

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Opsumit 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg masitentaania.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää noin 37 mg laktoosia (monohydraattina) ja noin 0,06 mg soijalesitiiniä (E322).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

5,5 mm, pyöreä, kaksoiskupera, valkoinen tai luonnonvalkoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on molemmilla puolilla kaiverrus ”10”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Opsumit on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana tai yhdessä muiden lääkkeiden kanssa keuhkovaltimoiden verenpainetaudin (pulmonaalierteriahypertensio, PAH) pitkäaikaishoitoon WHO:n toimintakykyluokkaan II–III kuuluville aikuispotilaille.

Teho on osoitettu PAH-populaatiossa, jonka potilailla oli idiopaattinen ja perinnöllinen PAH, sidekudossairauksiin liittyvä PAH sekä korjattuun yksinkertaiseen synnynnäiseen sydänvikaan liittyvä PAH (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava PAH:n hoitoon perehtyneen lääkärin määräyksestä ja valvonnassa.

Annostus

Suosittelun annos on 10 mg kerran vuorokaudessa.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosmuutokset eivät ole tarpeen yli 65-vuotiaille potilaille (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettisten tietojen perusteella annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Masitentaanin käytöstä ei kuitenkaan ole kliinistä kokemusta sellaisten PAH-potilaiden hoidossa, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Opsumit-hoitoa ei saa aloittaa, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta tai

kliinisesti merkittävä maksan aminotransferaasipitoisuuksien nousu (yli 3 kertaa viitearvojen yläraja [$> 3 \times \text{ULN}$]; ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Farmakokineettisten tietojen perusteella annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintapotilaille. Masitentaanin käytöstä ei ole kliinistä kokemusta sellaisten PAH-potilaiden hoidossa, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Opsumitin käyttöä ei suositella dialyysihoidon saaville potilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Masitentaanin turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Kalvopäällysteisiä tabletteja ei saa murtaa ja ne niellään kokonaisuena veden kera. Ne voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Opsumit otetaan joka päivä suunnilleen samaan aikaan päivästä. Jos Opsumit-annos jää väliin, potilasta kehoitetaan ottamaan se mahdollisimman pian ja ottamaan tämän jälkeen seuraava annos säännöllisen aikataulun mukaisesti. Potilaalle on kerrottava, että kahta annosta ei saa ottaa yhtä aikaa, jos annos on jäänyt väliin.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, soijalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Raskaus (ks. kohta 4.6).
- Käyttö naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisyä (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Imetys (ks. kohta 4.6).
- Vaikea maksan vajaatoiminta (johon saattaa liittyä myös kirroosi) (ks. kohta 4.2).
- Maksan aminotransferaasipitoisuuksien lähtötasoarvot (aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) ja/tai alaniiniaminotransferaasi (ALAT) $> 3 \times$ viitearvon yläraja (ULN) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Masitentaanin hyöty-riskisuhdetta ei ole vahvistettu potilaille, joilla on WHO:n toimintakykyluokan I PAH.

Maksan toiminta

PAH:oon ja endoteliinireseptoriantagonisteihin on liittynyt maksan aminotransferaasiarvojen (ASAT ja ALAT) nousua. Opsumitia ei saa aloittaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta tai joiden aminotransferaasiarvot ovat koholla ($> 3 \times \text{ULN}$) (ks. kohdat 4.2 ja 4.3), eikä hoitoa suositella potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta. Maksaentsyymikokeet on tehtävä ennen Opsumitin käytön aloittamista.

Potilaita on seurattava maksavaurion merkkien varalta ja ALAT- sekä ASAT-pitoisuuksien kuukausittainen seuranta on suositeltavaa. Jos ilmenee pitkittynyttä, selittämätöntä, kliinisesti merkittävää aminotransferaasiarvojen kohoamista tai jos arvojen kohoamiseen liittyy bilirubiiniarvon kohoaminen ($> 2 \times \text{ULN}$) tai maksavaurion kliinisiä oireita (esim. keltaisuutta), Opsumitin käyttö on lopetettava.

Jos maksaentsyymi-arvot normalisoituvat, Opsumitin käytön aloittamista uudelleen voidaan harkita, jos potilaalla ei ole ollut maksavaurion kliinisiä oireita. Hepatologin konsultointia suositellaan.

Hemoglobiinipitoisuus

Endoteliinireseptoriantagonistien, mukaan lukien masitentaanin, käyttöön on liittynyt hemoglobiinipitoisuuden laskua (ks. kohta 4.8). Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa masitentaaniin liittyvä hemoglobiinipitoisuuden lasku ei ollut progressiivista. Arvot vakiintuivat ensimmäisten 4-12 hoitoviikon kuluttua ja pysyivät vakaina pitkäaikaishoidon ajan. Masitentaanin ja muiden endoteliinireseptoriantagonistien käytön yhteydessä on raportoitu punasolusiirtoja vaatineita anemisoitumisia. Opsumitin käytön aloittamista ei suositella, jos potilaalla on vaikea anemia. On suositeltavaa, että hemoglobiinipitoisuus mitataan ennen hoidon aloittamista ja mittauksia toistetaan hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan.

Veno-okklusiivinen keuhkosairaus

Vasodilataattorien (pääasiassa prostasykliinien) käytön yhteydessä on raportoitu keuhkopöhöä potilailta, joilla on veno-okklusiivinen keuhkosairaus. Tästä syystä veno-okklusiivisen keuhkosairauden mahdollisuus on pidettävä mielessä, jos PAH-potilaalle tulee keuhkopöhön merkkejä masitentaanin hoidon aikana.

Käyttö naisille, jotka voivat tulla raskaaksi

Jos nainen voi tulla raskaaksi, Opsumit-hoito on syytä aloittaa vain, jos raskaus on poissuljettu, potilaalle on annettu asianmukaista ehkäisyneuvontaa ja potilas käyttää luotettavaa ehkäisyä (ks. kohdat 4.3 ja 4.6). Naiset eivät saa tulla raskaaksi yhden kuukauden aikana Opsumit-hoidon lopettamisesta. Kuukausittaiset raskaustestit Opsumit-hoidon aikana ovat suositeltavia, jotta raskaus voitaisiin todeta varhain.

Voimakkaiden CYP3A4:n induktorien samanaikainen käyttö

Voimakkaiden CYP3A4:n induktorien samanaikainen käyttö voi heikentää masitentaanin tehoa. Masitentaanin ja voimakkaiden CYP3A4:n induktorien (esim. rifampisiinin, mäkikuisman, karbamatsapiinin tai fenytoiinin) samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien samanaikainen käyttö

Varovaisuutta on noudatettava, jos masitentaania käytetään samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. itrakonatsolin, ketokonatsolin, vorikonatsolin, klaritromysiinin, telitromysiinin, nefatsodonin, ritonaviirin tai sakinaviirin) kanssa (ks. kohta 4.5).

Kohtalaisten sekä CYP3A4:n että CYP2C9:n estäjien tai CYP3A4:n ja CYP2C9:n estäjien yhdistelmän samanaikainen käyttö

Masitentaanin samanaikaisessa käytössä kohtalaisten sekä CYP3A4:n että CYP2C9:n estäjien (esim. flukonatsoli ja amiodaroni) kanssa pitää olla varovainen (ks. kohta 4.5).

Masitentaanin samanaikaisessa käytössä sekä kohtalaisen CYP3A4:n estäjän (esim. siprofloksasiini, siklosporiini, diltiatseemi, erytromysiini, verapamiili) että kohtalaisen CYP2C9:n estäjän (esim. mikonatsoli, piperiini) kanssa pitää myös olla varovainen (ks. kohta 4.5).

Munuaisten vajaatoiminta

Hypotension ja anemian riski saattaa suurentua masitentaanin hoidon aikana potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Tämän vuoksi on syytä harkita verenpaineen ja hemoglobiinipitoisuuden seuranta. Masitentaanin käytöstä ei ole kliinistä kokemusta hoidettaessa PAH-potilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Varovaisuus on tarpeen näiden potilaiden hoidossa. Masitentaanin käytöstä dialyysihoidon aikana ei ole kokemusta, joten Opsumitia ei suositella dialyysipotilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Apuaineet

Opsumit sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Opsumit sisältää soijalesitiiniä. Jos potilas on yliherkkä soijalle, Opsumitia ei pidä käyttää (ks. kohta 4.3).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimukset

Sytokromi P450 CYP3A4 on masitentaanin metaboliaan ja sen aktiivisen metaboliitin muodostukseen osallistuva pääasiallinen entsyymi, ja CYP2C8-, CYP2C9- ja CYP2C19-entsyymit osallistuvat niihin vähän (ks. kohta 5.2). Masitentaani ja sen aktiivinen metaboliitti eivät estä eivätkä indusoi CYP450-entsyymejä kliinisesti merkittävästi.

Masitentaani ja sen aktiivinen metaboliitti eivät kliinisesti merkittävinä pitoisuuksinaan estä maksan ja munuaisten soluunotto proteiineja (mukaan lukien orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidit OATP1B1 ja OATP1B3). Masitentaani ja sen aktiivinen metaboliitti eivät ole varsinaisia OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraatteja, mutta ne kulkeutuvat maksaan passiivisen diffuusion avulla.

Masitentaani ja sen aktiivinen metaboliitti eivät kliinisesti merkittävinä pitoisuuksinaan estä maksan ja munuaisten ulosvirtauspumppeja (mukaan lukien monilääkeresistenssiproteiini [P-gp, MDR-1] ja monilääke- ja toksiinipoistajat [MATE1 ja MATE2-K]). Masitentaani ei ole P-gp/MDR-1:n substraatti.

Masitentaanilla ja sen aktiivisella metaboliitilla ei ole kliinisesti merkittävinä pitoisuuksinaan yhteisvaikutuksia maksan sappisuolojen kuljetukseen vaikuttavien proteiinien eli sappisuolojen poistopumpun (BSEP) eikä natriumriippuvaisen taurokolaatin kuljettajapolypeptidin (NTCP) kanssa.

In vivo -tutkimukset

Voimakkaat CYP3A4-induktorit: Voimakkaan CYP3A4-induktorin rifampisiinin samanaikainen käyttö (600 mg/vrk) pienensi vakaan tilan masitentaanialtistusta 79 %, mutta ei vaikuttanut aktiivisen metaboliitin altistukseen. Masitentaanin tehon heikentyminen on otettava huomioon, jos voimakasta CYP3A4-induktoria (kuten rifampisiinia) käytetään samanaikaisesti. Masitentaanin ja voimakkaiden CYP3A4-induktorien samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.4).

Ketokonatsoli: Voimakkaan CYP3A4:n estäjän ketokonatsolin käytön aikana (400 mg kerran vuorokaudessa) masitentaanialtistus kasvoi noin kaksinkertaiseksi. Fysiologiaan perustuvan farmakokineettisen mallinnuksen perusteella altistuksen ennustettiin suurenevan noin kolminkertaiseksi ketokonatsolin (200 mg kahdesti vuorokaudessa) käytön aikana. Tällaiseen mallinnukseen liittyvä epävarmuus on otettava huomioon. Masitentaanin aktiivisen metaboliitin altistus pieneni 26 %. Varovaisuutta on noudatettava, kun masitentaania käytetään samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.4).

Flukonatsoli: Kohtalaisen sekä CYP3A4:n että CYP2C9:n estäjän flukonatsolin (400 mg/vrk) käytön aikana masitentaanialtistus voi fysiologiaan perustuvan farmakokineettisen mallinnuksen perusteella kasvaa noin 3,8-kertaiseksi. Altistus masitentaanin aktiiviselle metaboliitille ei kuitenkaan muuttunut kliinisesti oleellisesti. Tällaiseen mallinnukseen liittyvät epävarmuudet pitää kuitenkin ottaa huomioon. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä masitentaania samanaikaisesti kohtalaisten sekä CYP3A4:n että CYP2C9:n estäjien (esim. flukonatsoli ja amiodaroni) kanssa (ks. kohta 4.4).

Varovaisuutta on noudatettava myös, kun masitentaania käytetään samanaikaisesti sekä kohtalaisen CYP3A4:n estäjän (esim. siprofloksasiini, siklosporiini, diltiatseemi, erytromysiini, verapamiili) että kohtalaisen CYP2C9:n estäjän (esim. mikonatsoli, piperiini) kanssa (ks. kohta 4.4).

Varfariini: Toistuvilla masitentaaniannoksilla (10 mg kerran vuorokaudessa) ei ollut vaikutusta S-varfariinialtistukseen (CYP2C9:n substraatti) eikä R-varfariinialtistukseen (CYP3A4:n substraatti) 25 mg varfariinikerta-annoksen jälkeen. Masitentaanilla ei ollut vaikutusta varfariinin INR-arvoon kohdistuvaan farmakodynaamiseen vaikutukseen. Varfariinilla ei ollut vaikutusta masitentaanin ja sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaan.

Sildenafilifiili: Vakaan tilan sildenafilifiilialtistus (20 mg kolmesti vuorokaudessa) kasvoi 15 % samanaikaisen masitentaanihoidon (10 mg kerran vuorokaudessa) aikana. Sildenafilifiili (CYP3A4:n substraatti) ei vaikuttanut masitentaanin farmakokinetiikkaan, mutta masitentaanin aktiivisen metaboliitin altistus pieneni 15 %. Näiden muutosten ei katsota olevan kliinisesti merkittäviä. Masitentaanin ja sildenafilifiilin yhdistelmän teho ja turvallisuus osoitettiin PAH-potilaille lumekontrolloidussa tutkimuksessa.

Siklosporiini A: Sekä CYP3A4- että OATP-toimintaa estävän siklosporiini A:n samanaikainen käyttö (100 mg kahdesti vuorokaudessa) ei muuttanut masitentaanin eikä sen aktiivisen metaboliitin vakaan tilan altistusta kliinisesti merkittävästi.

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet: Masitentaani (10 mg kerran vuorokaudessa) ei vaikuttanut oraalisten ehkäisymenetelmien farmakokinetiikkaan (noretisteroni 1 mg ja etinyyliestradioli 35 mikrog).

Rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) substraatit: Masitentaani (10 mg kerran vuorokaudessa) ei vaikuttanut sellaisen lääkkeen farmakokinetiikkaan, joka on BCRP:n substraatti (riosiguaatti 1 mg; rosuvastatiini 10 mg).

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Käyttö naisille, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehille ja naisille

Jos nainen voi tulla raskaaksi, Opsumit-hoito on syytä aloittaa vain, jos raskaus on poissuljettu, potilaalle on annettu ehkäisyneuvontaa ja potilas käyttää luotettavaa ehkäisyä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Naiset eivät saa tulla raskaaksi yhden kuukauden kuluessa Opsumit-hoidon lopettamisesta. Kuukausittaiset raskaustestit Opsumit-hoidon aikana ovat suositeltavia, jotta raskaus voitaisiin todeta varhain.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja masitentaanin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei vielä tunneta. Opsumit on vasta-aiheista raskauden aikana ja sellaisille naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisyä (ks. kohta 4.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö masitentaani ihmisen rintamaitoon. Rotalla masitentaani ja sen metaboliitit erittyvät maitoon imetyksen aikana (ks. kohta 5.3). Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Opsumit on vasta-aiheista imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Miesten hedelmällisyys

Kivesten siementiehyiden atrofiaa havaittiin uroksilla masitentaanihoidon jälkeen (ks. kohta 5.3). Endoteliinireseptoriantagonisteja käyttäneillä potilailla on havaittu siittiömäärän vähenemistä. Masitentaanista voi muiden endoteliinireseptoriantagonistien tavoin aiheutua haittavaikutuksia miesten spermatogeneesiin.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Masitentaanilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Vaikutuksia ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu. Potilaalla voi kuitenkin esiintyä haittavaikutuksia (kuten päänsärky, hypotensio), jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset ovat nenänielutulehdus (14 %), päänsärky (13,6 %) ja anemia (13,2 %, ks. kohta 4.4). Suurin osa haittavaikutuksista on vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikkeitä.

Haittavaikutustaulukko

Masitentaanin turvallisuutta on arvioitu lumekontrolloidussa pitkäaikaistutkimuksessa 742 potilaan hoidossa, joilla on oireinen PAH (SERAPHIN-tutkimus). Hoidon keston keskiarvo oli masitentaani 10 mg -ryhmässä 103,9 viikkoa ja lumeryhmässä 85,3 viikkoa. Tässä kliinisessä tutkimuksessa havaitut masitentaaniin liittyvät haittavaikutukset on taulukoitu alla. Taulukossa mainitaan myös valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset.

Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Infektiot	Hyvin yleinen	Nenänielutulehdus
	Hyvin yleinen	Keuhkoputkitulehdus
	Yleinen	Nielutulehdus
	Yleinen	Influenssa
	Yleinen	Virtsatieinfektiot
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Anemia, hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen ⁵
	Yleinen	Leukopenia ⁶
	Yleinen	Trombosytopenia ⁷
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyysoireet (esim. angioödeema, kutina, ihottuma) ¹
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
Verisuonisto	Yleinen	Hypotensio ² , punastuminen

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Nenän tukkoisuus ¹
Maksa ja sappi	Yleinen	Aminotransferaasiarvojen suureneminen ⁴
Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Turvotus, nesteretentio ³

¹ Tiedot perustuvat yhdistettyihin lumekontrolloituihin tutkimuksiin.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

² Endoteliinireseptoriantagonistien, mukaan lukien masitentaanin, käyttöön on liittynyt hypotensiota. Kaksoissokkoutetussa pitkäaikaistutkimuksessa PAH-potilailta hypotensiota raportoitiin 7,0 %:lta masitentaani 10 mg -ryhmästä ja 4,4 %:lla lumeryhmästä. Tämä vastasi 3,5 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti masitentaani 10 mg -ryhmässä ja 2,7 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti lumeryhmässä.

³ Endoteliinireseptoriantagonistien, mukaan lukien masitentaanin, käyttöön on liittynyt turvotusta/nesteretentiota. Kaksoissokkoutetussa pitkäaikaistutkimuksessa PAH-potilailla turvotushaittatapahtumien ilmaantuvuus oli masitentaani 10 mg -ryhmässä 21,9 % ja lumeryhmässä 20,5 %. Kaksoissokkoutetussa idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla ääreisosien turvotusta koskevien haittatapahtumien ilmaantuvuus oli masitentaanihoitoryhmässä 11,8 % ja lumehoitoryhmässä 6,8 %. Kahdessa kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli systeemiseen skleroosiin liittyviä haavaumia sormissa, ääreisosien turvotusta koskevien haittatapahtumien ilmaantuvuus oli masitentaani 10 mg -ryhmissä 13,4 %:sta 16,1 %:iin sekä lumeryhmissä 6,2 %:sta 4,5 %:iin.

Poikkeavat laboratorioarvot

⁴ Maksan aminotransferaasipitoisuudet

Kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa PAH-potilailla aminotransferaasipitoisuudet (ALAT/ASAT) kohosivat ($> 3 \times \text{ULN}$) masitentaani 10 mg -ryhmässä 3,4 %:lla ja lumeryhmässä 4,5 %:lla. Masitentaani 10 mg -ryhmässä pitoisuudet kohosivat $> 5 \times \text{ULN}$ 2,5 %:lla potilaista ja lumeryhmässä 2 %:lla potilaista.

⁵ Hemoglobiini

Kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa PAH-potilailla masitentaaniin (10 mg) liittyi keskimäärin 1 g/dl hemoglobiinipitoisuuden lasku verrattuna lumeeseen. Hemoglobiinipitoisuus laski lähtötilanteesta alle arvon 10 g/dl 8,7 %:lla masitentaani 10 mg -ryhmässä ja 3,4 %:lla lumeryhmässä.

⁶ Valkosolut

Kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa PAH-potilailla masitentaaniin (10 mg) liittyi leukosyyttien keskiarvopitoisuuden lasku lähtötilanteesta ($0,7 \times 10^9/l$). Lumeryhmässä ei tapahtunut muutoksia.

⁷ Verihiutaleet

Kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa PAH-potilailla masitentaaniin (10 mg) liittyi verihiutalepitoisuuden keskiarvon $17 \times 10^9/l$ lasku. Lumeryhmässä keskiarvon alenema oli $11 \times 10^9/l$.

Pitkäaikainen turvallisuus

Kaksoissokkoutettuun SERAPHIN-pivotaalitutkimukseen osallistuneista 742 potilaasta 550 potilasta tuli mukaan pitkäkestoiseen avoimeen jatkotutkimukseen. (Avoimenjatkotutkimuksen kohortissa oli mukana 182 potilasta, jotka jatkoivat hoitoa 10 mg:lla masitentaania, ja 368 potilasta, jotka saivat lumelääkettä tai 3 mg masitentaania ja siirtyivät sen jälkeen saamaan 10 mg masitentaania.)

Pitkäaikaisseurannassa näiden 550 potilaan altistuksen kesto (mediaani) oli 3,3 vuotta ja pisimmillään 10,9 vuotta ja turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin edellä kuvatun SERAPHIN-tutkimuksen kaksoissokkoutetun vaiheen aikana.

Pediatriset potilaat

Masitentaanin turvallisuutta lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V **luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.**

4.9 Yliannostus

Masitentaania on annettu enintään 600 mg:n kerta-annoksia terveille tutkimushenkilöille. Haittavaikutuksina havaittiin päänsärkyä, pahoinvointia ja oksentelua. Yliannostustapauksessa on aloitettava tavanomaiset tukitoimet tarpeen mukaan. Dialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä, sillä masitentaani sitoutuu vahvasti proteiineihin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: verenpainelääkkeet, keuhkoverenpainetaudin lääkkeet.
ATC-koodi: C02KX04

Vaikutusmekanismi

Endoteliini 1 (ET-1) ja sen reseptorit (ET_A ja ET_B) välittävät useita vaikutuksia kuten vasokonstriktiota, fibroosia, proliferaatiota, hypertrofiaa ja inflammaatiota. PAH:n kaltaisissa taudeissa ilmenee paikallisen ET-järjestelmän aktivaatiota, ja se edistää verisuonten hypertrofiaa ja elinvaurioiden syntyä.

Masitentaani on suun kautta otettuna aktiivinen, voimakas endoteelireseptorin antagonistin, joka vaikuttaa sekä ET_A- että ET_B-reseptoreihin. Se sitoutuu noin 100 kertaa selektiivisemmin ET_A- kuin ET_B-reseptoriin *in vitro*. Masitentaani kiinnittyy suurella affiniteetilla ja pitkäksi aikaa ihmisen keuhkovaltimoiden sileälihassolujen ET-reseptoreihin. Tämä ehkäisee sellaisten toisilähetinjärjestelmien endoteliinivälitteistä aktivaatiota, jotka aiheuttavat vasokonstriktiota ja sileälihassolujen proliferaatiota.

Kliininen teho ja turvallisuus

Teho PAH-potilaiden hoidossa

Vaiheen 3 monikeskustutkimukseen (AC-055-302/SERAPHIN), joka oli kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, rinnakkaisryhmissä toteutettu ja tapahtumien määrään perustuva, osallistui 742 potilasta, joilla oli oireinen PAH. Potilaat satunnaistettiin kolmeen hoitoryhmään (lume [N = 250], 3 mg masitentaania [N = 250] tai 10 mg masitentaania [N = 242] kerran vuorokaudessa), joissa arvioitiin sairastavuuteen ja kuolleisuuteen kohdistuvaa pitkäaikaisvaikutusta.

Lähtötilanteessa valtaosa tutkimukseen osallistuneista potilaista (64 %) sai vakaana annoksena spesifistä hoitoa PAH:oon: joko peroraalisia fosfodiesteriäsiin estäjiä (61 %) ja/tai inhaloitavia/peroraalisia prostanoideja (6 %).

Ensisijainen päätetapahtuma oli ensimmäiseen sairastavuus- tai kuolleisuustapahtumaan kulunut aika kaksoissokkoutetun hoidon päättymiseen asti. Määritelmä oli kuolema, eteisseptostomia, keuhkonsiirto, laskimoon (i.v.) tai ihon alle (s.c.) annettavan prostanoidihoidon aloittaminen tai muu PAH:n paheneminen. PAH:n muun pahenemisen määritelmään edellytettiin seuraavia kaikkia kolmea tekijää: 6 minuutin kävelymatkan (6MWD) tuloksen pitkäkestoinen huonontuminen (vähintään 15 % lähtötilanteesta), PAH:n oireiden paheneminen (WHO:n toimintakykyluokan heikentyminen tai sydämen oikean puolen vajaatoiminta) ja uuden PAH-hoidon tarve. Riippumaton arviointikomitea vahvisti kaikki tapahtumat sokkoutetusti.

Kaikkien potilaiden elossaoloa seurattiin tutkimuksen päättymiseen asti. Tutkimuksen katsottiin päättyneen, kun ennalta määritelty määrä ensisijaisia päätetapahtumia oli saavutettu. Hoidon päättymisen ja tutkimuksen päättymisen välisenä aikana potilaiden oli mahdollista saada avoimesti masitentaania (10 mg) tai muuta PAH-hoitoa. Kaksoissokkoutetun hoidon kokonaiskeston mediaani oli 115 viikkoa (enintään 188 viikkoa masitentaanihoitoa).

Kaikkien potilaiden iän keskiarvo oli 46 vuotta (ikähaarukka 12-85 vuotta, 20 alle 18-vuotiasta potilasta, 706 18-74-vuotiasta ja 16 vähintään 75-vuotiasta). Valtaosa tutkittavista oli valkoihoisia (55 %) ja naisia (77 %). Noin 52 % kuului WHO:n toimintakykyluokkaan II, 46 % luokkaan III ja 2 % luokkaan IV.

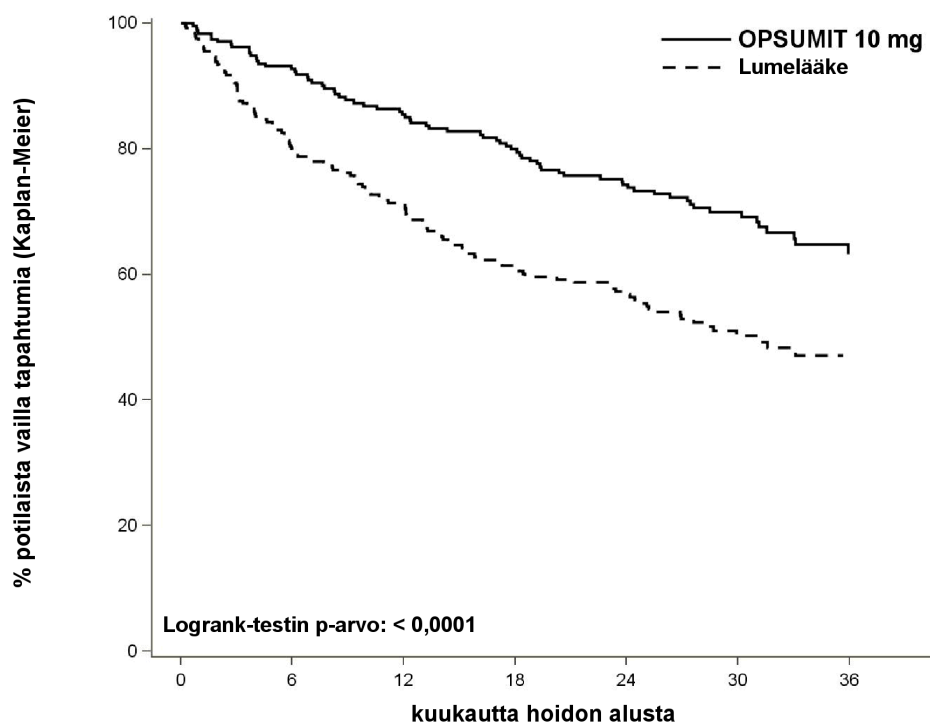
Idiopaattinen ja perinnöllinen PAH olivat yleisimmät etiologiat tutkimuspopulaatiossa (57 %). Seuraavaksi yleisimpiä olivat sidekudostaudista johtuva PAH (31 %), korjattuun yksinkertaiseen synnynnäiseen sydänvikaan liittyvä PAH (8 %) ja muihin syihin liittyvä PAH (lääkevalmisteet ja toksiinit [3 %] ja HIV [1 %]).

Hoitotuloksen päätetapahtumat

Masitentaanihoito (10 mg) pienensi yhdistetyn sairastavuus- ja kuolleisuuspäätetapahtuman riskiä 45 % (riskisuhde [HR] 0,55; 97,5 % LV 0,39-0,76; logrank $p < 0,0001$) hoidon päättymiseen asti verrattuna lumeeseen [kuva 1 ja taulukko 1]. Hoitovaikutus saavutettiin varhain, ja se oli pitkäkestoinen.

Masitentaanin (10 mg) teho ensisijaiseen päätetapahtumaan oli johdonmukainen kaikissa alaryhmissä, jotka koskivat ikää, sukupuolta, etnistä taustaa, maantieteellistä aluetta, etiologiaa, monoterapiaa ja yhdistelmähoitoa toisen PAH-hoidon kanssa ja WHO:n toimintakykyluokkaa (I/II ja III/IV).

Kuva 1 Kaplan–Meier-estimaatit ensimmäisestä sairastavuus-kuolleisuustapahtumasta SERAPHIN-tutkimuksessa



Riskipotilaiden määrä

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

Taulukko 1 Yhteenveto päätetapahtumista

Päätetapahtumat ja tilastot	Potilaat, joilla oli tapahtumia		Hoitovertailu: masitentaani 10 mg vs lume			
	Lume (N = 250)	Masitentaani 10 mg (N = 242)	Absoluuttisen riskin pieneneminen	Suhteellisen riskin pieneneminen (97,5 % LV)	HR ^a (97,5 % LV)	Log-rank p-arvo
Sairastavuus-kuolleisuus ^b	53 %	37 %	16 %	45 % (24 %; 61 %)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Kuolema ^c n (%)	19 (7,6 %)	14 (5,8 %)	2 %	36 % (-42 %; 71 %)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
PAH:n paheneminen n (%)	93 (37,2 %)	59 (24,4 %)	13 %	49 % (27 %; 65 %)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
i.v./s.c. prostanoidin aloitus n (%)	6 (2,4 %)	1 (0,4 %)	2 %			

^a = perustuu Coxin suhteellisen riskin malliin
^b = % potilaista, joilla tapahtuma 36 kk kohdalla = 100 × (1 - KM-estimaatti)
^c = kokonaiskuolleisuus hoidon päättymiseen mennessä riippumatta aiemmasta pahenemisesta

Kuolemantapausten (kaikki syyt) määrä tutkimuksen päättymiseen mennessä oli masitentaani 10 mg -ryhmässä 35 ja lumeryhmässä 44 (HR 0,77; 97,5 % LV 0,46-1,28).

Hoidon päättymiseen mennessä tapahtuvan PAH:oon liittyvän kuoleman tai sairaalahoidon riski pieneni 50 % (HR 0,50; 97,5 % LV 0,34-0,75; logrank $p < 0,0001$) masitentaanihoitoa (10 mg) saaneilla potilailla (50 tapahtumaa) verrattuna lumeeseen (84 tapahtumaa). 36 kuukauden kohdalla 44,6 % lumetta saaneista potilaista ja 29,4 % masitentaania (10 mg) saaneista (absoluuttinen riskin pienenemä = 15,2 %) oli joutunut sairaalahoitoon PAH:n takia tai kuollut PAH:oon liittyvään syyhyn.

Oirepäätetapahtumat

Suorituskyky oli toissijainen päätetapahtuma. Masitentaanihoidon (10 mg) yhteydessä lumehoidon suhteen korjattu 6MWD-arvo oli suurentunut keskimäärin 22 metriä kuukauden 6 kohdalla (97,5 % LV 3-41; $p = 0,0078$). Toimintakykyluokittain arvioituna lumehoidon suhteen korjattu 6MWD-arvo suureni lähtötilanteen ja kuukauden 6 välisenä aikana toimintakykyluokan III/IV potilailla keskimäärin 37 metriä (97,5 % LV 5-69) ja toimintakykyluokan I/II potilailla keskimäärin 12 metriä (97,5 % LV -8-33). Masitentaanihoidon yhteydessä kohentunut 6MWD-arvo säilyi tutkimuksen keston ajan.

Masitentaanihoito (10 mg) paransi kuukauden 6 kohdalla WHO:n toimintakykyluokan kohentumisen mahdollisuutta 74 % verrattuna lumeeseen (riskisuhde 1,74; 97,5 % LV 1,10-2,74; $p = 0,0063$).

Masitentaani 10 mg paransi SF-36-kyselylomakkeella arvioitua elämänlaatua.

Hemodynaamiset päätetapahtumat

Hemodynaamiset parametrit arvioitiin alaryhmässä (lume [N = 67], masitentaani 10 mg [N = 57]) 6 kuukauden hoidon jälkeen. Masitentaania (10 mg) saaneilla potilailla keuhkojen verisuonivastus pieneni 36,5 % (mediaani, 97,5 % LV 21,7-49,2 %) ja sydämen minuuttitilavuusindeksi suureni 0,58 l/min/m² (97,5 % LV 0,28-0,93 l/min/m²) verrattuna lumeeseen.

PAH:n pitkäaikaistulokset

Pitkäaikaisseurannassa oli 242 potilasta, jotka saivat SERAPHIN-tutkimuksen kaksoissokkoutetussa vaiheessa hoitoa 10 mg:n masitentaaniannoksilla. Näistä 182 potilasta jatkoi masitentaanihoitoa avoimessa jatkotutkimuksessa (SERAPHIN OL) (DB/OL-kohortti), ja elossaolon Kaplan–Meierin estimaatit olivat 1, 2, 5, 7 ja 9 vuoden aikapisteissä vastaavasti 95 %, 89 %, 73 %, 63 % ja 53 %. Seuranta-ajan mediaani oli 5,9 vuotta.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset masitentaanin käytöstä PAH-potilasryhmän hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Masitentaanin ja sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikka on valtaosin dokumentoitu terveillä tutkittavilla. Masitentaanialtistus PAH-potilailla oli noin 1,2-kertainen verrattuna terveisiin tutkittaviin. Altistus aktiiviselle metaboliitille, joka on noin 5 kertaa vähemmän potenti kuin masitentaani, oli noin 1,3 kertaa suurempi verrattuna terveisiin tutkittaviin. Taudin vaikeusaste ei vaikuttanut masitentaanin farmakokinetiikkaan PAH-potilailla.

Toistuvan annon jälkeen masitentaanin farmakokinetiikka on suhteessa annokseen enintään 30 mg asti.

Imeytyminen

Masitentaanin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 8 tunnin kuluttua lääkkeen annosta. Tämän jälkeen masitentaanin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuus plasmassa pienenee hitaasti.

Masitentaanin näennäinen eliminaation puoliintumisaika on noin 16 tuntia ja aktiivisen metaboliitin 48 tuntia.

Terveillä tutkittavilla ruoka ei vaikuta masitentaanin eikä sen aktiivisen metaboliitin altistukseen, joten masitentaani voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jakautuminen

Masitentaani ja sen aktiivinen metaboliitti sitoutuvat voimakkaasti plasman proteiineihin (> 99 %), pääasiassa albumiiniin ja vähäisemmässä määrin happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. Masitentaani ja sen aktiivinen metaboliitti ACT-132577 jakautuvat tehokkaasti kudoksiin näennäisen jakautumistilavuuden (V_{ss}/F) perusteella (masitentaani noin 50 l ja ACT-132577 noin 40 l).

Biotransformaatio

Masitentaanilla on neljä ensisijaista metaboliareittiä. Sulfamidin oksidatiivinen depropylaatio tuottaa farmakologisesti aktiivisen metaboliitin. Reaktio on riippuvainen CYP450-järjestelmästä, pääosin CYP3A4-isoentsyymistä (noin 99 %) ja vähäisemmässä määrin CYP2C8-, CYP2C9- ja CYP2C19-isoentsyymeistä. Aktiivinen metaboliitti kiertää ihmisen plasmassa ja saattaa osallistua farmakologiseen vaikutukseen. Muiden metaboliareittien tuotteilla ei ole farmakologista vaikutusta. Näissä reiteissä CYP2C9:n osuus on merkittävä ja CYP2C8:n, CYP2C19:n ja CYP3A4:n osuus on pieni.

Eliminaatio

Masitentaani eliminoituu vasta voimakkaan metaboloitumisen jälkeen. Suuri osa (noin 50 % annoksesta) erittyy virtsaan.

Erytisryhmät

Iällä, sukupuolella tai etnisellä taustalla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta masitentaanin ja sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Masitentaanin altistus kasvoi 1,3-kertaiseksi ja aktiivisen metaboliitin 1,6-kertaiseksi potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Tämän nousun ei katsota olevan kliinisesti merkittävää (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Masitentaanin altistus pieneni 21 % ja aktiivisen metaboliitin 20 % lievässä maksan vajaatoiminnassa, masitentaanin altistus 34 % ja aktiivisen metaboliitin 25 % keskivaikeassa maksan vajaatoiminnassa ja masitentaanin altistus 6 % ja aktiivisen metaboliitin 25 % vaikeassa maksan vajaatoiminnassa. Tämän laskun ei katsota olevan kliinisesti merkittävää (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koiralla masitentaani alensi verenpainetta ihmisen terapeuttisen altistuksen kaltaisina pitoisuuksina. Sepelvaltimoiden intiman paksunemista havaittiin ihmisen altistukseen verrattuna 17-kertaisen altistuksen yhteydessä 4-39 hoitoviikon kuluttua. Löydöksen ei katsota olevan merkittävä ihmisille lajispesifisen herkkyyden ja turvallisuusmarginaalin perusteella.

Maksan painon suurenemista ja hepatosellulaarista hypertrofiaa havaittiin hiirillä, rotilla ja koirilla masitentaanihoidon jälkeen. Muutokset olivat valtaosin korjautuvia, ja niiden katsottiin johtuvan maksan haitattomasta sopeutumisesta lisääntyneeseen metaboliaan.

Masitentaani aiheutti kaikkina annoksina hyvin vähäistä tai lievää nenäontelon limakalvon hyperplasiaa ja limakalvonalaista tulehduksellisia infiltraatteja karsinogeenisuustutkimuksessa hiirillä. Nenäontelolöydöksiä ei havaittu 3 kk pituisessa toksisuustutkimuksessa hiirillä eikä rotta- eikä koiratutkimuksissa.

Masitentaani ei ollut genotoksista tavanomaisissa *in vitro*- ja *in vivo* -kokeissa. Masitentaani ei ollut fototoksista *in vivo* kerta-annoksen jälkeen, kun altistus oli enintään 24-kertainen ihmisen altistukseen verrattuna. Kahden vuoden pituisissa karsinogeenisuustutkimuksissa ei havaittu karsinogeenisuutta ihmisen altistukseen verrattuna 18-kertaisen altistuksen yhteydessä rotilla eikä 116-kertaisen altistuksen yhteydessä hiirillä.

Kivesten siementiehyiden laajentumista havaittiin pitkäaikaisissa toksisuustutkimuksissa urosrotilla (turvallisuusmarginaali 11,6) ja uroskoirilla (5,8). Ilmiö oli täysin korjautuva. Kahden hoitovuoden jälkeen kivesten siementiehyiden atrofiaa havaittiin rotilla, kun altistus oli 4-kertainen ihmisen altistukseen verrattuna. Hypospermatogeneesiä todettiin elinikäisessä karsinogeenisuustutkimuksessa rotalla ja toistuvaisannosten toksisuustutkimuksissa koirilla. Altistusten mukaiset turvallisuusmarginaalit ovat 9,7 (rotta) ja 23 (koira). Hedelmällisyyttä koskeva turvallisuusmarginaali oli urosrotilla 18 ja naarasrotilla 44. Hiirillä ei havaittu kiveslöydöksiä enintään kahden vuoden hoidon jälkeen.

Masitentaani oli teratogeenista kaneille ja rotille kaikilla tutkituilla annoksilla. Kummallakin lajilla havaittiin kardiovaskulaarisia poikkeavuuksia ja alaleukaluun kaaren fuusion poikkeavuuksia.

Masitentaanin anto naarasrotille tiineyden myöhäisvaiheen ja imetyksen aikana heikensi poikasten elossaoloa ja jälkeläisten lisääntymiskykyä, kun emon altistus oli 5-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen. Jälkeläiset altistuivat masitentaanille tiineyden loppuvaiheessa ja maidon välityksellä imeväiskauden aikana.

Postnataalin hoito elinpäivinä 4-114 aiheutti nuorille rotille painonnousun hidastumista, joka vaikutti sekundaarisesti kehitykseen (kivesten laskeutumisen lievä viive, korjautuva pitkien luiden kasvun hidastuminen, kiimakierron pidentyminen). Alkiokuolemien lievää lisääntymistä sekä ennen implantaatiota että sen jälkeen, poikasten keskimäärän pienentymistä ja kivesten ja lisäkivesten painon pienentymistä havaittiin, kun altistus oli 7-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen. Kivesten siementiehyiden atrofiaa ja vähäisiä vaikutuksia lisääntymismuuttujiin ja sperman morfologiaan havaittiin, kun altistus oli 3,8-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti

Mikrokiteinen selluloosa (E460i)

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Povidoni K-30

Magnesiumstearaatti (E572)

Polysorbaatti 80 (E433)

Kalvopäällyste

Poly(vinyylialkoholi) (E1203)

Titaanidioksidi (E171)

Talkki (E553b)

Soijalesitiini (E322)

Ksantaanikumi (E415)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Valkoinen, läpinäkymätön PVC/PE/PVdC/Alumiini-läpipainopakkaus pahvipakkauksessa, jossa 15 tai 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. joulukuuta 2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. elokuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltija varmistaa kussakin jäsenvaltiossa, jossa Opsumit on markkinoilla, että kaikki Opsumit-valmistetta oletettavasti käyttävät potilaat saavat seuraavan koulutusmateriaalin:

- Potilaskortti

Opsumit-lääkemääräyksen saaneiden potilaiden potilaskortissa on oltava seuraavat keskeiset seikat:

- Opsumit on teratogeeninen eläimillä.
- Raskaana olevat naiset eivät saa käyttää Opsumitia.
- Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä luotettavaa ehkäisyä.

- Kuukausittaisten raskaustestien tarve.
- Maksatoiminnan säännöllisen seurannan tarve, koska Opsumit voi aiheuttaa maksatoksisuutta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS LÄPIPAINOPAKKAUKSILLE

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Opsumit 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
masitentaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg masitentaania

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia ja soijalesitiiniä (E322). Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

15 kalvopäällysteistä tablettia

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Opsumit 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Opsumit 10 mg tabletit
masitentaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Janssen-Cilag Int

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT

Lot

5. MUUTA

Potilaskortti

Sivu 1 (etukansi)

Keuhkovaltimoiden verenpainetaudin (pulmonaaliarteriahypertensio) hoitoon

Tämä kortti sisältää tärkeää turvallisuustietoa Opsumit-hoidosta. Pidä kortti aina mukana ja näytä se kaikille sinua hoitaville lääkäreille.

Opsumit 10 mg
masitentaani
kalvopäällysteinen tabletti

FI

Sivu 2

On tärkeää, että ilmoitat Opsumit-hoidon aikana ilmenneestä raskaudesta tai haittavaikutuksesta heti lääkettä määränneelle lääkärille.

Hoitopaikka: _____

Läkettä määränneen lääkärin nimi: _____

Läkettä määränneen lääkärin puhelinnumero: _____

Sivu 3 (sisäpuoli, vasen)

Raskaus

Opsumit voi vaikuttaa haitallisesti sikiön kehitykseen. Tästä syystä Opsumitia ei saa ottaa raskauden aikana etkä saa tulla raskaaksi Opsumit-hoidon aikana. Jos sinulla on keuhkovaltimoiden verenpainetauti, raskaus voi pahentaa taudin oireita vaikeasti.

Ehkäisy

Opsumit-hoidon aikana on käytettävä luotettavaa raskauden ehkäisymenetelmää. Jos sinulla on kysyttävää, keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Sivu 4 (sisäpuoli, keskikohta)

Sinun on tehtävä raskaustesti ennen Opsumit-hoidon aloittamista ja joka kuukausi hoidon aikana, vaikka et epäilisisikään olevasi raskaana.

Muiden tämän luokan lääkkeiden tavoin Opsumit voi vaikuttaa maksaan. Lääkäri otattaa ennen Opsumit-hoidon aloittamista ja hoidon aikana verikokeita, joilla tutkitaan maksan toimintaa.

Sivu 5 (sisäpuoli, oikea)

Maksan toimintahäiriön oireita voivat olla mm:

- pahoinvointi (oksettava olo)
- oksentelu
- kuume
- vatsakipu
- ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus
- virtsan tummuus
- ihon kutina
- poikkeuksellinen väsymys tai uupumus
- flunssankaltaiset oireet (nivel- ja lihaskipu ja kuume)

Jos sinulla on jokin näistä oireista, ilmoita asiasta heti lääkärille. Jos sinulla on kysyttävää hoidostasi, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Opsumit 10 mg kalvopäällysteiset tabletit masitentaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Opsumit on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Opsumit-tabletteja
3. Miten Opsumit-tabletteja käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Opsumit-tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Opsumit on ja mihin sitä käytetään

Opsumit-tablettien vaikuttava aine masitentaani kuuluu ns. endoteeliinireseptoriantagonistien lääkeryhmään.

Opsumit on tarkoitettu keuhkovaltimoiden verenpainetaudin (pulmonaaliarteriahypertensio, PAH) pitkäaikaishoitoon aikuisille. Opsumit-tabletteja voidaan käyttää yksinään tai yhdessä muiden keuhkovaltimoiden verenpainetautilääkkeiden kanssa. Keuhkovaltimoiden verenpainetaudissa verenpaine kohoaa verisuonissa, jotka kuljettavat verta sydäimestä keuhkoihin (keuhkovaltimoissa). Keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavilla nämä valtimot ahtautuvat, jolloin sydän joutuu pumppaamaan verta voimakkaammin. Tämä aiheuttaa väsymystä, huimausta ja hengenahdistusta.

Opsumit laajentaa keuhkovaltimoita, mikä auttaa sydäntä pumppaamaan verta niiden kautta. Tämä alentaa verenpainetta, lievittää oireita ja vaikuttaa suotuisasti taudinkulkuun.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Opsumit-tabletteja

Älä ota Opsumit-tabletteja

- jos olet allerginen masitentaanille, soijalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet raskaana, jos suunnittelet raskautta tai jos voit tulla raskaaksi, koska et käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää. Ks. kohta ”Raskaus ja imetys”.
- jos imetät. Ks. kohta ”Raskaus ja imetys”.
- jos sinulla on maksasairaus tai veresi maksaentsyymipitoisuudet ovat hyvin korkeat. Keskustele lääkärisi kanssa. Lääkäri päättää, sopiiko tämä lääke sinulle.

Jos jokin näistä seikoista koskee sinua, kerro siitä lääkärillesi.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Opsumit-tabletteja.

Lääkärin määrämät tarvittavat verikokeet:

Lääkäri määrää ennen Opsumit-hoidon aloittamista ja hoidon aikana verikokeita, joilla tutkitaan seuraavat seikat:

- anemia (veren punasolujen vähäisyys)
- maksan toiminta.

Jos sinulla on anemia (veren punasolujen vähäisyys), sinulla voi olla seuraavia oireita:

- huimaus
- uupumus/huonovointisuus/heikotus
- nopea sydämen syke, sydämentykytys, kalpeus.

Jos sinulla on jokin näistä oireista, **ilmoita asiasta lääkärille.**

Maksan toimintahäiriön oireita voivat olla mm.:

- pahoinvointi
- oksentelu
- kuume
- vatsakipu
- ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus
- virtsan tummuus
- ihon kutina
- poikkeuksellinen väsymys tai uupumus
- flunssankaltaiset oireet (nivel- ja lihaskipu ja kuume).

Jos sinulla on jokin näistä oireista, **ilmoita asiasta heti lääkärille.**

Jos sinulla on munuaisvaivoja, keskustele lääkärin kanssa ennen Opsumit-tablettien käyttöä. Masitentaani voi alentaa verenpainetta ja pienentää hemoglobiiniarvoja entisestään, jos potilaalla on munuaisvaivoja.

Jos potilaalla on keuhkolaskimoiden okklusiivinen (tukkeuttava) sairaus, PAH-lääkkeiden kuten Opsumit-tablettien käyttö voi aiheuttaa keuhkopöhön. Jos sinulla on keuhkopöhön merkkejä Opsumit-hoidon aikana, esim. äkillinen, merkittävä hengenahdistuksen voimistuminen ja hapen vähyys, **kerro asiasta heti lääkärille.** Lääkäri voi tehdä lisätutkimuksia ja määrittää, mikä hoito-ohjelma sopii sinulle parhaiten.

Lapset ja nuoret

Lääkettä ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille eikä nuorille, sillä Opsumit-tabletteja ei ole tutkittu lapsilla.

Muut lääkevalmisteet ja Opsumit

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Opsumit voi vaikuttaa muihin lääkkeisiin.

Opsumit-tablettien tai muiden lääkkeiden vaikutukset saattavat muuttua, jos Opsumit-tabletteja käytetään samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, mukaan lukien alla luetellut lääkkeet. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista:

- rifampisiini, klaritromysiini, telitromysiini, siprofloksasiini, erytromysiini (antibiootteja tulehdusten hoitoon)
- fenytoiini (kouristuskohtausten hoitoon)
- karbamatsepiini (masennus- ja epilepsialääke)
- mäkikuisma (masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste)
- ritonaviiri, sakinaviiri (HIV-lääkkeitä)
- nefatsodoni (masennuslääke)

- ketokonatsoli (paitsi shampooona), flukonatsoli, itrakonatsoli, mikonatsoli, vorikonatsoli (sienilääkkeitä)
- amiodaroni (sydämenlyöntien säätelyyn)
- siklosporiini (hyljintäreaktion estoon elinsiirron jälkeen)
- diltiatseemi, verapamiili (korkean verenpaineen tai tietyn tyyppisten sydänvaivojen hoitoon).

Opsumit ruuan kanssa

Jos käytät piperiiniä lisäravinteena, se voi muuttaa elimistön reaktioita joihinkin lääkkeisiin, kuten Opsumit-valmisteseen. Keskustele tällaisessa tilanteessa lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan kanssa.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Opsumit voi aiheuttaa haittaa sikiölle, jos raskaus on alkanut ennen hoitoa, sen aikana tai pian hoidon jälkeen.

- Jos voit tulla raskaaksi, käytä luotettavaa raskauden ehkäisymenetelmää Opsumit-hoidon aikana. Keskustele asiasta lääkärin kanssa.
- Älä käytä Opsumit-tabletteja, jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta.
- Jos tulet raskaaksi tai epäilet olevasi raskaana Opsumit-hoidon aikana tai lyhyen ajan (korkeintaan 1 kk) kuluttua Opsumit-hoidon lopettamisen jälkeen, mene heti lääkäriin.

Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, lääkäri pyytää sinua tekemään raskaustestin ennen Opsumit-hoidon aloittamista ja säännöllisesti (kerran kuukaudessa) Opsumit-hoidon aikana.

Ei tiedetä, erittykö Opsumit rintamaitoon. Älä imetä Opsumit-hoidon aikana. Keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Hedelmällisyys

Jos olet Opsumit-valmistetta käyttävä mies, on mahdollista, että tämä lääke voi vähentää siittiöiden määrää. Jos sinulla on tästä kysyttävää tai tämä huolestuttaa sinua, käänny lääkärin puoleen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Opsumit voi aiheuttaa haittavaikutuksia kuten päänsärkyä ja verenpaineen alenemista (lueteltu kohdassa 4), ja myös keuhkovaltimoiden verenpainetaudin oireet voivat heikentää ajokykyä.

Opsumit sisältää laktoosia, soijalesitiiniä ja natriumia

Opsumit sisältää laktoosia (eräs sokeri). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Opsumit sisältää soijalesitiiniä. Jos olet allerginen soijalle, älä käytä tätä lääkettä (ks. kohta 2, Älä ota Opsumit-tabletteja).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Opsumit-tabletteja käytetään

Opsumit-tabletteja saa määrätä vain keuhkovaltimoiden verenpainetaudin hoitoon perehtynyt lääkäri.

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on yksi Opsumit 10 mg tabletti kerran vuorokaudessa. Nielaise tabletti kokonaisuutena vesilasillisen kera. Tablettia ei saa pureskella eikä murtaa. Lääkkeen voi ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Tabletti kannattaa ottaa samaan aikaan joka päivä.

Jos otat enemmän Opsumit-tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän tabletteja kuin sinun pitäisi, sinulla voi esiintyä päänsärkyä, pahoinvointia tai oksentelua. Kysy neuvoa lääkäriltä.

Jos unohdat ottaa Opsumit-tabletteja

Jos unohdat ottaa Opsumit-tabletin, ota annos heti kun muistat ja jatka tablettien ottoa tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Opsumit-tablettien oton

Tarvitset Opsumit-tabletteja keuhkovaltimoiden verenpainetaudin hoitoon. Älä lopeta Opsumit-hoitoa ilman lääkärin lupaa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- Allergiset reaktiot (silmien, kasvojen, huulten, kielen tai nielun alueen turvotus, kutina ja/tai ihottuma).

Jos huomaat näitä oireita, kerro asiasta heti lääkärille.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- Anemia (veren punasolujen vähäisyys) tai hemoglobiiniarvon lasku
- Päänsärky
- Keuhkoputkentulehdus
- Nenänielutulehdus
- Turvotus, etenkin nilkoissa ja jalkaterissä.

Yleiset haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- Nielutulehdus
- Influenssa
- Virtsatietulehdus (virtsarakkotulehdus)
- Verenpaineen aleneminen
- Nenän tukkoisuus
- Maksa-arvojen suureneminen
- Leukopenia (veren valkosolumäärien pieneneminen)
- Trombosytopenia (verihiutalemäärien pieneneminen)
- Punastuminen (ihon punoitus).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Opsumit-tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Opsumit sisältää

- Vaikuttava aine on masitentaani. Yksi tabletti sisältää 10 mg masitentaania.
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2 ”Opsumit sisältää laktoosia, soijalesitiiniä ja natriumia”), mikrokiteinen selluloosa (E460i), povidoni, natriumtärkkelysglykolaatti tyyppi A (ks. kohta 2 ”Opsumit sisältää laktoosia, soijalesitiiniä ja natriumia”), magnesiumstearaatti (E572), polysorbaatti 80 (E433), polyvinyylialkoholi (E1203), titaanidioksidi (E171), talkki (E553b), soijalesitiini (E322; ks. kohta 2 ”Opsumit sisältää laktoosia, soijalesitiiniä ja natriumia”) ja ksantaanikumi (E415).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Opsumit 10 mg tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, kaksoiskuperia, pyöreitä, kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on molemmilla puolilla merkintä ”10”.

Opsumit-valmistetta on saatavana 10 mg kalvopäällysteisinä tabletteina läpipainopakkauksissa, joissa on 15 tai 30 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.