

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Opsumit 10 mg filmtabletta

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

10 mg macitentánt tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok:

körülbelül 37 mg laktózt (monohidrát formájában) és körülbelül 0,06 mg szójalecitint (E322) tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Filmtabletta (tabletta).

5,5 mm-es, kerek, mindkét oldalán domború, fehér-törtfehér színű filmtabletták, mindkét oldalukon „10” mélynyomattal.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

Az Opsumit – monoterápiában vagy kombinálva – a WHO funkcionális beosztása szerinti II. és III. stádiumba sorolt pulmonális artériás hipertóniában (PAH) szenvedő felnőtt betegek hosszú távú kezelésére javallott.

A gyógyszer hatásosnak bizonyult a PAH populációban, beleértve az idiopátiás és öröklődő PAH-ot, a kötőszöveti rendellenességekkel kapcsolatos PAH-ot és a korrigált, egyszerű veleszületett szívbetegséggel kapcsolatos PAH-ot is (lásd 5.1 pont).

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

A kezelést kizárólag a PAH kezelésében jártas orvos kezheti el és monitorozhatja.

#### Adagolás

A készítmény ajánlott dózisa naponta egyszer 10 mg.

#### Különleges betegcsoportok

##### *Idősek*

65 évesnél idősebb betegeknél nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont).

##### *Májkárosodás*

Farmakokinetikai adatok alapján enyhe, közepesen súlyos és súlyos fokú májkárosodás esetén a dózis megváltoztatása nem szükséges (lásd 4.4 és 5.2 pontok). Azonban közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő PAH betegek esetében nincs klinikai tapasztalat a macitentán alkalmazását illetően. Tilos elkezdeni az Opsumit szedését súlyos májkárosodásban szenvedő, valamint klinikailag

szignifikáns mértékben megemelkedett májaminotranszferáz-szinttel (a normálérték felső határának több mint 3-szorosa ( $> 3 \times \text{ULN}$ ); lásd 4.3 és 4.4 pont) rendelkező betegeknek.

### *Vesekárosodás*

Farmakokinetikai adatok alapján vesekárosodás esetén a dózis megváltoztatása nem szükséges. Súlyos vesekárosodásban szenvedő PAH betegek esetében nincs klinikai tapasztalat a macitentán alkalmazását illetően. Az Opsumit alkalmazása nem ajánlott dialíziskezelés alatt álló betegek esetében (lásd 4.4 és 5.2 pontok).

### *Gyermekek és serdülők*

A macitentán biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nem állnak rendelkezésre adatok.

### Az alkalmazás módja

A filmtabletta nem törhető, és egészben, vízzel kell lenyelni. Étellel vagy anélkül is bevehető.

Az Opsumit-ot minden nap körülbelül ugyanabban az időben kell bevenni. Ha a beteg elmulaszt egy Opsumit adagot bevenni, akkor a betegnek azt kell mondani, hogy azt a lehető leghamarabb vegye be, majd a következő adagot az előírt adagolásnak megfelelő időpontban vegye be. A beteget tájékoztatni kell, hogy ne vegyen be egyszerre két adagot, ha egy adag kimaradt.

### **4.3 Ellenjavallatok**

- A készítmény hatóanyagával, a szójával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Terhesség (lásd 4.6 pont).
- Fogamzóképes nők, akik nem alkalmaznak megbízható fogamzásgátlást (lásd 4.4 és 4.6 pont).
- Szoptatás (lásd 4.6 pont).
- Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek (cirrhosiszal vagy cirrhosis nélkül) (lásd 4.2 pont).
- Ha a máj aminotranszferázok (aszpartát-aminotranszferáz (SGOT/ASAT) és/vagy az alanin-aminotranszferáz (SGPT/ALAT)) kiindulási szintje  $> 3 \times \text{ULN}$  (lásd 4.2 és 4.4 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

A macitentán-kezelés előny-kockázat arányát a WHO funkcionális beosztása szerinti I. stádiumba sorolt pulmonális artériás hipertóniában szenvedő betegek esetében még nem állapították meg.

### Májfunkció

A máj aminotranszferázok (ASAT, ALAT) emelkedett szintjét a PAH és endothelin receptor antagonisták (ERA) hatásának tulajdonították. Súlyos májkárosodás vagy emelkedett aminotranszferáz-szintek esetén ( $> 3 \times \text{ULN}$ ) (lásd 4.2 és 4.3 pont) nem szabad elkezdni az Opsumit-kezelést, valamint közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél sem javasolt. Az Opsumit-kezelés megkezdése előtt májenzimvizsgálatot kell végezni.

A betegeket monitorozni kell a májkárosodás jeleinek észlelése érdekében, illetve havonta ajánlott az ALAT és ASAT szint ellenőrzése. Az aminotranszferáz-szint hosszan tartó, megmagyarázhatatlan, klinikailag jelentős emelkedése esetén, vagy ha az emelkedést a bilirubinszint emelkedése ( $> 2 \times \text{ULN}$ ) kíséri, illetve ha májkárosodás klinikai tünetei jelentkeznek (pl. sárgaság), az Opsumit-kezelést fel kell függeszteni.

A májenzimszintek normál tartományba való visszatérése esetén az Opsumit-kezelés újraindítása megfontolható azoknál a betegeknél, akiknél nem voltak tapasztalhatók májkárosodás klinikai tünetei. Hepatológiai szakvélemény kérése ajánlott.

## Hemoglobinkoncentráció

A hemoglobinkoncentrációk csökkenését kapcsolatba hozták az endotelinreceptor-antagonistákkal (ERA-k), köztük a macitentánnal is (lásd 4.8 pont). Placebokontrollos vizsgálatokban a macitentánnal összefüggő hemoglobinkoncentráció-csökkenés nem volt progresszív, a kezelés első 4-12 hete után stabilizálódott és stabil maradt a tartós kezelés ideje alatt. A macitentán és más ERA-k esetében vértranszfúziót indokló anémiás esetekről számoltak be. Súlyos anémiában szenvedő betegek esetében nem ajánlott az Opsumit-kezelés megkezdése. Ajánlott hemoglobinkoncentráció-mérést végezni az Opsumit-kezelés megkezdése előtt, illetve a kezelés ideje alatt, amikor az klinikailag indokolt.

## Pulmonális venookkluzív betegség

Értágító szerek (főként prosztaciklinek) pulmonális venookkluzív betegségben szenvedő betegeknél történő alkalmazása esetén tüdőödéma előfordulását jelentették. Ezért, amennyiben pulmonális artériás hipertóniában szenvedő betegeknél macitentán szedése közben tüdőödémára utaló jeleket észlelnek, számolni kell a pulmonális venookkluzív betegség lehetőségével.

## Alkalmazás fogamzóképes nők számára

A fogamzóképes nők Opsumit-kezelésének elkezdése előtt ellenőrizni kell, hogy nem áll-e fenn terhesség, szakszerű útmutatást kell adni a fogamzásgátló módszerekről, és megbízható fogamzásgátlást kell alkalmazni (lásd 4.3 és 4.6 pont). Az Opsumit-kezelés befejeztét követően egy hónapig nem szabad teherbe esni. Az Opsumit-kezelés ideje alatt ajánlott havonta egyszer terhességi tesztet végezni, a terhesség korai felismerése érdekében.

## Erős CYP3A4-induktorokkal történő egyidejű alkalmazás

Erős CYP3A4-induktorok jelenlétében csökkenhet a macitentán hatásossága. A macitentán erős CYP3A4-induktorokkal (pl. rifampicin, közöséges orbáncfű, karbamazepin és fenitoin) való kombinált alkalmazása kerülendő (lásd 4.5 pont).

## Erős CYP3A4-inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazás

A macitentán erős CYP3A4-inhibitorokkal (pl. itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon, ritonavir és szakvinavir) történő együttes adásakor megfelelő körültekintéssel kell eljárni (lásd 4.5 pont).

## Egyidejű alkalmazás közepesen erős, kettős vagy kombinált CYP3A4- és CYP2C9-inhibitorokkal

Elővigyázatosság szükséges, amikor a macitentánt közepesen erős, kettős CYP3A4- és CYP2C9-inhibitorokkal (például flukonazollal és amiodaronnal) alkalmazzák egyidejűleg (lásd 4.5 pont).

Akkor is elővigyázatosság szükséges, amikor a macitentánt egy közepesen erős CYP3A4-inhibitorral (például ciprofloxacinnal, ciklosporinnal, diltiazemmel, eritromicinnal, verapamillal), valamint egy közepesen erős CYP2C9-inhibitorral (például mikonazollal, piperinnel) adják együtt (lásd 4.5 pont).

## Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nagyobb a hypotonia és az anémia előfordulásának kockázata macitentán-kezelés alatt. Következésképpen fontolóra kell venni a vérnyomás és a hemoglobinszint monitorozását. A súlyos vesekárosodásban szenvedő PAH-os betegek esetében nincs klinikai tapasztalat a macitentán alkalmazását illetően. Ezen populáció kezelésekor elővigyázatossággal kell eljárni. Nincs tapasztalat a macitentán alkalmazását illetően azoknál a betegeknél, akik dialíziskezelés alatt állnak, ezért ennél a populációnál nem ajánlott az Opsumit alkalmazása (lásd 4.2 és 5.2 pontok).

## Segédanyagok

Az Opsumit laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban szenvedő betegek nem szedhetik ezt a gyógyszert.

Az Opsumit tabletták szójalecitint tartalmaznak. Amennyiben a beteg túlérzékeny a szójára, az Opsumit nem alkalmazható (lásd 4.3 pont).

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### In vitro vizsgálatok

A citokróm P450 CYP3A4 a fő enzim, mely részt vesz a macitentán metabolizmusában, valamint aktív metabolitjának képződésében, a CYP2C8-, CYP2C9- és CYP2C19-enzimek csekély mértékű közreműködése mellett (lásd 5.2 pont). A macitentánnak és aktív metabolitjainak nincs klinikailag releváns gátló vagy serkentő hatása a citokróm P450 enzimekre.

A macitentán és aktív metabolitjai klinikailag releváns koncentrációban nem gátolják a hepatikus és vese uptake-transzportereket, beleértve a szervesanion-transzporter polipeptideket is (OATP1B1 és OATP1B3). A macitentán és aktív metabolitjai nem releváns szubsztrátjai az OATP1B1-nek és az OATP1B3-nak, azonban passzív diffúzióval bejutnak a májba.

A macitentán és aktív metabolitjai klinikailag releváns koncentrációban nem gátolják a máj és a vese effluxpompáit, beleértve a multidrog-rezisztencia fehérjét (P-gp, MDR-1) és a multidrog- és toxikuskomponens-kilökő transzportereket (MATE1 és MATE2-K). A macitentán nem szubsztrátja a P-gp/MDR-1-nek.

Klinikailag releváns koncentrációkban a macitentán és aktív metabolitjai nem lépnek kölcsönhatásba azokkal a fehérjékkel, amelyek érintettek a máj epesótranszportjában, úgymint az epesóexport-pumpa (BSEP) és a nátrium-függő taurokolát-kotranszporter polipeptid (NTCP).

### In vivo vizsgálatok

*Erős CYP3A4-induktorok:* Napi 600 mg rifampicin (erős CYP3A4-induktor) egyidejűleg alkalmazva 79%-kal csökkentette a dinamikus egyensúlyi állapotú macitentán-expozíciót, azonban nem befolyásolta az aktív metabolitok expozícióját. Olyan erős CYP3A4-induktor jelenlétében, mint például a rifampicin, számolni kell a macitentán hatásosságának csökkenésével. Kerülni kell a macitentán és az erős CYP3A4-induktorok kombinációját (lásd 4.4 pont).

*Ketokonazol:* Egy erős CYP3A4-inhibitor, a napi 400 mg ketokonazol jelenlétében a macitentán-expozíció körülbelül kétszeresére növekedett. A fiziológiai alapú farmakokinetikai modellezéssel (PBPK) meghatározott várható növekedés, naponta kétszer 200 mg ketokonazol alkalmazva körülbelül háromszoros volt. Figyelembe kell venni az ilyen modellek bizonytalanságait. A macitentán aktív metabolitjainak expozíciója 26%-kal csökkent. Óvatosan kell eljárni a macitentán és erős CYP3A4-inhibitorok egyidejű alkalmazásakor (lásd 4.4 pont).

*Flukonazol:* Napi 400 mg flukonazol jelenléte mellett, ami egy közepesen erős, kettős CYP3A4- és CYP2C9-inhibitor, a macitentán-expozíció az élettani alapú farmakokinetikai modellezés alapján megközelítőleg 3,8-szeresére emelkedhet. Ugyanakkor nem volt klinikailag jelentős változás a macitentán aktív metabolitjának expozíciójában. Az ilyen modellezés bizonytalansági tényezőit azonban figyelembe kell venni. Elővigyázatosság szükséges, amikor a macitentánt közepesen erős, kettős CYP3A4- és CYP2C9-inhibitorokkal (például flukonazzal és amiodaronnal) alkalmazzák egyidejűleg (lásd 4.4 pont).

Szintén elővigyázatosság szükséges, amikor a macitentán egy közepesen erős CYP3A4-inhibitorral (például ciprofloxacinnal, ciklosporinnal, diltiazemmel, eritromicinnal, verapamillal), valamint egy közepesen erős CYP2C9-inhibitorral (például mikonazollal, piperinnel) adják együtt (lásd 4.4 pont).

*Warfarin:* A naponta egyszeri 10 mg-os macitentán dózis többszöri adagolása nem volt hatással az S-warfarin (CYP2C9-szubsztrát) vagy az R-warfarin (CYP3A4-szubsztrát) expozíciójára, egy egyszeri 25 mg-os warfarin-dózis alkalmazását követően. A macitentán nem befolyásolta a warfarin farmakodinámiás hatását az INR-értékre. A warfarin nem befolyásolta a macitentán és aktív metabolitjainak farmakokinetikáját.

*Szildenafil:* Dinamikus egyensúlyi állapotban, naponta egyszeri 10 mg macitentánnal együtt alkalmazva a napi háromszori 20 mg sildenafil expozíciója 15%-kal növekedett. A CYP3A4-szubsztrát sildenafil nem befolyásolja a macitentán farmakokinetikáját, azonban 15%-kal csökkent a macitentán aktív metabolitjainak expozíciója. Ezeket a változásokat nem tekintik klinikailag relevánsnak. A szildenafilel kombinálva adott macitentán hatékonyságát és biztonságosságát PAH betegek körében végzett placebokontrollos vizsgálatban igazolták.

*Ciklosporin A:* naponta kétszeri, 100 mg ciklosporin A-val egyidejűleg alkalmazott CYP3A4- és OATP inhibitorok nem befolyásolták klinikailag jelentős mértékben a macitentán és aktív metabolitjai steady state expozícióját.

*Hormonális fogamzásgátlók:* Napi egyszeri 10 mg macitentán nem befolyásolta az orálisan alkalmazott fogamzásgátló (1 mg noretiszteron és 35 µg etinilösztadiol) farmakokinetikáját.

*Emlőkarcinóma-rezisztencia fehérje (BCRP) szubsztrát gyógyszerek:* Napi egyszeri 10 mg macitentán nem befolyásolta BCRP szubsztrát gyógyszer (riociguát 1 mg; rozuvasztatin 10 mg) farmakokinetikáját.

#### Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Alkalmazás fogamzóképes nők számára/Fogamzásgátlás nőknél és férfiaknál

A fogamzóképes nők Opsumit-kezelésének elkezdése előtt ellenőrizni kell, hogy nem áll-e fenn terhesség, szakszerű útmutatást kell adni a fogamzásgátló módszerekről, és megbízható fogamzásgátlást kell alkalmazni (lásd 4.3 és 4.4 pont). Az Opsumit-kezelés befejeztét követően egy hónapig nem szabad teherbe esni. Az Opsumit-kezelés ideje alatt ajánlott havonta egyszer terhességi tesztet végezni, a terhesség korai felismerése érdekében.

#### Terhesség

A macitentán terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Az emberre kifejtett lehetséges kockázat nem ismert. Az Opsumit ellenjavallt terhesség alatt és azoknál a fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak megbízható fogamzásgátlást (lásd 4.3 pont).

#### Szoptatás

Nem ismert, hogy a macitentán kiválasztódik-e az anyatejbe. A macitentán és metabolitjai bekerülnek a szoptató patkányok tejébe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Az Opsumit alkalmazása ellenjavallt szoptatás alatt (lásd 4.3 pont).

## Férfi termékenység

A macitentan-kezelést követően hím állatoknál tubuláris atrófia volt megfigyelhető a herékben (lásd 5.3 pont). Az ERA-t szedő betegeknél a spermiumok számának csökkenését figyelték meg. A macitentan, más ERA-khoz hasonlóan, nemkívánatos hatása lehet a férfiak spermatogenezisére.

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A macitentan kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt hatásokat nem vizsgálták. Azonban a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket esetleg befolyásoló mellékhatások (úgy mint fejfájás, hypotonia) előfordulhatnak (lásd 4.8 pont).

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összegzése

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a nasopharyngitis (14%), a fejfájás (13,6%) és az anémia (13,2%, lásd 4.4 pont). A mellékhatások többsége enyhe vagy közepesen súlyosságú.

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A macitentan biztonságosságát egy hosszú távú, placebokontrollos klinikai vizsgálat során 742, PAH-ban szenvedő és tüneteket mutató betegen vizsgálták (SERAPHIN vizsgálat). A kezelés átlagos időtartama 103,9 hét volt a 10 mg macitentanval kezelt csoport és 85,3 hét volt a placebocsoport esetében. A klinikai vizsgálat során azonosított, macitentanval kapcsolatos mellékhatások felsorolását az alábbi táblázat tartalmazza. A táblázatban a forgalomba hozatalt követően azonosított mellékhatások is szerepelnek.

A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg).

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Nagyon gyakori	Nasopharyngitis
	Nagyon gyakori	Bronchitis
	Gyakori	Pharyngitis
	Gyakori	Influenza
	Gyakori	Húgyúti fertőzés
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Anémia, hemoglobinszint csökkenés <sup>5</sup>
	Gyakori	Leukopenia <sup>6</sup>
	Gyakori	Thrombocytopenia <sup>7</sup>
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Túlérzékenységi reakciók (pl. angioödéma, pruritus, kiütés) <sup>1</sup>

Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Hypotonia <sup>2</sup> , kipirulás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	Orrdugulás <sup>1</sup>
Máj- és epebetegségek és tünetek	Gyakori	Emelkedett aminoszferáz szintek <sup>4</sup>
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Ödéma, folyadékretenció <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Összesített, placebokontrollos vizsgálatokból származó adatok.

### Kiválasztott mellékhatások leírása

<sup>2</sup>A hipotóniát az ERA-k, köztük a macitentán alkalmazásával hozták összefüggésbe. Egy PAH-ban szenvedő betegek körében végzett hosszú távú, kettős vak vizsgálatban a 10 mg macitentánnal kezelt betegek 7,0%-a, míg a placebóval kezelt betegek 4,4%-a számolt be hypotóniáról. Ez a 10 mg-os dózisz macitentán-kezelés esetében 3,5 esemény/100 betegévnél, míg a placebo esetében 2,7 esemény/100 betegévnél felel meg.

<sup>3</sup>Az ödémát/folyadékretenciót az ERA-k, köztük a macitentán alkalmazásával hozták összefüggésbe. Egy PAH-ban szenvedő betegek körében végzett, hosszú távú, kettős vak vizsgálatban a 10 mg-os dózisz macitentánnal kezelt betegeknél 21,9%-nál, míg a placebo esetében 20,5%-nál jelentkezett mellékhatásként az ödéma. Egy idiopátiás tüdőfibrózisban szenvedő betegek körében végzett, kettős vak vizsgálatban a macitentánnal kezelt betegeknél 11,8%-nál, míg a placebo esetében 6,8%-nál jelentkezett mellékhatásként a perifériás ödéma. Kettős, szisztémás szklerózissal összefüggésbe hozható ujjfekélyes betegek körében végzett, kettős vak klinikai vizsgálatban a 10 mg macitentánnal kezelt betegeknél 13,4-16,1%-nál, míg a placebo esetében 6,2-4,5%-nál jelentkezett mellékhatásként a perifériás ödéma.

### ***Kóros laboratóriumi eredmények***

#### <sup>4</sup>Máj aminoszferázok

Egy kettős vak, PAH betegek körében végzett vizsgálatban az aminoszferázok (ALAT/ASAT) szintjének a normálérték felső határának háromszorosánál magasabb szintre történő emelkedése a 10 mg-os dózisz macitentán-kezelésben részesült betegek 3,4%-ánál, míg a placebokezelésben részesült betegek 4,5%-ánál fordult elő. A normálérték felső határának ötszörösénél magasabb szint a 10 mg-os dózisz macitentán-csoportban a betegek 2,5%-ánál, a placebo csoportban pedig a betegek 2%-ánál volt megfigyelhető.

#### <sup>5</sup>Hemoglobin

Egy PAH-ban szenvedő betegek körében végzett, kettős vak vizsgálatban a placebo csoport hemoglobinszintjéhez képest a 10 mg-os dózisz macitentán-csoportban átlagosan 1 g/dl csökkenés volt megfigyelhető. A kiindulási értékről 10 g/dl alá csökkent a hemoglobinkoncentráció a 10 mg-os dózisz macitentánnal kezelt betegek 8,7%-nál és a placebóval kezelt betegek 3,4%-ánál.

#### <sup>6</sup>Fehérvérsejtek

Egy PAH-ban szenvedő betegek körében végzett, kettős vak vizsgálatban a 10 mg-os dózisz macitentánnal kezelt betegeknél a  $0,7 \times 10^9/l$ -es kiindulási értékéhez képest az átlagos leukocitaszám



csökkenése volt megfigyelhető, míg a placebocsoportban nem mutatkozott változás.

### 7 Trombociták

Egy PAH-ban szenvedő betegek körében végzett, kettős vak vizsgálatban a 10 mg-os dózisú macitentánnal való kezelés  $17 \times 10^9/l$ -rel, míg a placebóval történt kezelés  $11 \times 10^9/l$ -rel csökkentette az átlagos trombocitaszámot.

### Hosszú távú biztonságosság

A pivotális SERAPHIN kettős vak vizsgálatban résztvevő 742 beteg közül 550 beteg lépett be a hosszú távú, nyílt elrendezésű (*open-label* – OL) kiterjesztéses vizsgálatba. (A nyílt elrendezésű kohorszban 182 olyan beteg volt, akik folytatták a 10 mg macitentán-kezelést és 368 olyan beteg, akik eddig placebót vagy 3 mg macitentánt kaptak, és 10 mg macitentán-kezelésre váltottak.)

Ennek az 550 betegnek a hosszú távú, 3,3 éves medián időtartamú követése valamint egy 10,9 éves maximális expozíció adatai olyan biztonságossági profilt mutattak, ami konzisztens volt a SERAPHIN kettős vak fázisa alapján fent leírtakkal.

### Gyermekek és serdülők

A macitentán biztonságosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél nem igazolták.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

## **4.9 Túlادagolás**

A macitentánt egyszeri, legfeljebb 600 mg-os dózisban alkalmazták egészséges embereknél. A megfigyelt nemkívánatos reakciók a következők voltak: fejfájás, hányinger és hányás. Túlادagolás esetén a szokásos szupportív kezelést kell szükség szerint alkalmazni. A macitentán nagyfokú fehérjekötő tulajdonsága miatt nem valószínű, hogy a dialízis hatásos lehet.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: vérnyomáscsökkentők, vérnyomáscsökkentők pulmonális artériás hipertóniára, ATC-kód: C02KX04.

### Hatásmechanizmus

Az endotelin (ET)-1 és receptorai (ET<sub>A</sub> és ET<sub>B</sub>) számos folyamatban részt vesznek, úgymint vazokonstriktió, fibrózis, proliferáció, hipertrófia és gyulladás. Olyan kóros állapotokban, mint a PAH a helyi ET-rendszer upregulálódik és szerepet játszik a vaszkuláris hipertrófiában és a szervi károsodásban.

A macitentán egy orálisan aktív, hatásos endotelinreceptor-antagonista, amely az ET<sub>A</sub>- és ET<sub>B</sub>-receptoron egyaránt kifejti hatását és *in vitro* körülmények között hozzávetőlegesen 100-szorosan szelektívebb az ET<sub>A</sub> iránt, mint az ET<sub>B</sub> iránt. A macitentán nagy receptoraffinitást és tartós kötődést mutat a humán pulmonális artériás simaizomsejtek ET receptoraihoz. Ez megakadályozza az endotelin

által mediált másodlagos hírvivőrendszerek aktiválódását, így a vazokonstriktiót és simaizomsejt-proliferációt.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

#### *Hatásosság a pulmonális artériás hipertóniában szenvedő betegeknél*

A hosszú távú morbiditás és mortalitás értékeléséhez egy multicentrikus, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportos, eseményvezérelt, III. fázisú (AC-055-302/SERAPHIN) kimenetelt elemző vizsgálatot végeztek 742, PAH tüneteket mutató beteg részvételével, akiket három kezelési csoportba randomizáltak (placebo [n = 250], illetve 3 mg [n = 250] vagy 10 mg [n = 242] macitentan naponta egyszer).

A vizsgálat kezdetekor a legtöbb bevont beteget (64%) állandó dózisu, speciális PAH-terápiával, azaz orálisan alkalmazott foszfodiészteráz-inhibitorokkal (61%) és/vagy belélegzett/orálisan alkalmazott prosztanoidokkal (6%) kezelték.

A vizsgálat elsődleges végpontját a kettős vak kezelés végéig előforduló első morbiditási vagy mortalitási esemény (ügymint halál, pitvari septostomia, tüdőtranszplantáció, intravenás (iv.) vagy szubkután (sc.) prosztanoid-kezelés megkezdése vagy a PAH egyéb súlyosbodása) időpontja volt. A vizsgálat meghatározása alapján a PAH egyéb súlyosbodása akkor áll fenn, ha az alábbiak közül mindhárom állítás igaz: a 6 perces séta alatt megtett távolság (6MWD) tartósan, legalább 15%-kal csökkent a kiindulási értékhez képest, súlyosbodtak a PAH tünetei (a WHO funkcionális beosztása szerinti súlyosbodás vagy jobbszívfél-elégtelenség), illetve újabb PAH-kezelés szükségessége. Minden eseményt egy független, a kezelési beosztást nem ismerő bizottság igazolt.

A vizsgálat végéig (end-of-study, EOS) minden betegnek nyomon követték a vitális állapotát. Egy előre meghatározott számú elsődleges végpont elérése jelentette a vizsgálat végét. A kezelés vége (end-of-treatment, EOT) és a vizsgálat vége közötti időszakban a betegek nyílt elrendezésben 10 mg macitentan vagy más PAH-kezelést kaphattak. A teljes kettős vak kezelés medián időtartama 115 hét volt (legfeljebb 188 hetes macitentan-kezelés).

A betegek átlagéletkora 46 év (12 és 85 év közöttiek, ebből 20 beteg volt 18 évesnél fiatalabb, 706 beteg volt 18 és 74 év közötti, és 16 beteg volt 75 éves vagy annál idősebb) volt, többségük kaukázusi (55%) és nő (77%) volt. Körülbelül a betegek 52%-a volt II-es, 46%-a volt III-as és 2%-a volt IV-es stádiumú a WHO funkcionális besorolása alapján.

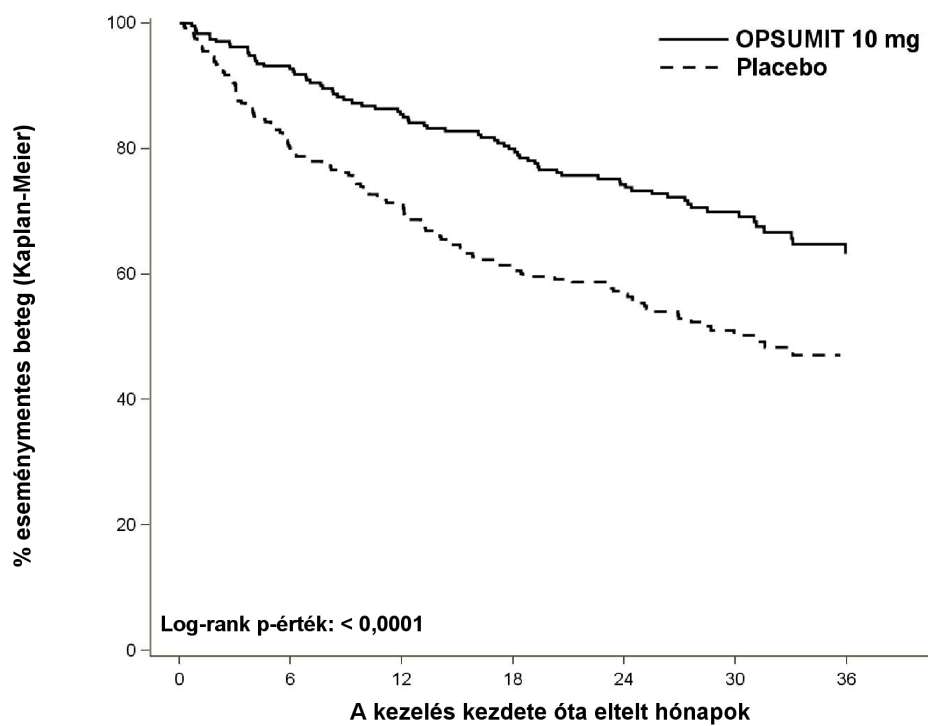
A vizsgált populációban az idiopátiás vagy öröklődő PAH volt a leggyakoribb betegség (57%), ezt követte a kötőszöveti rendellenességekkel kapcsolatos PAH (31%), a korrigált, egyszerű veleszületett szívbetegséggel kapcsolatos PAH (8%) és más eredetű PAH (gyógyszerek és toxinok [3%] és HIV [1%]).

### Kimeneti végpontok

A 10 mg-os dózisu macitentan-nal való kezelés a placebohoz képest 45%-os kockázatcsökkenést (kockázati arány [HR] 0,55; 97,5%-os CI (konfidenciaintervallum) 0,39-0,76; log-rank  $p < 0,0001$ ) eredményezett a kompozit morbiditási és mortalitási végpont tekintetében a kezelés befejezéséig tartó időszakban [1. ábra és 1. táblázat]. A kezelés hatása gyorsan jelentkezett és fennmaradt.

A 10 mg-os dózisu macitentan-nal való kezelés hatásossága az elsődleges végpontra monoterápiás és kombinált formában alkalmazva is, a WHO funkcionális besorolásának megfelelően (I/II és III/IV) konzisztens volt az életkor, a nem, az etnikai hovatartozás, a földrajzi régió és a betegség etiológiája szerinti alcsoportokban.

### **1. ábra A Kaplan–Meier-bebecslés szerint az első morbiditási-mortalitási esemény a SERAPHIN vizsgálatban.**



**Kockázatnak kitétek száma**

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

**1. táblázat Kimeneti események összefoglalása**

Végpontok és statisztika	Betegek, akiknél valamilyen esemény jelentkezett		A kezelés összehasonlítása: 10 mg macitentán vs. placebo			
	Placebo (n = 250)	Macitentán 10 mg (n = 242)	Az abszolút kockázat csökkenése	A relatív kockázat csökkenése (97,5%-os CI)	HR <sup>a</sup> (97,5%-os CI)	Log-rank p-érték
<b>Morbiditási-mortalitási esemény<sup>b</sup></b>	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
<b>Halál<sup>c</sup> n (%)</b>	19 (7,6%)	14 (5,8%)	2%	36% (-42%; 71%)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
<b>A PAH súlyosbodása n (%)</b>	93 (37,2%)	59 (24,4%)	13%	49% (27%; 65%)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
<b>Az iv./sc. prosztanoid-kezelés kezdete n (%)</b>	6 (2,4%)	1 (0,4%)	2%			

<sup>a</sup> = a Cox-féle proporcionális veszélyek modell alapján  
<sup>b</sup> = azon betegek %-os aránya, akiknél valamilyen esemény jelentkezett 36 hónap alatt = 100 × (1 - KM-bebecslés)  
<sup>c</sup> = bármely okból bekövetkező halál a kezelés időszakának végéig, tekintet nélkül a korábbi súlyosbodásra  
Error! Bookmark not defined.

A bármely okból bekövetkezett halálozások száma a vizsgálat végéig tartó időszakban a 10 mg macitentánnal kezelt csoportban 35, míg a placebóval kezelt csoportban 44 volt (HR 0,77; 97,5%-os CI 0,46-1,28).

A PAH-hal kapcsolatos halálesetek kockázata és a PAH miatti kórházi kezelés a kezelés időszakának végéig a placebocsoporthoz (84 esemény) képest 50%-kal (HR 0,50; 97,5%-os CI 0,34-0,75; log-rank p < 0,0001) csökkent a 10 mg-os dózisú macitentán-csoportban (50 esemény). 36 hónap alatt a placebóval kezelt betegek 44,6%-a, a 10 mg macitentánnal kezelt betegeknek pedig a 29,4%-a (abszolút kockázat csökkenése: ARR = 15,2%) szorult kórházi ellátásra vagy halt meg PAH-hal kapcsolatos ok miatt.

### Tüneti végpontok

Másodlagos végpontként a fizikai terhelhetőséget definiálták. A 6. hónapra 10 mg-os dózisú macitentánnal való kezelés hatására a 6 perces séta alatt megtett távolság (6MWD) placebokorrigált átlagos távolságnövekménye 22 méter volt (97,5%-os CI: 3-41; p = 0,0078). A 6MWD értékelése funkcionális besorolás alapján placebokorrigált átlagos növekedést eredményezett a 6. hónapra a kiindulási értékhez képest, ami 37 métert (97,5%-os CI: 5-69) jelentett a III/IV stádiumba sorolt és 12 métert (97,5%-os CI: -8-33) a I/II stádiumba sorolt betegek esetében. A macitentánnal elért növekedés a 6MWD felmérés eredményét illetően a vizsgálat teljes időtartama alatt fennmaradt.

A 10 mg-os macitentánnal való kezelés hatására a 6. hónapra 74%-kal nagyobb volt az esély a jobb WHO funkcionális besorolásra a placebocsoport betegeinél tapasztaltakhoz képest (kockázati arány 1,74; 97,5%-os CI: 1,10-2,74; p = 0,0063).

Az SF-36-os kérdőív eredményei alapján a 10 mg-os dózisú macitentánnal való kezelés javította az életminőséget.

## Hemodinamikai végpontok

A 6 hónapos kezelést követően a betegek egy részénél (placebo [n = 67], 10 mg-os dózisú macitentán [n = 57]) megvizsgálták a hemodinamikai paramétereiket. A 10 mg-os dózisú macitentánnal kezelt betegeknél 36,5%-os (medián érték) csökkenés (97,5%-os CI: 21,7-49,2%) volt megfigyelhető a pulmonalis vascularis rezisztencia előfordulását illetően, és 0,58 l/perc/m<sup>2</sup>-rel növekedett (97,5%-os CI: 0,28-0,93 l/min/m<sup>2</sup>) a szívindex a placebóval kezelt betegek értékeihez képest.

## *Hosszú távú adatok PAH-ban*

A SERAPHIN vizsgálat kettős vak (*double-blind* – DB) fázisában 10 mg macitentánnal kezelt 242 beteg hosszú távú követése esetén, akik közül 182 beteg folytatta a macitentán-kezelést a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatban (SERAPHIN OL) (DB/OL kohorsz), a túlélés Kaplan–Meier-féle becslése az 1., 2., 5., 7. és 9. évben sorrendben 95%, 89%, 73%, 63% és 53% volt.

## Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a macitentán vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően PAH javallatban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A macitentán és aktív metabolitjainak farmakokinetikáját főként egészségeseknél vizsgálták. A macitentán expozíciója PAH betegeknél körülbelül 1,2-szer nagyobb volt, mint egészséges embereknél. Betegeknél az aktív metabolit – amely körülbelül 5-ször kevésbé hatásos mint a macitentán – expozíciója körülbelül 1,3-szer nagyobb volt, mint egészségeseknél. A macitentán farmakokinetikáját nem befolyásolta a betegség súlyossága PAH betegeknél.

Ismételt alkalmazást követően a macitentán farmakokinetikája dózisarányos egészen 30 mg-ig.

## Felszívódás

A macitentán maximális plazmakoncentrációját az alkalmazást követően körülbelül 8 óra múlva éri el. Ezt követően a macitentán és aktív metabolitjának plazmakoncentrációja lassan csökkenni kezd, így a macitentán látszólagos eliminációs felezési ideje körülbelül 16 óra, aktív metabolitjáé pedig körülbelül 48 óra.

Egészségeseknél a macitentán és aktív metabolitjának expozícióját az étel nem befolyásolja, ezért a macitentánt étkezés közben és attól függetlenül is be lehet venni.

## Eloszlás

A macitentán és aktív metabolitja nagymértékben kötődik plazmafehérjékhez (> 99%), elsősorban az albuminhoz, kisebb mértékben az alfa-1 savas glikoproteinhez. A macitentán látszólagos eloszlási térfogata (V<sub>ss</sub>/F) körülbelül 50 l, míg aktív metabolitjáé (ACT-132577) körülbelül 40 l, ami jelzi, hogy a macitentán és az ACT-132577 jól eloszlik a szövetekben.

## Biotranszformáció

A macitentánnak négy elsődleges anyagcsereútja van. A szulfamid propil-csoportjának eltávolítása oxidatív úton farmakológiailag aktív metabolitot eredményez. Ez a reakció a citokróm P450 enzimrendszeren keresztül játszódik le, főként (körülbelül 99%-ban) a CYP3A4, kis mértékben pedig a CYP2C8, CYP2C9 és CYP2C19 felelősek érte. Az aktív metabolit a humán plazmában kering és hozzájárulhat a farmakológiai hatáshoz. Az egyéb anyagcsereutak nem eredményeznek farmakológiailag aktív termékeket. Ezen útvonalakban túlnyomórészt a CYP2C9 szerepel, a

CYP2C8-, CYP2C19- és CYP3A4 csekély mértékben vesz részt.

### Elimináció

A macitentán csak azután választódik ki, miután az nagymértékben metabolizálódott. A fő eliminációs útvonal a vizelettel keresztüli kiürülés, ez körülbelül a dózis 50%-át jelenti.

### Különleges betegcsoportok

A kornak, a nemnek és az etnikai hovatartozásnak nincs klinikailag jelentős hatása a macitentán és aktív metabolitjának farmakokinetikájára.

### Vesekárosodás

Súlyos vesekárosodás esetén a macitentán expozíciója 1,3-szorosával, az aktív metabolitjának expozíciója pedig 1,6-szorosával növekedett. Ez az emelkedés nem tekinthető klinikailag jelentősnek (lásd 4.2 és 4.4 pontok).

### Májkárosodás

Enyhe, közepesen súlyos, illetve súlyos májkárosodás esetén a macitentán expozíciója 21%-kal, 34%-kal, illetve 6%-kal, míg az aktív metabolit expozíciója 20%-kal, 25%-kal, illetve 25%-kal csökkent. Ez a csökkenés nem tekinthető klinikailag jelentősnek (lásd 4.2 és 4.4 pontok).

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Kutyákban, a humán terápiás expozíciónak megfelelő expozíció mellett, a macitentán csökkentette a vérnyomást. A humán terápiás expozíció 17-szeresénél, 4-39 hetes kezelést követően megfigyelhető volt az intima megvastagodása a koszorúereknél. A fajspecifikus érzékenység és a biztonságossági határ miatt ez az eredmény nem tekinthető relevánsnak az emberre nézve.

A macitentán-kezelést követően a máj súlyának növekedése és a májsejtek hipertrófiája volt megfigyelhető egerekben, patkányokban és kutyákban. Ezek a nagyrészt reverzibilis változások a máj a megnövekedett metabolikus igényhez való fiziológias adaptációjának tekinthetők.

Egereken végzett karcinogenitási vizsgálatokban a macitentán minden dózisa minimális vagy enyhe nyálkahártya-hiperpláziát és gyulladással infiltrációt indukált az orrüreg submucosa rétegében. A 3 hónapos tartó, egereken, valamint a patkányokon és kutyákon végzett toxikológiai vizsgálatok során nem észleltek elváltozásokat az orrüregben.

A macitentán standard *in vitro* és *in vivo* tesztorozatban nem mutatott genotoxikus hatást. A macitentán *in vivo* nem mutatott fototoxikus hatást a humán terápiás dózis akár 24-szeresének megfelelő egyszeri dózissal megfelelő expozíciónál sem. Patkányokban a humán terápiás expozíció 18-szorosa, egerekben annak 116-szorosa mellett sem találtak karcinogenitásra utaló jeleket a karcinogenitási vizsgálatok 2 éves időtartama alatt.

Hím patkányokon és kutyákon végzett krónikus toxicitási vizsgálatok során testicularis tubularis dilatációt figyeltek meg 11,6-os (patkány) és 5,8-as (kutya) biztonsági határokkal. A tubularis dilatáció teljesen reverzibilis volt. A humán terápiás expozíció 4-szerese mellett testicularis tubularis atrófia volt megfigyelhető patkányokban 2 éves kezelést követően. Alacsony spermatermelést figyeltek meg teljes élettartamot lefedő karcinogenitási vizsgálatban patkányokban, és ismételt adagolású toxicitási vizsgálatokban kutyákban olyan expozíció esetén, amely alapján a biztonsági határ értéke patkányokban 9,7 és kutyákban 23 volt. A termékenységet illetően a biztonsági határ értéke a hím és 44 volt a nőstény patkányok esetében. Az egerek 2 évig tartó kezelése alatt nem észleltek hereelváltozásokat.

A macitentán minden vizsgált dózisban teratogén hatásának bizonyult nyulakban és patkányokban. Mindkét fajban tapasztaltak eltéréseket a mandibuláris ív fúziójánál, valamint kardiovaszkuláris rendellenességeket is.

Egy nőstény patkányokon végzett vizsgálatban a humán terápiás expozíció 5-szörösének megfelelő anyai expozíciót okozó macitentánnal kezelték az állatokat a terhesség késői szakaszától kezdve, végig a szoptatás ideje alatt. A kezelés csökkentette a vemhesség kései szakaszában, illetve a szoptatási időszakban – a tej által – macitentánnak kitett utódok túlélését, valamint azok reprodukciós képességét.

A fiatal patkányok esetében a születés utáni 4. és 114. nap között végzett kezelés hatására csökkent a súlygyarapodás, aminek másodlagos hatásai voltak a fejlődésre (a herék enyhén késve szálltak le, a csöves csontok hossza reverzibilisen csökkent, megnyúlt az ivari ciklus). Enyhén megnövekedett pre- és posztimplantációs veszteséget, csökkent átlagutódszámot, valamint csökkent here- és mellékheresúlyt figyeltek meg a humán terápiás expozíció 7-szeresének megfelelő expozíció mellett. A humán terápiás expozíció 3,8-szorosának megfelelő expozíció mellett testicularis tubularis atrófiát, illetve a reprodukciós változók és a spermiumok morfológiájának minimális változását jegyezték fel.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag

laktóz-monohidrát  
mikrokristályos cellulóz (E460i)  
karboximetil-keményítő-nátrium (A típus)  
povidon *K-30*  
magnézium-sztearát (E572)  
poliszorbát 80 (E433)

#### Filmbevonat

poli(vinil-alkohol) (E1203)  
titán-dioxid (E171)  
talkum (E553b)  
szójalecitin (E322)  
xantángumi (E415)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

5 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Fehér, átlátszatlan PVC/PE/PVdC/alumínium buboréksomagolásban, 15 vagy 30 filmtablettát tartalmazó dobozban.

Nem feltétlenül kerül mindegyik kiszerelés kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. december 20.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. augusztus 23.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.



## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgium

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update reports, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD- lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

### **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles biztosítani, hogy minden tagállamban, ahol az Opsumit forgalomba kerül, minden olyan beteg, aki várhatóan Opsumit-ot fog szedni, megkapja a következő oktatóanyagot:

- betegkártya.

Az Opsumit-ot kiváltani készülő betegeknek szóló betegkártyán az alábbi kulcselemeknek kell szerepelniük:

- Az Opsumit állatoknál magzatkárosító hatású;
- Terhes nőknek tilos Opsumit-ot szedniük;
- A fogamzóképes nőknek megbízható fogamzásgátlást kell alkalmazniuk;
- A havonta elvégzett terhességi teszt szükségessége;
- A májműködés rendszeres vizsgálatának szükségessége, ugyanis az Opsumit májkárosító hatású lehet.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KÜLSŐ DOBOZ BUBORÉKCSOMAGOLÁSHOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Opsumit 10 mg filmtabletta  
macitentán

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

10 mg macitentánt tartalmaz filmtablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt és szójalecitint (E322) is tartalmaz. További információkért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

15 filmtabletta

30 filmtabletta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át alkalmazandó.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Opsumit 10 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSIKOKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Opsumit 10 mg tableta  
macitentán

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Janssen-Cilag Int

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**



## Betegkártya

### 1. oldal (borító)

<p>Pulmonális artériás hipertónia kezelésére</p> <p>Ez a kártya olyan fontos biztonsági információkat tartalmaz, amelyre tekintettel kell lennie az Opsumit-kezelés ideje alatt. Mindig vigye magával ezt a kártyát, és mutassa meg minden orvosnak, aki ellátja Önt.</p> <p><b>Opsumit® 10 mg</b> macitentan filmtabletta</p> <p>HU</p>
--

### 2. oldal

**Fontos, hogy az Opsumit-kezelés ideje alatti terhességet vagy bármilyen mellékhatást azonnal jelentsen a gyógyszer felíró orvosnak.**

Kezelőközpont: \_\_\_\_\_

A gyógyszert felíró orvos neve: \_\_\_\_\_

A gyógyszert felíró orvos telefonszáma: \_\_\_\_\_

### 3. oldal (belül, balra)

<p><b>Terhesség</b> Az Opsumit károsíthatja a magzat fejlődését. Ezért tilos Opsumit-ot szednie, ha Ön terhes, és az Opsumit-kezelés ideje alatt nem szabad teherbe esnie. Továbbá, ha Ön pulmonális artériás hipertóniában szenved, a terhesség nagymértékben súlyosbíthatja betegségének tüneteit.</p> <p><b>Fogamzásgátlás</b> Az Opsumit szedése alatt megbízható fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia. Minden felmerülő kérdést beszéljen meg kezelőorvosával.</p>
--

### 4. oldal (belül, középen)

Az Opsumit szedésének megkezdése előtt, illetve a kezelés ideje alatt havonta egyszer terhességi tesztet kell végeznie, még akkor is, ha úgy gondolja, hogy nem terhes.

Mint minden, ebbe az osztályba tartozó gyógyszer, így az Opsumit is befolyásolhatja a máj működését. Kezelőorvosa vérvizsgálatot fog végezni az Opsumit-kezelés megkezdése előtt és a kezelés ideje alatt, hogy kiderítse, megfelelő-e a májműködése.

### 5. oldal (belül, jobbra)

<p>Az alábbi tünetek a káros májműködés jelei lehetnek:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• hányinger;</li><li>• hányás;</li><li>• láz (magas testhőmérséklet);</li><li>• gyomorfájdalom (hasi fájdalom);</li><li>• sárgaság (a bőr vagy a szemfehérje besárgulása);</li><li>• sötét vizelet;</li><li>• bőrviszketés;</li><li>• levertség vagy fáradtság (szokatlan fáradtság vagy kimerültség);</li><li>• influenzaszerű tünetek (ízületi és izomfájdalom lázzal).</li></ul> <p><b>Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli. A kezelésre vonatkozó további kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.</b></p>
---

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegájékoztató: információk a felhasználó számára

### Opsumit 10 mg filmtabletta macitentán

**Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az Opsumit és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Opsumit szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Opsumit-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Opsumit-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer az Opsumit és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

Az Opsumit macitentán hatóanyagot tartalmaz, amely az „endotelinreceptor-antagonista” gyógyszerek családjába tartozik.

Az Opsumit-ot felnőttek pulmonális artériás hipertóniájának (PAH) hosszú távú kezelésére alkalmazzák; önmagában és más PAH-gyógyszerekkel együtt is alkalmazható. A PAH a vért a szívből a tüdőbe szállító verőerek (pulmonális artériák) magas vérnyomását jelenti. A PAH betegségben szenvedőknél ezek a verőerek beszűkülnek, ezért a szívnek fokozott munkát kell végeznie, hogy keresztül tudja pumpálni rajtuk a vért. Emiatt a beteg fáradtnak érezheti magát, szédülést és légszomjat tapasztalhat.

Az Opsumit kitágítja a tüdő artériáit, így a szív könnyebben tudja átpumpálni rajtuk a vért. Ezáltal csökkenti a vérnyomást, enyhíti a tüneteket, és javítja a betegség lefolyását.

#### **2. Tudnivalók az Opsumit szedése előtt**

##### **Ne szedjen Opsumit-ot**

- ha allergiás a macitentánra, szójára vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőire.
- ha Ön terhes, gyermeket szeretne, vagy ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, mert nem alkalmaz megbízható fogamzásgátló módszert: Lásd a „Terhesség és szoptatás” pontot.
- ha Ön szoptat: Lásd „Terhesség és szoptatás” pontot.
- ha májbetegsége van vagy a vérében nagyon magas a májenzimek szintje. Tájékoztassa kezelőorvosát, aki eldönti, hogy alkalmas-e Önnek ez a gyógyszer.

Ha ezek közül bármelyik igaz Önre, kérjük, közölje azt kezelőorvosával.

##### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Az Opsumit szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### **Az orvosi utasításoknak megfelelően szükséges vérvizsgálatot végezni:**

Kezelőorvosa vérvizsgálatot fog végezni az Opsumit-kezelés megkezdése előtt és a kezelés ideje alatt, hogy kiderítse:

- Ön vérszegény-e vagy sem (alacsony-e a vörösvértestszáma);
- megfelelően működik-e a mája.

Ha vérszegény (alacsony a vörösvértestszáma), akkor az alábbi jeleket tapasztalhatja:

- szédülés;
- kimerültség/rossz közérzet/gyengeség;
- szapora szívverés, szívdobogásérzés;
- sápadtság.

**Forduljon kezelőorvosához**, ha a fenti jelek bármelyikét észleli.

Az alábbi jelek a kóros májműködésre utalhatnak:

- hányinger;
- hányás;
- láz;
- gyomorfájás (hasi fájdalom);
- a bőr vagy a szemfehérje besárgulása (sárgaság);
- sötét vizelet;
- bőrviszketés;
- szokatlan fáradtság vagy kimerültség (levertség vagy fáradtság);
- influenzaszerű tünetek (ízületi és izomfájdalom lázzal).

**Azonnal forduljon kezelőorvosához**, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli.

Ha veseproblémái vannak, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdené szedni az Opsumit-ot. A macitentan tovább csökkentheti a vérnyomást és a hemoglobinszintjét a veseproblémákban szenvedő betegeknél.

Pulmonális venookkluzív (a tüdővénák elzáródása) betegségben szenvedő betegeknél a PAH kezelésére szolgáló gyógyszerek alkalmazása, beleértve az Opsumit-ot is, tüdőödémához vezethet. Ha az Opsumit alkalmazása során tüdőödéma jeleit tapasztalja, például hirtelen, jelentősen erősödő légszomjat és alacsony oxigénszintet, **akkor azonnal értesítse kezelőorvosát**. Kezelőorvosa további vizsgálatokat végezhet, és meghatározza, hogy milyen kezelési rend a legmegfelelőbb az Ön számára.

### **Gyermekek és serdülők**

Ne adja 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek és serdülőknek ezt a gyógyszert, mivel az Opsumit-ot gyermekeknél nem vizsgálták.

### **Egyéb gyógyszerek és az Opsumit**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Az Opsumit befolyásolhatja más gyógyszerek hatását.

Ha az Opsumit-ot együtt alkalmazza más gyógyszerekkel, beleértve azokat is, amelyek az alábbi listán szerepelnek, megváltozhat akár az Opsumit, akár a másik gyógyszer hatása is. Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha a következő gyógyszerek valamelyikét szedi:

- rifampicin, klaritromicin, telitromicin, ciprofloxacín, eritromicin (fertőzések kezelésére szolgáló antibiotikumok),
- fenitoin (görcsrohamok kezelésére alkalmazott gyógyszer),
- karbamazepin (a depresszió és az epilepszia kezelésére alkalmazott gyógyszer),

- közönséges orbáncfű (a depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövénykészítmény),
- ritonavir, szakvinavir (a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszer),
- nefazodon (a depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer),
- ketokonazol (kivéve sampon), flukonazol, itrakonazol, mikonazol, vorikonazol (gombás fertőzések elleni gyógyszerek),
- amiodaron (a szívverés szabályozására alkalmazzák),
- ciklosporin (transzplantáció után a szervkilökődés megelőzésére alkalmazzák),
- diltiazem, verapamil (a magas vérnyomás vagy bizonyos szívbetegségek kezelésére alkalmazzák).

### **Az Opsumit egyidejű bevétele étellel**

Ha Ön táplálék-kiegészítőként piperint szed, ez megváltoztathatja, miként reagál a szervezete bizonyos gyógyszerekre, köztük az Opsumit-ra is. Ebben az esetben kérjük, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Az Opsumit károsíthatja a kezelés előtt, alatt és nem sokkal utána fogant magzatot.

- Ha Ön fogamzóképes, az Opsumit szedése alatt megbízható fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia. Beszéljen erről kezelőorvosával.
- Ha Ön terhes, vagy gyermeket szeretne, ne szedjen Opsumit-ot.
- Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az Opsumit szedése alatt, vagy röviddel azután (1 hónapon belül), hogy abbahagyta az Opsumit szedését teherbe esik, vagy terhességre gyanakszik.

Ha Ön fogamzóképes nő, kezelőorvosa arra fogja kérni, hogy végezzen terhességi tesztet az Opsumit szedésének megkezdése előtt, illetve rendszeres időközönként (havonta) a kezelés időtartama alatt.

Nem ismert, hogy az Opsumit kiválasztódik-e az anyatejbe. Az Opsumit szedése alatt ne szoptasson. Beszéljen erről kezelőorvosával.

### **Termékenység**

Ha Ön Opsumit-ot szedő férfi, ez a gyógyszer csökkentheti az Ön spermaszámát. Beszéljen kezelőorvosával, ha kérdése vagy aggálya merül fel ezzel kapcsolatban.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az Opsumit okozhat (a 4. pontban felsorolt) mellékhatásokat, például fejfájást, alacsony vérnyomást továbbá betegségének tünetei is ronthatják a gépjárművezetési képességet.

### **Az Opsumit laktózt, szójalecitint és nátriumot tartalmaz**

Az Opsumit tabletták laktóznak nevezett cukrot tartalmaznak. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Az Opsumit tabletták szójalecitint tartalmaz. Ha allergiás a szójára, ne alkalmazza ezt a gyógyszert (lásd a 2. pontban, a „Ne szedjen Opsumit-ot” részben leírtakat).

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### 3. Hogyan kell szedni az Opsumit-ot?

Opsumit-ot kizárólag a pulmonális artériás hipertónia kezelésében jártas orvos írhat fel.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

Az Opsumit ajánlott adagja egy darab 10 mg-os tablett naponta egyszer. A tablettát egészben, egy pohár vízzel kell lenyelni anélkül, hogy szétrágná, vagy szétörné azt. Az Opsumit étkezéskor vagy étkezéstől függetlenül is szedhető. Ajánlatos a tablettát minden nap azonos időpontban bevenni.

#### **Ha az előírtnál több Opsumit-ot vett be**

Ha az előírtnál több tablettát vett be, fejfájása, hányingere lehet vagy hányhat. Tanácsért forduljon kezelőorvosához.

#### **Ha elfelejtette bevenni az Opsumit-ot**

Ha elfelejtette bevenni az Opsumit-ot, vegyen be egy adagot, amint eszébe jut, majd folytassa a tabletták szedését a szokásos időpontokban. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

#### **Ha idő előtt abbahagyja az Opsumit szedését**

Az Opsumit olyan gyógyszer, amelyet a PAH-betegség kezelésére folyamatosan kell szednie. Ne hagyja abba a gyógyszer szedését, amíg azt nem beszélte meg kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkezhetnek.

#### **Nem gyakori mellékhatások** (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Túlérzékenységi reakciók (a szem körül, az arcon, az ajkakon, a nyelven vagy a torokban kialakuló duzzanat, viszketés és/vagy kiütés). Ha ezen jelek bármelyikét észleli, azonnal mondja meg orvosának.

#### **Nagyon gyakori mellékhatások** (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- vérszegénység (alacsony vörösvértestszám) vagy csökkent hemoglobinszint;
- fejfájás;
- hörghurut (a légutak gyulladása);
- orr-garat gyulladás (a torok és az orr melléküregeinek gyulladása);
- ödéma (duzzanat), főleg a bokákon és a lábfejen.

#### **Gyakori mellékhatások** (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- torokgyulladás (faringitisz);
- influenza;
- húgyúti fertőzés (a húgyhólyag fertőzése);
- alacsony vérnyomás (hypotonia);
- orrdugulás;
- megemelkedett májfunkciós vizsgálati értékek;
- csökkent fehérvérsejtszám (leukopenia);
- csökkent vérlemezkesszám (thrombocytopenia);
- a bőr kipirulása.

## **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az Opsumit-ot tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza az Opsumit-ot. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az Opsumit?**

- A készítmény hatóanyaga a macitentan. 10 mg macitentánt tartalmaz tablettánként.
- Az egyéb összetevők: laktóz-monohidrát (lásd 2. pont: „Az Opsumit laktózt, szójából származó lecitint és nátriumot tartalmaz”), mikrokristályos cellulóz (E460i), povidon, karboximetil-keményítő-nátrium (A típus) (lásd 2. pont: „Az Opsumit laktózt, szójalecitint és nátriumot tartalmaz”), magnézium-sztearát (E572), poliszorbát 80 (E433), poli(vinil-alkohol) (E1203), titán-dioxid (E171), talkum (E553b), szójalecitin (E322; lásd 2. pont „Az Opsumit laktózt, szójalecitint és nátriumot tartalmaz”) és xantángumi (E415).

### **Milyen az Opsumit külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

Az Opsumit 10 mg tabletták fehér-törtfehér színű, domború, kerek filmtabletták, „10”-es jelzéssel mindkét oldalukon.

Az Opsumit-ot 15 vagy 30 darab 10 mg-os filmtablettát tartalmazó buborékcsomagolásban forgalmazzák.

Nem feltétlenül kerül mindegyik kiszerezés kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

### **Gyártó**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com



**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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.