin) tuleb vältida (vt lõik 4.5).

Kasutamine samaaegselt tugevate CYP3A4 inhibiitoritega

Matsitentaani manustamisel samaaegselt tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt itrakonasool, ketokonasool, vorikonasool, klaritromütsiin, telitromütsiin, nefasodoon, ritonaviir ja sakvinaaviir) tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

Kasutamine samaaegselt mõõdukate topelt või kombineeritud CYP3A4 ja CYP2C9 inhibiitoritega

Matsitentaani manustamisel samaaegselt mõõdukate CYP3A4 ja CYP2C9 topelt inhibiitoritega (nt flukonasool ja amiodaroon) tuleb rakendada ettevaatust (vt lõik 4.5).

Samuti tuleb rakendada ettevaatust matsitentaani samaaegsel manustamisel nii mõõduka CYP3A4 inhibiitoriga (nt tsiprofloksatsiin, tsüklosporiin, diltiaseem, erütromütsiin, verapamiil) kui ka mõõduka CYP2C9 inhibiitoriga (nt mikonasool, piperiin) (vt lõik 4.5).

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel võib ravi ajal matsitentaaniga suurened hüpotensiooni ja aneemia tekkimise risk. Seetõttu tuleb kaaluda vererõhu ja hemoglobiinitaseme jälgimist. Matsitentaani kasutamise kliinilised kogemused raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel, kellel on pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon, puuduvad. Selle populatsiooni puhul tuleb olla

ettevaatlik. Matsitentaani kasutamise kogemused dialüüsi saavatel patsientidel puuduvad, seetõttu ei ole Opsumiti soovitatav sellel populatsioonil kasutada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Abiained

Opsumit sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, täielik laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire, ei tohi seda ravimpreparaati kasutada.

Opsumit sisaldab sojaletsitiini. Kui patsient on soja suhtes ülitundlik, ei tohi Opsumiti kasutada (vt lõik 4.3).

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro uuringud

Tsütokroom P450 CYP3A4 on peamine ensüüm, mis osaleb matsitentaani metabolismis ja selle aktiivse põhimetaboliidi moodustumises, vähesel määral osalevad ka ensüümid CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2C19 (vt lõik 5.2). Matsitentaanil ja selle aktiivsel metaboliidil puudub kliiniliselt oluline inhibeeriv või indutseeriv mõju tsütokroom P450 ensüümidele.

Matsitentaan ja selle aktiivne metaboliit ei inhibeeri kliiniliselt asjakohastel kontsentratsioonidel maksa ega neerude sissevoolu transportereid, sealhulgas orgaanilisi anioone transportivaid polüpeptiide (OATP1B1 ja OATP1B3). Matsitentaan ja selle aktiivne metaboliit ei ole OATP1B1 ja OATP1B3 olulised substraadid, vaid sisenevad maksa passiivse difusiooni teel.

Matsitentaan ja selle aktiivne metaboliit ei inhibeeri maksa ega neerude väljavoolu pumpi kliiniliselt asjakohastel kontsentratsioonidel, sealhulgas multiravimresistentsust vahendavat valku (P-gp, MDR-1) ja multiravim- ja toksiiniekstrusiooni transportereid (MATE1 ja MATE2-K). Matsitentaan ei ole P-gp/MDR-1 substraat.

Matsitentaan ja selle aktiivne metaboliit ei oma kliiniliselt olulist kontsentratsioonides koostoimet valkudega, mis osalevad maksa sapisoolade transpordis, s.t sapisoolade väljavoolu pumba (BSEP) ja naatriumist sõltuvat taurokolaati kaastransportiva polüpeptiidiga (NTCP).

In vivo uuringud

Tugevad CYP3A4 indutseerivad ained. Samaaegne ravi rifampitsiini kui tugeva CYP3A4 indutseeriva ainega 600 mg ööpäevas vähendas matsitentaani plasmakontsentratsiooni tasakaalukontsentratsioonil 79%, kuid ei mõjutanud selle aktiivse metaboliidi kontsentratsiooni. Tuleb võtta arvesse matsitentaani efektiivsuse vähenemist tugeva CYP3A4 indutseeriva aine nagu rifampitsiini samaaegsel kasutamisel. Matsitentaani samaaegset kasutamist tugevatoimeliste CYP3A4 indutseerivate ainetelega tuleb vältida (vt lõik 4.4).

Ketokonasool. Ketokonasooli kui tugeva CYP3A4 inhibiitori manustamisel 400 mg üks kord ööpäevas suurenes matsitentaani plasmakontsentratsioon ligikaudu kahekordselt. Füsioloogial põhinevat farmakokineetilist modelleerimist kasutades oli prognoositav suurenemine ketokonasooli kasutamisel 200 mg kaks korda ööpäevas ligikaudu kolmekordne. Tuleb võtta arvesse sellise modelleerimisega seotud ebamäärasust. Matsitentaani aktiivse metaboliidi kontsentratsioon vähenes 26%. Matsitentaani manustamisel samaaegselt tugevate CYP3A4 inhibiitoritega tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Flukonasool. Füsioloogial põhinevat farmakokineetilist modelleerimist kasutades võib mõõduka CYP3A4 ja CYP2C9 topelt inhibiitori flukonasooli 400 mg ööpäevaste annuste manustamisel matsitentaani kontsentratsioon suurendada ligikaudu 3,8 korda. Samas puudusid kliiniliselt olulised muutused matsitentaani aktiivse metaboliidi ekspositsioonides. Tuleb arvestada teatud ebaselgusega

sellise modelleerimise korral. Matsitentaani manustamisel samaaegselt mõõdukate CYP3A4 ja CYP2C9 topelt inhibiitoritega (nt flukonasool ja amiodaroon) tuleb rakendada ettevaatust (vt lõik 4.4).

Samuti tuleb rakendada ettevaatust matsitentaani samaaegsel manustamisel nii mõõduka CYP3A4 inhibiitoriga (nt tsiprofloksatsiin, tsüklosporiin, diltiaseem, erütromütsiin, verapamiil) kui ka mõõduka CYP2C9 inhibiitoriga (nt mikonasool, piperiin) (vt lõik 4.4).

Varfariin. Matsitentaani manustamine korduvate annustena 10 mg üks kord ööpäevas S-varfariini (CYP2C9 substraat) ega R-varfariini (CYP3A4 substraat) kontsentratsiooni pärast 25 mg varfariini ühekordset annust ei mõjutanud. Matsitentaan ei mõjutanud varfariini farmakodünaamilist toimet rahvusvahelisele normaliseeritud suhtarvule (INR). Varfariin ei mõjutanud matsitentaani ja selle aktiivse metaboliidi farmakokineetikat.

Sildenafil. Matsitentaani samaaegsel manustamisel 10 mg üks kord ööpäevas suurenes püsikontsentratsioonil sildenafili kontsentratsioon 20 mg kolm korda ööpäevas manustamisel 15%. Sildenafil kui CYP3A4 substraat ei mõjutanud matsitentaani farmakokineetikat, kuid matsitentaani aktiivse metaboliidi kontsentratsioon vähenes 15%. Need muutused ei ole kliiniliselt olulised. Platseeboga kontrollitud uuringus pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel tõestati matsitentaani efektiivsust ja ohutust kasutamisel koos sildenafiliga.

Tsüklosporiin A. Samaaegne ravi tsüklosporiin A kui ühtaegu CYP3A4 ja OATP inhibiitoriga 100 mg kaks korda ööpäevas ei mõjutanud matsitentaani ja selle aktiivse metaboliidi püsikontsentratsiooni kliiniliselt olulisel määral.

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid. Matsitentaani kasutamine 10 mg üks kord ööpäevas suukaudse rasestumisvastase vahendi (noretisteroon 1 mg ja etüüülöstradiool 35 µg) farmakokineetikat ei mõjutanud.

Rinnavähi resistentse valgu (breast cancer resistance protein, BCRP) substraadist ravimid. Matsitentaani kasutamine 10 mg üks kord ööpäevas ei mõjutanud BCRP substraadist ravimite (1 mg riotsiguaati; 10 mg rosuvastatiini) farmakokineetikat.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kasutamine rasestumisvõimelistel naistel/kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestumisvõimelistel naistel võib ravi Opsumitiga alustada vaid sel juhul, kui on kontrollitud raseduse puudumist, patsienti on nõustatud sobivate rasestumisvastaste vahendite suhtes ning ta kasutab efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Naised ei tohi rasestuda 1 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist Opsumitiga. Ravi ajal Opsumitiga on soovitatav teha igakuiseid rasedusteste, mis võimaldavad rasedust varakult avastada.

Rasedus

Matsitentaani kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Opsumit on vastunäidustatud raseduse ajal ja fertiilses eas naistele, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas matsitentaan eritub rinnapiima. Rottidel erituvad matsitentaan ja selle metaboliidid laktatsiooni ajal piima (vt lõik 5.3). Riski imetatavatele imikutele ei saa välistada. Opsumit on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3).

Meeste fertiilsus

Pärast isasloomade ravi matsitentaaniga täheldati munandite tuubulite atroofia tekkimist (vt lõik 5.3). ERA-sid võtvatel patsientidel on täheldatud spermatoosidide hulga vähenemist. Sarnaselt teistele ERA-dele võib matsitentaanil olla kahjulik mõju meeste spermatogeneesile.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Matsitentaan mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Toimete kohta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Samas võivad tekkida kõrvaltoimed (nt peavalu, hüpotensioon), mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed on nasofarüngiit (14%), peavalu (13,6%) ja aneemia (13,2%, vt lõik 4.4). Enamik kõrvaltoimetest on kerge või mõõduka raskusastmega.

Kõrvaltoimete tabel

Matsitentaani ohutust hinnati pikaajalises platseebokontrolliga uuringus (uuring SERAPHIN) 742 patsiendil, kellel oli sümptomaatiline pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon. Ravi keskmine kestus oli matsitentaani 10 mg rühmas 103,9 nädalat ja platseeborühmas 85,3 nädalat. Selles kliinilises uuringus matsitentaani kasutamisel esinenud kõrvaltoimed on esitatud alltoodud tabelis. Tabel sisaldab ka turuletulekujärgseid kõrvaltoimeid.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Nasofarüngiit
	Väga sage	Bronhiit
	Sage	Farüngiit
	Sage	Gripp
	Sage	Kuseteede infektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Aneemia, hemoglobiinitaseme langus ⁵
	Sage	Leukopeenia ⁶
	Sage	Trombotsütopeenia ⁷

Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkusreaktsioonid (nt angioödem, kihelus, lööve) ¹
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpotensioon ² , õhetus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Ninakinnisus ¹
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Aminotransferaasi aktiivsuse tõus ⁴
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Turse, vedelikupeetus ³

¹ Platseebokontrolliga uuringute koondandmete põhjal.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

² Hüpotensiooni on seostatud ERA-de, sh matsitentaani kasutamisega. Pikaajalises topeltpimedas uuringus esines pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel hüpotensiooni 7,0% ja 4,4% patsientidest, kes kasutasid vastavalt 10 mg matsitentaani ja platseebot. See vastas 3,5 nähule 100 patsiendiaasta kohta 10 mg matsitentaani rühmas võrreldes 2,7 nähuga 100 patsiendiaasta kohta platseeborühmas.

³ ERA-de, sh matsitentaani kasutamisega on seostatud tursete/veepeetuse tekkimist. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientide pikaajalises topeltpimedas uuringus esines turset kõrvaltoimena 10 mg matsitentaani ja platseeboga ravirühmades vastavalt 21,9% ja 20,5%. Idiopaatilise kopsufibroosiga patseintide topeltpimedas uuringus esines perifeerset turset kõrvaltoimena matsitentaani ja platseebo ravirühmades vastavalt 11,8% ja 6,8%. Kahes topeltpimedas kliinilises uuringus süsteemse skleroosiga seotud sõrme- ja varbahaavanditega patsientidega esines perifeerset turset kõrvaltoimena 10 mg matsitentaani rühmades 13,4% kuni 16,1% ja platseeborühmades 6,2% kuni 4,5%.

Laboratoorsed kõrvalekalded

⁴ Maksa aminotransferaasid

Topeltpimedas uuringus oli pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel $> 3 \times$ normi ülemise piiri tõusnud aminotransferaaside (ALAT/ASAT) esinemissagedus 10 mg matsitentaani rühmas 3,4% ja platseeborühmas 4,5%. Tõuse $> 5 \times$ normi ülemise piiri esines 2,5% patsientidel 10 mg matsitentaani rühmas võrreldes 2%-ga platseeborühma patsientidel.

⁵ Hemoglobiin

Topeltpimedas uuringus seostati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel 10 mg matsitentaani kasutamist hemoglobiinitaseme keskmise langusega 1 g/dl võrreldes platseeboga. Hemoglobiini kontsentratsiooni langus alla 10 g/dl võrreldes ravieelse tasemega esines 8,7% patsientidest, keda raviti 10 mg matsitentaaniga, ja 3,4% platseeboga ravitud patsientidest.

⁶ Vere valgelibled

Topeltpimedas uuringus seostati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel 10 mg matsitentaani kasutamist leukotsüütide keskmise arvu vähenemisega $0,7 \times 10^9/l$ ravieelsest tasemest võrreldes selle mittemuutumisega platseeboga ravitud patsientidel.

⁷ Trombotsüüdid

Topeltpimedas uuringus seostati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel 10 mg matsitentaani kasutamist trombotsüütide keskmise arvu vähenemisega $17 \times 10^9/l$ võrreldes keskmise vähenemisega $11 \times 10^9/l$ platseeboga ravitud patsientidel.

Pikaajaline ohutus

Kesktes topeltpimedas uuringus SERAPHIN osalenud 742 patsiendist 550 jätkasid pikaajalises avatud jätku-uuringus. (Avatud kohordis oli 182 patsienti, kes jätkasid matsitentaani annusega 10 mg, ning 368 patsienti, kes said platseebot või 3 mg matsitentaani ja viidi üle 10 mg matsitentaanile.)

Nende 550 patsiendi pikaajaline jälgimine ekspositsiooni mediaaniga 3,3 aastat ja maksimaalse ekspositsiooniga 10,9 aastat näitas, et ohutusprofiil oli kooskõlas eespool kirjeldatud uuringu SERAPHIN topeltpimedas faasis täheldatuga.

Lapsed

Matsitentaani ohutus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Matsitentaani manustati tervetele uuringus osalejatele ühekordse annusena kuni 600 mg. Kõrvaltoimetenähtetena täheldati peavalu, iiveldust ja oksendamist. Üleannustamise korral tuleb rakendada vastavalt vajadusele tavapäraseid toetavaid ravivõtteid. Kuna matsitentaan seondub tugevasti valkudega, ei ole dialüüs tõenäoliselt efektiivne.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hüpertensioonivastased ained, kopsu arteriaalse hüpertensiooni vastased ained, ATC-kood: C02KX04.

Toimemehhanism

Endoteliin (ET)-1 ja selle retseptorid (ET_A ja ET_B) vahendavad mitmesuguseid toimeid, näiteks vasokonstriksiooni, fibroosi, proliferatsiooni, hüpertroofiat ja põletikku. Selliste haigusseisundite puhul nagu pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon on paikne ET-süsteem üles reguleeritud ja osaleb vaskulaarses hüpertroofias ja elundite kahjustustes.

Matsitentaan on suukaudsel manustamisel aktiivne tugevatoimeline endoteliini retseptori antagonist, mis on aktiivne nii ET_A kui ka ET_B retseptori suhtes ja ligikaudu 100 korda selektiivsem ET_A kui ET_B suhtes *in vitro*. Matsitentaanil on suur afiinsus ja see püsib kaua inimese kopsuarterite silelihasrakkude ET-retseptorites. See takistab teiseste sõnumikandesüsteemide aktiveerimist endoteliini vahendusel, mille tulemuseks on vasokonstriksioon ja silelihasrakkude proliferatsioon.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Efektiivsus pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel

Mitmekeskuselises topeltpimedas platseeboga kontrollitud, paralleelrühmadega, nähtudepõhises III faasi ravitulemuste uuringus (AC-055-302/SERAPHIN) osales 742 sümptomaatilise pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsienti, kes randomiseeriti kolme ravirühma (platseebo [N = 250], 3 mg [N = 250] või 10 mg [N = 242] matsitentaani üks kord ööpäevas) hindamaks ravi pikaajalist mõju haigestumisele või suremusele.

Ravieelselt kasutas enamik kaasatud patsientidest (64%) stabiilses annuses spetsiaalset pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravimit – suukaudseid fosfodiesteraasi inhibiitoreid (61%) ja/või inhaleeritavaid/suukaudseid prostanoidide (6%).

Esmane tulemusnäitaja oli aeg esmakordse haigestumise või surmani, mis lõpetas topeltpimeda ravi ja mida määratleti surma või kodade septostoomia või kopsu siirdamise või intravenoosse (i.v.) või subkutaanse (s.c.) prostanoidravi alustamisena või mõne muu pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni süvenemisenäitajana. Muu pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni süvenemise määratlemiseks on vajalik kõigi kolme järgmise komponendi olemasolu: 6 minuti käimistesti vahemaa püsiv lühenemine vähemalt 15% ravi algusega võrreldes; pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni sümptomite süvenemine (Maailma Tervisorganisatsiooni funktsionaalse klassi halvenemine või parempoolse südamepuudulikkuse süvenemine); ja uue pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi vajadus. Kõiki nähte kinnitas sõltumatu hindamiskomitee, kes oli määratud ravi suhtes pimendatud.

Kõikide patsientide elulemust jälgiti uuringu lõpuni. Uuring tunnistati lõppenuks esmaste tulemusnäitajate eelnevalt määratletud arvu saavutamisel. Ravi lõpu ja uuringu lõpetamise vahelisel perioodil võisid patsiendid saada avatult matsitentaani 10 mg või alternatiivset pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi. Topeltpimeda ravi üldine mediaanne kestus oli 115 nädalat (kuni maksimaalselt 188 nädalat matsitentaani kasutamist).

Kõikide patsientide keskmine vanus oli 46 aastat (vanusevahemik 12-85 aastat, sealhulgas 20 patsienti alla 18-aastased, 706 patsienti vanuses 18-74 aastat ja 16 patsienti vanuses 75 aastat ja vanemad) ja enamik uuringus osalejatest olid europiidest rassist (55%) ja naised (77%). Maailma Tervishoiuorganisatsiooni määratluse järgi II, III ja IV funktsionaalsesse klassi kuulus vastavalt ligikaudu 52%, 46% ja 2% patsientidest.

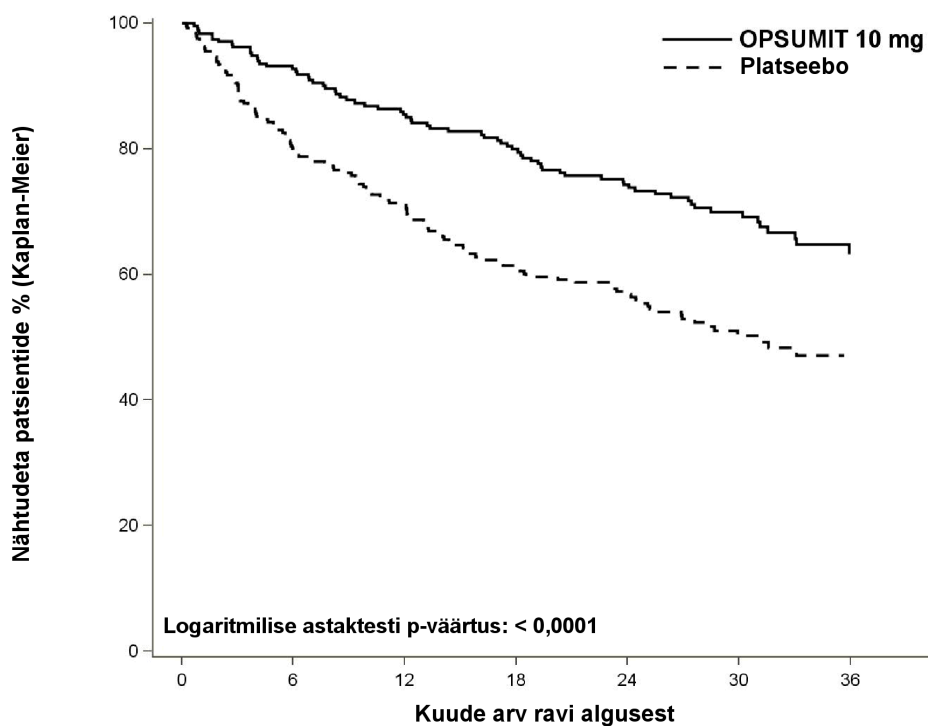
Kõige sagedam haiguse põhjus uuringu populatsioonis oli idiopaatiline või pärilik pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (57%), millele järgnes sidekoehaigustest põhjustatud pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (31%), korrigeeritud lihtsa kaasasündinud südamehaigusega seotud pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (8%) ja muu etioloogiaga pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (ravimpreparaadid ja toksiidid [3%] ja HIV [1%]).

Tulemusnäitajad

10 mg matsitentaaniga ravimise tulemusena vähenes kuni ravi lõpuni haigestumise-suremuse liittulemusnäitaja risk 45% (riskisuhe [HR] 0,55; 97,5% usaldusvahemik: 0,39 kuni 0,76; logaritmilise astak testi $p < 0,0001$) võrreldes platseeboga [joonis 1 ja tabel 1]. Ravitoime saavutati varakult ja püsis.

10 mg matsitentaani efektiivsus esmase tulemusnäitaja suhtes oli ühesugune kõikides vanuse, soo, rahvuse, geograafilise piirkonna, etioloogia, monoterapiana või koos muu pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviga ravimise ning Maailma Terviseorganisatsiooni funktsionaalsete klasside (I/II ja III/IV) järgi moodustatud alarühmades.

Joonis 1 Esmase haigestumise/suremuse sündmuse tekkimise hindamine Kaplan-Meieri järgi SERAPHIN-is



Riskiga patsientide arv

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

Tabel 1 Tulemusnähtude kokkuvõte

Tulemusnäitajad ja statistilised andmed	Nähtudega patsiendid		Ravi võrdlus: matsitentaan 10 mg vs. platseebo			
	Platseebo (N = 250)	Matsitentaan 10 mg (N = 242)	Riski absoluutne vähenemine	Riski suhteline vähenemine (97,5% usaldusvahemik)	HR ^a (97,5% usaldusvahemik)	Logaritmilise astaktesti p-väärtus
Haigestumise-suremuse sündmus ^b	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Surm ^c n (%)	19 (7,6%)	14 (5,8%)	2%	36% (-42%; 71%)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
PAH süvenemine n (%)	93 (37,2%)	59 (24,4%)	13%	49% (27%; 65%)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
i.v./s.c. prostanoidravi alustamine n (%)	6 (2,4%)	1 (0,4%)	2%			

^a = Coxi proportsionaalsete riskide mudeli põhjal

^b = patsientide %, kellel sündmus tekkis 36 kuu jooksul = 100 × (1 – KM hinnang)

^c = surm kõikidel põhjustel kuni ravi lõpuni olenemata sellele eelnenud süvenemisest

Surmajuhtumite arv kõikidel põhjustel kuni ravi lõpuni oli 10 mg matsitentaani rühmas 35 võrreldes 44-ga platseeborühmas (HR 0,77; 97,5% usaldusvahemik: 0,46 kuni 1,28).

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga seotud surma või haiglaravi vajaduse risk vähenes kuni ravi lõpuni (HR 0,50; 97,5% usaldusvahemik: 0,34 kuni 0,75; logaritmilise astaktesti $p < 0,0001$) 10 mg matsitentaani rühmas 50% (50 nähtu) võrreldes platseeboga (84 nähtu). 36. kuuks oli pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni tõttu haiglaravile võetud või pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga seotud põhjusel surnud 44,6% platseebot kasutanud patsientidest ja 29,4% 10 mg matsitentaani kasutanud patsientidest (riski absoluutne vähenemine = 15,2%).

Sümptomitega seotud tulemusnäitajad

Teise tulemusnäitajana hinnati füüsilist jõudlust. 10 mg matsitentaaniga ravi tulemusena pikenes 6. kuuks 6 minuti käimistesti platseeboga korrigeeritud keskmine vahemaa 22 meetrit (97,5% usaldusvahemik: 3 kuni 41; $p = 0,0078$). 6 minuti käimistesti hindamisel funktsionaalse klassi järgi oli platseeboga korrigeeritud keskmine pikenedamine ravi algusest 6. kuuni III/IV funktsionaalsesse klassi kuuluvatel patsientidel 37 meetrit (97,5% usaldusvahemik: 5 kuni 69) ja I/II funktsionaalsesse klassi kuuluvatel patsientidel 12 meetrit (97,5% usaldusvahemik: -8 kuni 33). Matsitentaaniga saavutatud 6 minuti käimistesti vahemaa püsis kogu uuringu jooksul.

10 mg matsitentaaniga ravi korral saavutati 6. kuuks 74% suurema tõenäosusega Maailma Terviseorganisatsiooni järgi määratletud funktsionaalse klassi paranemine võrreldes platseeboga (riskisuhe 1,74; 97,5% usaldusvahemik: 1,10 kuni 2,74; $p = 0,0063$).

10 mg matsitentaani parandas küsimustikuga SF-36 hinnatud elukvaliteeti.

Hemodünaamikaga seotud tulemusnäitajad

Hemodünaamilisi parameetreid hinnati patsientide alamrühmas (platseebo [N = 67], 10 mg matsitentaani [N = 57]) pärast 6-kuulist ravi. 10 mg matsitentaaniga ravitud patsientidel saavutati kopsude vaskulaarse resistentsuse mediaanne vähenemine 36,5% (97,5% usaldusvahemik: 21,7 kuni 49,2%) ja südame indeksi suurenemine 0,58 l/min/m² (97,5% usaldusvahemik: 0,28 kuni 0,93 l/min/m²) võrreldes platseeboga.

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) pikaajalised andmed

Pikaajalised jälgimisandmed on saadud 242 patsiendilt, keda raviti 10 mg matsitentaaniga uuringu SERAPHIN topeletpimedas faasis; neist 182 jätkasid matsitentaaniga avatud jätku-uuringus (SERAPHIN OL) (topeletpime/avatud kohort). Elulemuse Kaplan-Meieri hinnangud 1, 2, 5, 7 ja 9 aasta pärast olid vastavalt 95%, 89%, 73%, 63% ja 53%. Jälgimisperioodi mediaan oli 5,9 aastat.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada matsitentaaniga läbi viidud uuringute tulemused laste kõikide alarühmade kohta pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Matsitentaani ja selle aktiivse metaboliidi farmakokineetikat on dokumenteeritud peamiselt tervetel uuringus osalejatel. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel oli matsitentaani kontsentratsioon ligikaudu 1,2 korda suurem kui tervetel uuringus osalejatel. Matsitentaanist ligikaudu 5 korda väiksema tugevusega aktiivse metaboliidi kontsentratsioon patsientidel oli ligikaudu 1,3 korda suurem kui tervetel uuringus osalejatel. Matsitentaani farmakokineetika pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel ei olenenud haiguse raskusest.

Pärast korduvat manustamist on matsitentaani farmakokineetika annusega proportsionaalne kuni annuseni 30 mg (kaasa arvatud).

Imendumine

Matsitentaani maksimaalsed kontsentratsioonid vereplasmas saavutatakse ligikaudu 8 tunni möödumisel manustamisest. Seejärel matsitentaani ja selle aktiivse metaboliidi kontsentratsioonid vereplasmas aegamööda vähenevad ja nende eliminatsiooni poolväärtusaeg on vastavalt ligikaudu 16 ja 48 tundi.

Tervetel uuringus osalejatel jääb matsitentaani ja selle aktiivse metaboliidi kontsentratsioon toiduga manustamisel samaks, mistõttu matsitentaani võib võtta koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Matsitentaan ja selle aktiivne metaboliit seonduvad hästi plasmavalkudega (> 99%), eelkõige albumiiniga ja vähemal määral alfa-1-happe glükoproteiiniga. Matsitentaan ja selle aktiivne metaboliit ACT-132577 jagunevad hästi kudedesse, mida näitab matsitentaani ja ACT-132577 vastavalt ligikaudu 50 l ja 40 l suurune jaotusmaht (V_{ss}/F).

Biotransformatsioon

Matsitentaanil on neli esmast metabolismi teed. Sulfamiidi oksüdatiivse depropülatsiooni tulemusena tekib farmakoloogiliselt aktiivne metaboliit. See reaktsioon sõltub tsütokroom P450 süsteemist, põhiliselt CYP3A4-st (ligikaudu 99%) ja vähemal määral CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2C19 osalemisest. Aktiivne metaboliit sisaldub inimese vereplasmas ja võib mõjutada farmakoloogilist toimet. Muude metabolismiteede tulemusena tekivad farmakoloogilise aktiivsusetu produktid. Neist radadest omab CYP2C9 põhilist rolli, vähesel määral osalevad CYP2C8, CYP2C19 ja CYP3A4.

Eritumine

Matsitentaan eritub alles pärast ulatuslikku metabolismi. Põhiline eritumistee on uriiniga, millega väljub ligikaudu 50% annusest.

Erirühmad

Vanusel, sool või rahvusel puudub kliiniliselt asjakohane mõju matsitentaani ja selle aktiivse metaboliidi farmakokineetikale.

Neerufunktsiooni kahjustus

Raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel suurenes matsitentaani ja selle aktiivse metaboliidi kontsentratsioon vastavalt 1,3 ja 1,6 korda. Seda suurenemist ei loeta kliiniliselt oluliseks (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge, mõõduka või raske maksafunktsiooni kahjustusega uuringus osalejatel vähenes matsitentaani kontsentratsioon vastavalt 21%, 34% ja 6% ja aktiivse metaboliidi kontsentratsioon vastavalt 20%, 25% ja 25%. Seda vähenemist ei loeta kliiniliselt oluliseks (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Koertel alandas matsitentaan vererõhku kontsentratsioonide puhul, mis sarnanesid inimese ravis esinevate kontsentratsioonidega. 17 korda inimesel esinevast kontsentratsioonist suurema kontsentratsiooni korral täheldati pärast 4- kuni 39-nädalast ravi koronaarterite intima paksenemist. Liikide erineva tundlikkuse ja ohutusvaru tõttu ei peetud seda leidu inimese suhtes asjakohaseks.

Hiirtel, rottidel ja koertel täheldati pärast ravi matsitentaaniga maksa kaalu suurenemist ja hepatotsellulaarset hüpertroofiat. Need muutused olid suures osas pöörduvad ja neid loeti maksa mittekahjulikuks kohanemiseks metabolismi suurenenud nõuetega.

Hiirte kantserogeensuse uuringutes põhjustas matsitentaan kõikide annuste puhul minimaalset või kergelt limaskestast hüperplaasiat ja põletikulist infiltratsiooni ninaõõne limaskestaaluses koes. 3-kuulises hiirte toksilisuseuuringus ega rottide ja koerte uuringutes ninaõõnest leide ei olnud.

Matsitentaani genotoksilisust standardsetes *in vitro* ja *in vivo* uuringutes ei täheldatud. Matsitentaan ei olnud fototoksiline *in vivo* pärast ühekordset annust kontsentratsioonidel, mis ületasid kuni 24-kordselt inimesel esinevaid kontsentratsioone.

2-aastastes kantserogeensuse uuringutes ei leitud kantserogeenset potentsiaali kontsentratsioonidel, mis ületasid rottidel ja hiirtel vastavalt 18- ja 116-kordselt inimesel esinevaid kontsentratsioone.

Isaste rottide ja koerte korduvtoksilisuse uuringutes täheldati munandite tuubulite dilatatsiooni ohutusvaruga vastavalt 11,6 ja 5,8. Tuubulite dilatatsioon oli täielikult pöörduv. Pärast 2-aastast ravi täheldati rottidel munandite tuubulite atroofiat 4-kordse inimesel esineva kontsentratsiooni korral. Hüpospermatogeneesi täheldati rottide eluaegses kantserogeensuse uuringus ja koerte korduva annuse toksilisuse uuringutes kontsentratsioonidel, mille puhul ohutusvaru on rottidel 9,7 ja koertel 23. Rottide isas- ja emasloomade fertiilsuse ohutusvaru oli isastel rottidel 18 ja emastel rottidel 44. Hiirte munandites pärast kuni 2-aastast ravi leide ei täheldatud.

Matsitentaan oli küülikutele ja rottidele teratogeenne kõikide testitud annuste puhul. Mõlemal liigil esines südame-veresoonkonna ja alalõua kaare fusiooni häireid.

Matsitentaani manustamine emastele rottidele alates hilisest tiinusest kuni laktatsioonini kontsentratsioonides, mis emasloomal ületasid 5-kordselt inimesel esinevaid kontsentratsioone, põhjustas järglaste elulemuse vähenemist ja reproduktsioonivõime halvenemist pärast järglaste kokkupuudet matsitentaaniga emakasiseselt tiinuse lõppjärgus ja piima kaudu imetamisperioodil.

Noorte rottide ravi alates 4. sünnijärgsest päevast kuni 114. päevani põhjustas kaaluübe vähenemist, mille tagajärjeks olid teisesed mõjud arengule (munandite allalaskumise vähenemine, pikkade luude pöörduv lühenemine, innatsükli pikenemine). Kontsentratsioonidel, mis ületasid 7-kordselt inimesel esinevaid kontsentratsioone, täheldati implantatsioonieelsete ja -järgsete kadude vähest suurenemist, järglaste keskmise arvu vähenemist ning munandite ja munandimanuste kaalu vähenemist. Kontsentratsioonidel, mis ületasid 3,8-kordselt inimesel esinevaid kontsentratsioone, täheldati munandite tuubulite atroofiat ja minimaalset mõju reproduktiivsuse parameetritele ja sperma morfoloogiale.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

laktoosmonohüdraat
mikrokristalliline tselluloos (E460i)
naatriumtärklisglükolaat (A-tüüpi)
povidoon K-30
magneesiumstearaat (E572)
polüsorbaat 80 (E433)

Õhuke polümeerikate

polüvinüülalkohol (E1203)
titaandioksiid (E171)
talk (E553b)

sojaletsitiin (E322)
ksantaankummi (E415)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valged läbipaistmatud PVC/PE/PVdC/alumiiniumblistrid karbis, mis sisaldavad 15 või 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. detsember 2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. august 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMIPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus Opsumiti turustatakse, antakse kõigile patsientidele, kes eeldatavasti hakkavad Opsumiti kasutama, järgmine teabematerjal:

- patsiendikaart.

Patsiendikaart patsientidele, kellele Opsumit on määratud, peab sisaldama järgmisi põhielemente:

- Opsumit on loomadele teratogeenne;
- rasedad ei tohi Opsumiti kasutada;
- rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid;
- igakuiste rasedustestide vajadus;

- maksafunktsiooni regulaarse jälgimise vajadus, sest Opsumit on potentsiaalselt hepatotoksiline.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP BLISTRITELE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Opsumit 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
macitentanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg matsitentaani

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi ja sojaletsitiini (E322). Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

15 õhukese polümeerikattega tabletti

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Opsumit 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTERPAKENDIL VÕI -RIBAL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Opsumit 10 mg tabletid
macitentanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Janssen-Cilag Int

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOODID JA TOOTEKOODID

Lot

5. MUU

Patsiendikaart

Lk 1 (esikülj)

Lk 2

<p>Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks</p> <p>See kaart sisaldab tähtsat ohutusala teavet, millest peaksite olema teadlik ravi saamisel Opsumitiga. Kandke seda kaarti alati kaasas ja näidake seda teid ravivale arstile.</p> <p>Opsumit® 10 mg matsitentaan õhukese polümeerikattega tabletid</p> <p>ET</p>	<p>Rasedusest või tekkinud kõrvaltoimest ravi ajal Opsumitiga on tähtis kohe teatada oma raviarstile.</p> <p>Raviasutus: _____</p> <p>Ravi määranud arsti nimi: _____</p> <p>Ravi määranud arsti telefoninumber: _____</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Lk 3 (vasakpoolne sisekülj)

Lk 4 (keskmine sisekülj)

<p>Rasedus</p> <p>Opsumit võib kahjustada loote arengut. Seetõttu ei tohi te raseduse ajal Opsumiti võtta ega rasestuda ravi ajal Opsumitiga. Kui teil on pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon, võib rasestumine pealegi teie haigussümptomeid oluliselt süvendada.</p> <p>Rasestumisvastased vahendid</p> <p>Opsumiti kasutamise ajal peate kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Kui teil on küsimusi, pidage nõu oma arstiga.</p>	<p>Enne Opsumitiga ravi alustamist ja ravi ajal üks kord kuus tuleb teha rasedustest, isegi kui te arvate, et ei ole rase.</p> <p>Nagu teisedki samasse rühma kuuluvad ravimid, võib Opsumit kahjustada maksa. Arst teeb teile enne Opsumitiga ravi alustamist ja ravi ajal vereanalüüsi, et veenduda, et teie maks töötab normaalselt.</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Lk 5 (parempoolne sisekülj)

<p>Häiretele maksa töös võivad viidata järgmised nähud:</p> <ul style="list-style-type: none">• iiveldus• oksendamine• kõrge kehatemperatuur (palavik)• kõhuvalu• kollatõbi (naha või silmavalgete kollaseks muutumine)• uriini tumedaks värvumine• nahakihelus• letargia või kurnatus (ebatavaline väsimustunne)• gripilaadne sündroom (liigese- ja lihasevalu koos palavikuga) <p>Nende nähtude tekkimisel pöörduge kohe arsti poole. Kui teil on oma ravi kohta küsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.</p>

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Opsumit 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid matsitentaan (*macitentanum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Opsumit ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Opsumiti võtmist
3. Kuidas Opsumiti võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Opsumiti säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Opsumit ja milleks seda kasutatakse

Opsumit sisaldab toimeainena matsitentaani, mis kuulub endoteeliini retseptori antagonistide ravimirühma.

Opsumiti kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks täiskasvanutel; seda võib kasutada ainsa ravimina või koos teiste pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravimitega. Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon on kõrge vererõhk südamest kopsudesse verd kandvates veresoontes (kopsuarterites). Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni korral need arterid kitsenevad ja süda peab vere neist läbipumpamiseks tugevamini töötama. See tekitab inimestel väsimust, pearinglust ja hingeldust.

Opsumit laiendab kopsuartereid, et südamel oleks kergem läbi nende verd pumbata. See alandab vererõhku, leevendab sümptomeid ning kergendab haiguse kulgu.

2. Mida on vaja teada enne Opsumiti võtmist

Opsumiti ei tohi võtta

- kui olete matsitentaani, soja või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete rase või kavatsete rasestuda või kui võite rasestuda, sest te ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Vt lõik „Rasedus ja imetamine“;
- kui te imetate last; vt lõik „Rasedus ja imetamine“.
- kui teil on maksahaigus või maksaensüümide väga kõrge tase veres. Pidage nõu oma arstiga, kes otsustab, kas see ravim on teile sobiv.

Öelge oma arstile, kui ükskõik milline neist puudutab teid.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Opsumiti võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teile on vaja teha arsti määratud vereanalüüse:

Arst teeb teile enne ravi alustamist Opsumitiga ja ravi ajal vereanalüüse, et kontrollida:

- et teil ei ole aneemiat (vere punaliblede vähenemine)
- et teie maks töötab normaalselt

Kui teil on aneemia (vere punaliblede taseme vähenemine), võivad teil esineda järgmised nähud:

- pearinglus
- väsimus/halb enesetunne/nõrkus
- kiire südametöö, südameklõppimine
- kahvatus

Kui märkate mõnd neist nähtudest, **teatage sellest oma arstile.**

Häiretele maksa töös võivad viidata järgmised nähud:

- iiveldus
- oksendamine
- palavik
- kõhuvalu
- naha või silmavalgete kollaseks muutumine (kollatõbi)
- uriini tumedaks värvumine
- nahakihelus
- ebatavaline väsimustunne (letargia või kurnatus)
- gripilaadne sündroom (liigese- ja lihasevalu koos palavikuga)

Ükskõik millise nimetatud nähu tekkimisel **öelge seda kohe oma arstile.**

Kui teil on probleeme neerudega, pidage enne Opsumiti kasutamist nõu arstiga. Matsitentaan võib põhjustada neeruhäiretega patsientidel vererõhu suuremat langust ja hemoglobiinitaseme langust.

Pulmonaalse veno-oklusiivse haigusega (kopsuveenide ummistus) patsientidel võivad pulmonaalse veno-oklusiivse haiguse ravimid, sh Opsumit, põhjustada kopsuturset. Kui teil tekivad Opsumiti võttes kopsuturse nähud, näiteks äkiline ja tuntav õhupuuduse suurenemine ja hapnikupuudus, **teatage sellest kohe oma arstile.** Teie arst võib läbi viia täiendavaid analüüse ning otsustab, milline ravirežiim teile kõige paremini sobib.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 18 aasta vanustele lastele ja noorukitele, sest Opsumiti kasutamist lastel ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Opsumit

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Opsumit võib mõjutada teisi ravimeid.

Opsumiti kasutamisel koos muude ravimitega, kaasa arvatud allpool loetletud ravimid, võib see mõjutada teiste ravimite toimet või teised ravimid võivad mõjutada Opsumiti toimet. Palun öelge oma arstile või apteekrile, kui kasutate ükskõik millist järgmist ravimit:

- rifampitsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin, tsiprofloksatsiin, erütromütsiin (infektsioonide ravimiseks kasutatavad antibiootikumid);
- fenütoiin (kasutatakse krambihooegade raviks);
- karbamasepiin (kasutatakse depressiooni ja epilepsia raviks);
- naistepuna (taimne preparaat depressiooni raviks);
- ritonaviir, sakvinaaviir (kasutatakse HIV-infektsioonide raviks);
- nefasodoon (kasutatakse depressiooni raviks);

- ketokonasool (välja arvatud šampoon), flukonasool, itrakonasool, mikonasool, vorikonasool (seeninfektsioonide ravimid);
- amiodaroon (südamelöökide reguleerimiseks);
- tsüklosporiin (kasutatakse organsiirdamise järgselt äratõukereaktsiooni ennetamiseks);
- diltiaseem, verapamiil (kõrgvererõhutõve või spetsiifiliste südameprobleemide raviks).

Opsumit koos toiduga

Kui te võtate toidulisandina piperiini, võib see muuta teie organismi vastust mõnedele ravimpreparaatidele, sh Opsumitile. Kui see kehtib teie kohta, pidage palun nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Opsumit võib kahjustada sündimata last, kes on eostatud enne ravi, ravi ajal või veidi pärast ravi.

- Kui võite rasestuda, kasutage Opsumiti võtmise ajal efektiivset rasestumisvastast vahendit. Rääkige sellest oma arstile.
- Ärge võtke Opsumiti, kui olete rase või kavatsete rasestuda.
- Kui rasestute Opsumiti võtmise ajal või vahetult pärast Opsumiti võtmise lõpetamist (kuni 1 kuu) või arvate, et võite olla rase, öelge seda kohe oma arstile.

Kui olete rasestumisvõimeline naine, teeb arsti teile enne ravi alustamist Opsumitiga ja regulaarselt (üks kord kuus) Opsumiti võtmise ajal rasedustesti.

Ei ole teada, kas Opsumit eritub rinnapiima. Ärge imetage last ravi ajal Opsumitiga. Rääkige sellest oma arstile.

Viljakus

Kui te olete Opsumiti võttev mees, on võimalik, et see ravim vähendab teie sperma kogust. Kui teil on sellega seoses küsimusi või muresid, rääkige sellest oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Opsumit võib põhjustada kõrvaltoimeid, näiteks peavalusid ja hüpotensiooni (loetletud lõigus 4), ning ka teie haigusümptomid võivad halvendada teie autojuhtimisvõimet.

Opsumit sisaldab laktoosi, sojaletsitiini ja naatriumi

Opsumit sisaldab suhkrut laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, öelge seda arstile enne selle ravimi võtmist.

Opsumit sisaldab sojast valmistatud letsitiini. Kui olete soja suhtes allergiline, ärge seda ravimit kasutage (vt lõik 2 „Opsumiti ei tohi võtta“).

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Opsumiti võtta

Opsumiti võib määrata ainult pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravis kogunud arst.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Opsumiti soovitatav annus on üks 10 mg tablett üks kord ööpäevas. Neelake tablett tervelt alla koos klaasitäie veega, ärge närige ega murdke tabletti katki. Opsumiti võib võtta koos toiduga või ilma. Soovitatav on võtta tablett iga päev samal ajal.

Kui te võtate Opsumiti rohkem, kui ette nähtud

Kui olete võtnud rohkem tablette, kui teile on määratud, võivad teil tekkida peavalu, iiveldus või oksendamine. Pidage nõu oma arstiga.

Kui te unustate Opsumiti võtta

Kui unustate Opsumiti võtta, võtke vajalik annus kohe, kui see teile meelde tuleb, ning jätkake seejärel tablettide võtmist tavalistel aegadel. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Opsumiti võtmise

Opsumit on ravim, mida vajate oma pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks. Ärge lõpetage Opsumiti võtmist arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st)

- allergilised reaktsioonid (silmade ümbruse, näo, huulte, keelte või kõri turse, kihelus ja/või lööve).

Ükskõik millise nimetatud tunnuse märkamisel öelge seda kohe oma arstile.

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- aneemia (vere punaliblede vähesus) või hemoglobiinitaseme langus
- peavalu
- bronhiit (hingamisteede põletik)
- nasofarüingiit (kõri ja ninaurgete põletik)
- ödeem (turse), eriti pahkluu ja jalalaba piirkonnas.

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st)

- farüingiit (kõripõletik)
- gripp
- kuseteede infektsioon (põieinfektsioon)
- hüpotensioon (madal vererõhk)
- ninakinnisus
- maksaanalüüside tulemuste tõus
- leukopeenia (vere valgeliblede arvu langus)
- trombotsütopeenia (trombotsüütide arvu langus)
- õhetus (nahapunetus).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Opsumiti säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Opsumiti pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Opsumit sisaldab

- Toimeaine on matsitentaan. Üks tablett sisaldab 10 mg matsitentaani.
- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat (vt lõik 2, „Opsumit sisaldab laktoosi, sojaletsitiini ja naatriumi“), mikrokristalliline tselluloos (E460i), povidoon, naatriumtärklisglükolaat (A-tüüpi) (vt lõik 2, „Opsumit sisaldab laktoosi, sojaletsitiini ja naatriumi“), magneesiumstearaat (E572), polüsorbaat 80 (E433), polüvinüülalkohol (E1203), titaandioksiid (E171), talk (E553b), sojaletsitiin (E322, vt lõik 2, „Opsumit sisaldab laktoosi, sojaletsitiini ja naatriumi“ ja ksantaankummi (E415).

Kuidas Opsumit välja näeb ja pakendi sisu

Opsumit 10 mg tabletid on valged või valkjad kaksikkumerad ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid, mille mõlemal küljel on pimetrükk „10“.

Opsumiti 10 mg õhukese polümeerikattega tablette turustatakse blisterpakendis, milles on 15 või 30 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.