

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Opsumit 10 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg macitentan.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur u.þ.b. 37 mg af laktósa (sem einhýdrat) og u.þ.b. 0,06 mg af sojabaunalesítíni (E322).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

5,5 mm, kringlóttar, tvíkúptar, hvítar til beinhvítar filmuhúðaðar töflur, merktar með „10“ á báðum hliðum.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Opsumit, í einlyfja meðferð eða samsettri meðferð, er ætlað til langtímameðferðar á lungnaháþrýstingi (pulmonary arterial hypertension, PAH) hjá fullorðnum sjúklingum í WHO starfshæfnisflokki II til III.

Sýnt hefur verið fram á virkni hjá sjúklingum með sjálfvakinn og arfgengan lungnaháþrýsting, lungnaháþrýsting tengdan bandvefssjúkdómum og lungnaháþrýsting tengdan einföldum, meðfæddum hjartasjúkdómi eftir skurðaðgerð (sjá kafla 5.1).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð á að hefja og vera undir eftirliti læknis með reynslu af meðferð lungnaháþrýstings.

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur er 10 mg einu sinni á dag.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Aldraðir*

Engrar skammtaaðlögunar er þörf fyrir sjúklinga eldri en 65 ára (sjá kafla 5.2).

##### *Skert lifrarstarfsemi*

Upplýsingar um lyfjahlæðing benda til þess að engrar skammtaaðlögunar sé þörf hjá sjúklingum með lítillaga, miðlungs eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Hins vegar er engin klínísk reynsla af notkun macitentans hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting og miðlungs eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Ekki má hefja meðferð með Opsumit hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi eða klínískt marktæka hækkun á lifraramínótransferösum (meira en þreföld efri viðmiðunarmörk (> 3 x ULN); sjá kafla 4.3 og 4.4).

## Skert nýrnastarfsemi

Upplýsingar um lyfjahlæðing benda til þess að engar skammtaaðlögunar sé þörf hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Engin klínísk reynsla er af notkun macitentan hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting og alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Ekki er mælt með notkun Opsumit hjá sjúklingum í skilun (sjá kafla 4.4 og 5.2).

## Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun macitentan hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

## Lyfjagjöf

Filmuhúðuðu töflurnar er ekki hægt að brjóta og þær skal gleypa heilar með vatni. Þær má taka með eða án matar.

Taka á Opsumit á um það bil sama tíma hvern dag. Ef sjúklingurinn gleymir að taka skammt af Opsumit á að segja honum að taka hann eins fljótt og hægt er og taka svo næsta skammt á réttum tíma. Segja ætti sjúklingnum að taka ekki tvo skammta á sama tíma ef hann gleymir að taka skammt.

## 4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu, soja eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Meðganga (sjá kafla 4.6).
- Konur á barneignaraldri sem ekki nota örugga getnaðarvörn (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Brjóstgjöf (sjá kafla 4.6).
- Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (með eða án skorpulifrar) (sjá kafla 4.2).
- Grunnildi lifraramínótransferasa (aspartatamínótransferasa (ASAT) og/eða alanínamínótransferasa (ALAT)  $> 3 \times$  efri viðmiðunarmörk) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

## 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sambandið á milli ávinnings og áhættu af notkun macitentan hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting í WHO starfshæfnisflokk I.

## Lifrarstarfsemi

Aukning á lifraramínótransferösom (ASAT, ALAT) hefur verið tengd lungnaháþrýstingi og æðapelsviðtakablokkum (endothelin receptor antagonist (ERA)). Ekki skal hefja meðferð með Opsumit hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi eða aukningu á amínótransferösom ( $> 3 \times$  efri viðmiðunarmörk (ULN)) (sjá kafla 4.2 og 4.3) og meðferð er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með miðlungs skerta lifrarstarfsemi. Lifrarensímpróf skulu fara fram áður en meðferð með Opsumit hefst.

Hafa skal eftirlit með sjúklingum vegna einkenna um lifrarskaða og mælt er með því að ALAT- og ASAT-gildi séu mæld mánaðarlega. Ef viðvarandi, óútskýrð, klínískt marktæk amínótransferasahækkun kemur fram, ef hækkuninni fylgir aukning á gallrauða  $> 2 \times$  efri viðmiðunarmörk eða fram koma klínísk einkenni sem benda til lifrarskaða (t.d. gula), skal stöðva Opsumit meðferð.

Íhuga má að hefja aftur meðferð með Opsumit eftir að lifrarensím mælast aftur innan eðlilegra marka hjá sjúklingum sem hafa ekki sýnt klínísk einkenni lifrarskaða. Mælt er með að leitað sé ráða hjá sérfræðingi í lifrarsjúkdómum.

## Blóðrauðapéttni

Lækkun á blóðrauðapéttni hefur verið tengd æðapelsviðtakablokkum (ERA), þ.m.t. macitentan (sjá kafla 4.8). Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu var macitentan-tengd lækkun blóðrauðapéttni ekki stigvaxandi, náði jafnvægi eftir fyrstu 4-12 vikur meðferðar og hélst stöðug við langvarandi meðferð. Greint hefur verið frá tilvikum blóðleysis þar sem þörf var á gjöf blóðkorna vegna macitentans og annarra æðapelsviðtakablokka. Ekki er mælt með að hefja gjöf Opsumit hjá sjúklingum með alvarlegt blóðleysi. Mælt er með því að blóðrauðapéttni sé athuguð áður en meðferð er hafin og mælingar séu endurteknar meðan á meðferð stendur samkvæmt klínískum ábendingum.

## Teppusjúkdómur í lungnabláæðum

Greint hefur verið frá lungnabjúgstilfellum við notkun æðavíkkandi lyfja (einkum prostasýklína) hjá sjúklingum með teppusjúkdóm í lungnabláæðum. Af þessum sökum, ef merki um lungnabjúg koma fram þegar macitentan er gefið sjúklingum með lungnaháþrýsting, ætti að íhuga möguleika á teppusjúkdómi í lungnabláæðum.

## Notkun hjá konum á barneignaraldri

Aðeins skal hefja meðferð með Opsumit hjá konum á barneignaraldri ef búið er að útiloka þungun, veita viðeigandi ráðgjöf varðandi getnaðarvarnir og öruggar getnaðarvarnir eru notaðar (sjá kafla 4.3 og 4.6). Konur ættu að forðast að verða þungaðar í 1 mánuð eftir lok meðferðar með Opsumit. Mælt er með mánaðarlegum þungunarprófum meðan á meðferð með Opsumit stendur til að gera kleift að greina þungun snemma.

## Samhliða notkun öflugra CYP3A4-örva

Öflugir CYP3A4-örvar geta dregið úr verkun macitentans. Forðast ætti samhliða notkun macitentans og öflugra CYP3A4-örva (t.d. rífampisíns, jóhannesarjurtar, karbamazepíns og fenýtóíns) (sjá kafla 4.5).

## Samhliða notkun öflugra CYP3A4-hemla

Gæta skal varúðar þegar macitentan er gefið samhliða öflugum CYP3A4-hemlum (t.d. ítrakónazóli, ketókónazóli, vórikónazóli, klaritromýcín, telítromýsín, nefazódóni, rítónavíri og sakvínavíri) (sjá kafla 4.5).

## Samhliða notkun miðlungsöflugra tvíþættra eða samsettra CYP3A4- og CYP2C9-hemla

Gæta skal varúðar þegar macitentan er gefið samhliða miðlungsöflugum tvíþættum hemlum CYP3A4 og CYP2C9 (t.d. flúkónazóli og amíódaróni) (sjá kafla 4.5).

Gæta skal varúðar þegar macitentan er gefið samhliða bæði miðlungsöflugum CYP3A4-hemli (t.d. cíprófloxacín, cýklósporín, diltíazemi, erýtrómýsín, verapamíli) og miðlungsöflugum CYP2C9-hemli (t.d. mikónazóli, piperín) (sjá kafla 4.5).

## Skert nýrnastarfsemi

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi geta verið í aukinni hættu á lágþrýsting og blóðleysi meðan á meðferð með macitentan stendur. Því skal íhuga að fylgjast með blóðþrýsting og blóðrauða. Engin klínísk reynsla er af notkun macitentans hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting og alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Gæta þarf varúðar þegar það er notað fyrir þessa sjúklinga. Engin reynsla er af notkun macitentans hjá sjúklingum í skilun, því er ekki mælt með að nota Opsumit hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

## Hjálparefni

Opsumit inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið.

Opsumit inniheldur sojabaunalesítín. Sjúklingar með ofnæmi fyrir soja mega ekki nota Opsumit (sjá kafla 4.3).

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### *In vitro* rannsóknir

Sýtókróm P450 CYP3A4 er aðalensímið sem á þátt í umbrotum macitentan og myndun virks umbrotsefnis þess, með minniháttar framlagi frá CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 ensímum (sjá kafla 5.2). Macitentan og virkt umbrotsefni þess hafa ekki klínískt marktæk hamlandi eða örvandi áhrif á sýtókróm P450 ensím.

Macitentan og virkt umbrotsefni þess eru ekki hemlar fyrir upptökuflutningskerfi í lifur eða nýrum við klínískt marktæka þéttni, þ.m.t. lífræn anjónaflutningsfjölpeptíð (OATP1B1 og OATP1B3). Macitentan og virkt umbrotsefni þess eru ekki marktæk hvarfefni OATP1B1 og OATP1B3 en berast í lifur með óvirku flæði.

Macitentan og virkt umbrotsefni þess eru ekki hemlar á útflæðispumpur í lifur eða nýrum við klínískt marktæka þéttni, þ.m.t. fjöllyfja ónæmisprótein (multi-drug resistance protein (P-gp, MDR-1)) og fjöllyfja- og eiturefnaútpírýstiflutningskerfi (MATE1 og MATE2 K). Macitentan er ekki hvarfefni fyrir P-gp/MDR-1.

Við klínískt marktæka þéttni hefur macitentan og virkt umbrotsefni þess ekki milliverkanir við prótein sem taka þátt í flutningi lifrargallsalta, þ.e. útflutningspumpu gallsalts (BSEP) og natríumháðu tárókólat samflutningsfjölpeptíði (NTCP).

### *In vivo* rannsóknir

*Öflugir CYP3A4-virkjar:* Samhliða meðferð með rífampisíni 600 mg á sólarhring, sem er öflugur CYP3A4-virkir, minnkaði útsetningu við jafnvægi fyrir macitentan um 79% en hafði ekki áhrif á útsetningu fyrir virka umbrotsefninu. Hafa skal í huga minnkaða verkun macitentan í nærveru öflugs CYP3A4-virkja, svo sem rífampisíns. Forðast skal samhliða notkun macitentan og öflugra CYP3A4-virkja (sjá kafla 4.4).

*Ketókónazól:* Í nærveru ketókónazóls 400 mg einu sinni á sólarhring, sem er öflugur CYP3A4-hemill, jókst útsetning fyrir macitentani u.þ.b. tvöfalt. Áætluð aukning var u.þ.b. þreföld í nærveru ketókónazóls 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring með lífeðlisfræðilega byggðu lyfjahvarfa (PBPK) líkani. Hafa skal í huga óvissuþætti slíkra líkana. Útsetning fyrir virku umbrotsefni macitentan minnkaði um 26%. Gæta skal varúðar þegar macitentan er gefið samhliða öflugum CYP3A4-hemlum (sjá kafla 4.4).

*Flúkónazól:* Í nærveru flúkónazóls 400 mg einu sinni á sólarhring, sem er miðlungsöflugur tvíþættur hemill CYP3A4 og CYP2C9, getur útsetning fyrir macitentani aukist u.þ.b. 3,8-falt samkvæmt PBPK líkani. Hinsvegar varð engin klínískt marktæk breyting á útsetningu fyrir virku umbrotsefni macitentan. Hafa skal í huga óvissuþætti slíkra líkana. Gæta skal varúðar þegar macitentan er gefið samhliða miðlungsöflugum tvíþættum hemlum CYP3A4 og CYP2C9 (t.d. flúkónazóli og amíódaróni) (sjá kafla 4.4).

Gæta skal varúðar þegar macitentan er gefið samhliða miðlungsöflugum CYP3A4-hemli (t.d. cíprófloxacíni, cýklósporíni, díltíazemi, erýtrómýsíní, verapamíli) og miðlungsöflugum CYP2C9-hemli (t.d. mikónazólí, piperíní) (sjá kafla 4.4).

*Warfarín:* Macitentan 10 mg sem gefið var í endurteknum skömmtum einu sinni á dag hafði engin áhrif á útsetningu fyrir S-warfaríni (CYP2C9-hvarfefni) eða R-warfaríni (CYP3A4-hvarfefni) eftir stakan 25 mg skammt af warfaríni. Macitentan hafði ekki áhrif á lyfhrif warfaríns á INR-gildi (International Normalised Ratio). Warfarín hafði ekki áhrif á lyfjahvörf macitentan og virks umbrotsefnis þess.

*Sildenafil:* Við jafnvægi jókst útsetning fyrir síldenafíli 20 mg gefið þrisvar á sólarhring um 15% við samhliða gjöf macitentan 10 mg gefið einu sinni á sólarhring. Síldenafíl, sem er CYP3A4-hvarfefni, hafði ekki áhrif á lyfjahvörf macitentan, en fram kom 15% minnkun á útsetningu fyrir virku umbrotsefni macitentan. Þessar breytingar eru ekki taldar hafa klínísku þýðingu. Í samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting var sýnt fram á verkun og öryggi macitentan samhliða síldenafíli.

*Cýklósporín A:* Samhliða meðferð með cýklósporíni A 100 mg tvisvar á dag, sem er samsettur CYP3A4- og OATP-hemill, hafði ekki áhrif á útsetningu við jafnvægi fyrir macitentani og virku umbrotsefni þess að neinu klínísku marki.

*Hormónagetnaðarvarnarlyf:* Macitentan 10 mg einu sinni á dag hafði ekki áhrif á lyfjahvörf getnaðarvarnarlyfja til inntöku (noretísterón 1 mg og etínýlestradíól 35 µg).

*Lyf sem eru hvarfefni fyrir viðnámsprótein brjóstakrabbameins (BCRP):* Macitentan 10 mg einu sinni á dag hafði ekki áhrif á lyfjahvörf lyfja sem eru hvarfefni fyrir BCRP (riociguat 1 mg, rosuvastatin 10 mg).

## Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Notkun hjá konum á barneignaraldri/getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Áður en meðferð með Opsumit er hafin hjá konum á barneignaraldri skal útiloka þungun, gefa viðeigandi ráðgjöf varðandi öruggar getnaðarvarnir og hefja notkun öruggra getnaðarvarna (sjá kafla 4.3 og 4.4). Konur ættu að forðast að verða þungaðar í 1 mánuð eftir lok meðferðar með Opsumit. Mælt er með mánaðarlegum þungunarprófum meðan á meðferð með Opsumit stendur til að mögulegt sé að greina þungun snemma.

### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun macitentan á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er enn ekki þekkt. Ekki má nota Opsumit á meðgöngu og hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota örugga getnaðarvörn (sjá kafla 4.3).

### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort macitentan skilst út í brjóstamjólk. Hjá rottum skilst macitentan og umbrotsefni þess út í mjólk við mjólkurgjöf (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir barn á brjósti. Konur sem hafa barn á brjósti mega ekki nota Opsumit (sjá kafla 4.3).

## Frjósemi karla

Rýrnun eistapípla hjá karldýrum kom fram eftir meðferð með macitentan (sjá kafla 5.3). Fækkun sæðisfrumna hefur komið fram hjá sjúklingum sem taka æðapelsviðtakablokka. Macitentan, líkt og aðrir æðapelsviðtakablokkar, getur haft skaðleg áhrif á sæðismyndun hjá körlum.

### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Macitentan hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar geta aukaverkanir komið fram (t.d. höfuðverkur, lágþrýstingur) sem geta haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla (sjá kafla 4.8).

### 4.8 Aukaverkanir

#### Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá eru nefkoksbólga (14,0%), höfuðverkur (13,6%) og blóðleysi (13,2%, sjá kafla 4.4). Meirihluti aukaverkana voru vægar eða í meðallagi miklar.

#### Tafla yfir aukaverkanir

Öryggi macitentan hefur verið metið í langtíma samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 742 sjúklingum með lungnaháþrýsting með einkennum (SERAPHIN rannsókn). Meðaltími meðferðar var 103,9 vikur í hópnum sem fékk macitentan 10 mg og 85,3 vikur hjá lyfleysuhópnum. Aukaverkanir tengdar macitentan, sem komið hafa fram í þessari klínísku rannsókn, eru birtar í töflu hér að neðan. Einnig eru meðtaldar aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu.

Tíðniflokkar eru skilgreindir sem eftirfarandi: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Nefkoksbólga
	Mjög algengar	Berkjubólga
	Algengar	Kokbólga
	Algengar	Inflúensa
	Algengar	Þvagfærasýking
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðleysi, lækkun á blóðrauða <sup>5</sup>
	Algengar	Hvítornafæð <sup>6</sup>
	Algengar	Blóðflagnafæð <sup>7</sup>
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Ofnæmisviðbrögð (t.d. ofsabjúgur, kláði, útbrot) <sup>1</sup>
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur
Æðar	Algengar	Lágþrýstingur <sup>2</sup> , andlitsroði

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Nefstífla <sup>1</sup>
Lifur og gall	Algengar	Aminótransferasahækkun <sup>4</sup>
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Bjúgur, vökvaupsöfnun <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Byggt á samanlögðum gögnum úr samanburðarrannsóknum með lyfleysu.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

<sup>2</sup> Lágþrýstingur hefur verið tengdur við notkun æðapelsviðtakablokka, þ.m.t. macitentans. Í langtíma tvíblindri rannsókn hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting var greint frá lágþrýstingi hjá 7,0% sjúklinga sem fengu macitentan 10 mg og 4,4% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Þetta samsvarar 3,5 tilvikum/100 sjúklingaár með macitentan 10 mg samanborið við 2,7 tilvik/100 sjúklingaár með lyfleysu.

<sup>3</sup> Bjúgur/vökvasöfnun hefur verið tengd við notkun æðapelsviðtakablokka, þ.m.t. macitentans. Í langtíma tvíblindri rannsókn hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting var tíðni bjúgs sem aukaverkunar í hópnum sem fékk 10 mg af macitentani og lyfleysuhópnum 21,9% og 20,5% í þessari röð. Í tvíblindri rannsókn hjá sjúklingum með sjálfvakta lungnatrefjun var tíðni bjúgs í útlimum sem aukaverkunar 11,8% hjá hópnum sem fékk macitentan og 6,8% í lyfleysuhópnum. Í tveimur tvíblindum klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með sár á fingrum í tengslum við útbreitt herslismein, var tíðni bjúgs í útlimum sem aukaverkunar á bilinu 13,4% til 16,1% hjá hópnum sem fékk 10 mg af macitentan og frá 6,2% til 4,5% í lyfleysuhópnum.

### ***Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður***

#### <sup>4</sup> Lifraramínótransferasar

Tíðni aminótransferasahækkana (ALAT/ASAT) > 3 × efri viðmiðunarmörk var 3,4% hjá hópnum sem fékk macitentan 10 mg og 4,5% hjá lyfleysuhópnum í tvíblindri rannsókn hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting. Hækkani > 5 × efri viðmiðunarmörk komu fram hjá 2,5% sjúklinga sem fengu macitentan 10 mg samanborið við 2% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

#### <sup>5</sup> Blóðrauði

Í tvíblindri rannsókn hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting var meðferð með macitentan 10 mg tengd við meðaltalslækkun á blóðrauða í samanburði við lyfleysu sem nam 1 g/dl. Greint var frá lækkun á blóðrauðapéttni frá grunnildi niður fyrir 10 g/dl hjá 8,7% sjúklinga sem fengu macitentan 10 mg og 3,4% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

#### <sup>6</sup> Hvít blóðkorn

Í tvíblindri rannsókn hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting var meðferð með macitentan 10 mg tengd við meðaltalslækkun hvítkornafjölda frá grunnildi  $0,7 \times 10^9/l$  í samanburði við engar breytingar hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

#### <sup>7</sup> Blóðflögur

Í tvíblindri rannsókn hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting var meðferð með macitentan 10 mg tengd við meðaltalslækkun blóðflögufjölda sem nam  $17 \times 10^9/l$ , á móti meðaltalslækkun  $11 \times 10^9/l$  hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.



## Langtímaöryggi

Af 742 sjúklingum í tvíblindu lykilrannsókninni SERAPHIN tóku 550 sjúklingar þátt í langtíma opinni (OL) framhaldsrannsókn. (Í OL hópnun voru 182 sjúklingar sem fengu áfram macitentan 10 mg og 368 sjúklingar sem fengu lyfleysu eða macitentan 3 mg og skiptu yfir í macitentan 10 mg.)

Langtímaeftirfylgni þessara 550 sjúklinga sem fengu meðferð í að miðgildi 3,3 ár og hámarkstími var 10,9 ár sýndi fram á öryggi sem var í samræmi við öryggi sem lýst er hér á undan í tvíblindu fasa SERAPHIN.

## Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi macitentans hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára.

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

## **4.9 Ofskömmun**

Macitentan hefur verið gefið heilbrigðum einstaklingum í einum skammti upp að 600 mg. Aukaverkanirnar höfuðverkur, ógleði og uppköst komu fram. Komi til ofskömmunar skal veita hefðbundna stuðningsmeðferð eftir þörfum. Vegna mikillar próteinbindingar macitentans er ólíklegt að skilun skili árangri.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: blóðþrýstingslækkandi lyf, blóðþrýstingslækkandi lyf við lungnaháþrýstingi, ATC-flokkur: C02KX04.

### Verkunarháttur

Endópélín (ET)-1 og viðtakar þess (ET<sub>A</sub> og ET<sub>B</sub>) miðla ýmsum verkunum svo sem æðasamdrætti, bandvefsaukningu, vexti, ofstækkun og bólgu. Við sjúkdómsaðstæður svo sem lungnaháþrýsting örvasst tjáning frumna í staðbundna æðapelskerfinu sem getur haft í för með sér ofvöxt æða og skemmdir á líffærum.

Macitentan er öflugur æðapelsviðtakablokki til inntöku sem er bæði virkur á ET<sub>A</sub> og ET<sub>B</sub> viðtaka og u.þ.b. 100-falt sértækari fyrir ET<sub>A</sub> en ET<sub>B</sub> *in vitro*. Macitentan sýnir mikla sækni og viðvarandi setningu (occupancy) viðtaka sléttra vöðvafrumna í lungnaslagæðum manna. Þetta hindrar æðapelsmiðlaða virkjun innri boðefnakerfa frumna sem leiðir til æðaprenginga og fjölgunar sléttra vöðvafrumna.

### Verkun og öryggi

#### *Virgni hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting*

Fjölsetra, tvíblind, samhliða hópa, atburðadrifin, 3. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu (AC-055-302/SERAPHIN) var framkvæmd hjá 742 sjúklingum með lungnaháþrýsting með einkennum, sem var slembiraðað í þrjá meðferðarhópa (lyfleysa [N = 250], 3 mg [N = 250] eða 10 mg [N = 242] af macitentan einu sinni á dag), til að meta langtímaáhrif á sjúkdóms- eða dánartíðni.

Við grunnildi var meirihluti skráðra sjúklinga (64%) meðhöndlaður með föstum skammti af sértækri meðferð við lungnaháþrýstingi, annaðhvort fosfódiesterasahemlum til inntöku (61%) og/eða prostanóíðum til innöndunar/inntöku (6%).

Aðal endapunkturinn var sá tími sem leið að fyrsta sjúkdóms- eða dánartilfelli, allt til loka tvíblindrar meðferðar, skilgreind sem dauðsfall, gerð gats í milligáttaskipt (atrial septostomy), lungnaígræðsla, upphaf gjafar prostanóíða í bláæð (i.v.) eða undir húð (s.c.) eða önnur versnun á lungnaháþrýstingi. Önnur versnun á lungnaháþrýstingi var skilgreind sem tilvist allra þriggja eftirfarandi þátta: viðvarandi stytting á 6 mínútna gönguvegalengd (6MWD) um að minnsta kosti 15% frá grunnildi, versnun á einkennum lungnaháþrýstings (versnun á WHO starfshæfisflokki eða bilun í hægri hluta hjarta) og þörf fyrir nýja meðferð við lungnaháþrýstingi. Öll tilvik voru staðfest af óháðri dómnefnd sem ekki vissi útteilingu meðferðar.

Allir sjúklingar fengu eftirfylgni allt til loka rannsóknar (EOS) m.t.t. lífsmarka. Rannsóknarlokum var lýst yfir þegar fyrirfram ákveðnum fjölda aðal endapunkta var náð. Á tímabilinu á milli meðferðarloka (EOT) og rannsóknarloka, gátu sjúklingar fengið ódulda meðferð með macitentan 10 mg eða aðra meðferð við lungnaháþrýstingi. Heildarmiðgildi á lengd tvíblindu meðferðarinnar var 115 vikur (að hámarki 188 vikur á macitentan).

Meðalaldur allra sjúklinga var 46 ár (á bilinu 12-85 ára, þ.m.t. 20 sjúklingar undir 18 ára aldri, 706 sjúklingar 18-74 ára og 16 sjúklingar 75 ára og eldri) þar sem meirihluti sjúklinga var af hvítum kynstofni (55%) og kvenkyns (77%). Um það bil 52%, 46% og 2% sjúklinga voru í WHO starfshæfisflokki II, III og IV, í þessari röð.

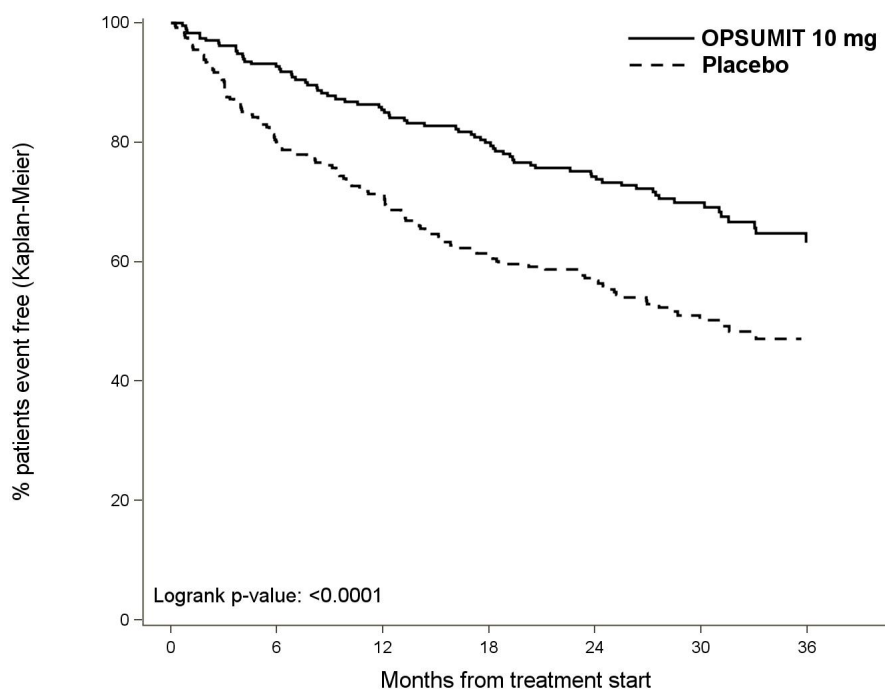
Sjálfvakinn eða arfgengur lungnaháþrýstingur var helsta orsök hjá rannsóknarþýðinu (57%) og þar á eftir komu lungnaháþrýstingur tengdur bandvefssjúkdómum (31%), lungnaháþrýstingur tengdur einföldum, meðfæddum hjartasjúkdómi eftir skurðaðgerð (8%) og lungnaháþrýstingur tengdur öðrum orsökum (lyfjum og eiturefnum [3%] og alnæmisveiru [1%]).

#### Endapunktur niðurstaðna

Meðferð með macitentan 10 mg leiddi til 45% minnkunar í áhættu (áhættuhlutfall [HR] 0,55; 97,5% öryggisbil: 0,39 til 0,76; logrank p <0,0001) sameinaðs endapunkts sjúkdóms- og dánartilfella fram að meðferðarlokum í samanburði við lyfleysu [mynd 1 og tafla 1]. Áhrif meðferðarinnar komu snemma fram og héldust.

Samræmi var í verkun macitentan 10 mg á aðal endapunktinum hjá undirhópum eftir aldri, kyni, þjóðerni, landssvæðum, orsök, eftir einlyfja- eða samsettri meðferð með annarri meðferð við lungnaháþrýstingi og eftir WHO starfshæfnisflokki (I/II og III/IV).

**Mynd 1 Kaplan-Meier mat á fyrsta sjúkdóms- og dánartilfelli í SERAPHIN**



Number at risk		0	6	12	18	24	30	36
OPSUMIT 10 mg	242	208	187	171	155	91	41	
Placebo	250	188	160	135	122	64	23	

**Tafla 1 Samantekt á niðurstöðum**

Endapunktur & tölfræði	Sjúklingar með tilvik		Samanburður meðferða: macitentan 10 mg í samanburði við lyfleysu			
	Lyfleysa (N = 250)	Macitentan 10 mg (N = 242)	Heildar- lækkun áhættu	Hlutfallsleg minnkun áhættu (97,5% öryggisbil)	HR <sup>a</sup> (97,5% öryggisbil)	Logrank, p-gildi
Sjúkdóms- og dánartilfelli <sup>b</sup>	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Dauði <sup>c</sup> n (%)	19 (7,6%)	14 (5,8%)	2%	36% (-42%; 71%)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Versnun á lungnaháprýstingun (%)	93 (37,2%)	59 (24,4%)	13%	49% (27%; 65%)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
i.v./s.c. Upphaf prostanóíðgjafar n (%)	6 (2,4%)	1 (0,4%)	2%			

<sup>a</sup> = byggt á hlutfallslegu áhættulíkani Cox

<sup>b</sup> = % sjúklinga með tilvik eftir 36 mánuði = 100 × (1 - KM-mat)

<sup>c</sup> = dauðsföll af öllum orsökum fyrir meðferðarlok, óháð því hvort sjúklingi hafi hrakað áður eða ekki

Fjöldi dauðsfalla af öllum orsökum fram til rannsóknarloka hjá hópnum sem fékk macitentan 10 mg var 35 í samanburði við 44 hjá lyfleysuhópnum (HR 0,77; 97,5% öryggisbil: 0,46 til 1,28).

Hættan á dauðsföllum tengdum lungnaháprýstingi eða innlögn á sjúkrahús vegna lungnaháprýstings fram að meðferðarlokum minnkaði um 50% (HR 0,50; 97,5% öryggisbil: 0,34 til 0,75;

logrank  $p < 0,0001$ ) hjá sjúklingum sem fengu macitentan 10 mg (50 tilvik) í samanburði við lyfleysu (84 tilvik). Eftir 36 mánuði höfðu 44,6% sjúklinga sem fengu lyfleysu og 29,4% sjúklinga sem fengu macitentan 10 mg (heildarlækkun áhættu = 15,2%) lagst inn á sjúkrahús vegna lungnaháþrýstings eða látist vegna orsaka sem tengdust lungnaháþrýstingi.

### Endapunktur einkenna

Áreynslugeta var skilgreind sem auka endapunktur. Eftir 6 mánaða meðferð með macitentan 10 mg reyndist lyfleysuleiðrétt meðalhækkun á 6 mínútna gönguvegalegd (6MWD) vera 22 metrar (97,5% öryggisbil: 3 til 41,  $p = 0,0078$ ). Mat á 6 mínútna gönguvegalegd (6MWD) eftir starfshæfnisflokki sýndi fram á lyfleysuleiðrétt meðalhækkun frá grunnildi að 6. mánuði hjá sjúklingum í starfshæfnisflokki III/IV um 37 metra (97,5% öryggisbil: 5 til 69) og í starfshæfnisflokki I/II um 12 metra (97,5% öryggisbil: -8 til 33). Aukning á 6 mínútna gönguvegalegd sem náðist með macitentan var viðhaldið meðan á rannsókninni stóð.

Meðferð með macitentan 10 mg í 6. mánuði jók líkurnar á framför í WHO starfshæfnisflokki um 74% miðað við lyfleysu (áhættuhlutfall 1,74; 97,5% öryggisbil: 1,10 til 2,74;  $p = 0,0063$ ).

Macitentan 10 mg bætti lífsgæði sem metin voru með SF-36 spurningalistanum.

### Endapunktur blóðflæðis

Blóðflæðisbreytur voru mældar hjá undirhópi sjúklinga (lyfleysa [N = 67], macitentan 10 mg [N = 57]) eftir meðferð í 6 mánuði. Sjúklingar sem fengu meðferð með macitentan 10 mg náðu fram miðgildislækkun upp á 36,5% (97,5% öryggisbil: 21,7 til 49,2%) í viðnámi í lungnablóðrás og aukningu upp á 0,58 l/mín/m<sup>2</sup> (97,5% öryggisbil: 0,28 til 0,93 l/mín/m<sup>2</sup>) í hjartaútfalli í samanburði við lyfleysu.

### *Langtímaupplýsingar hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting*

Við langtímaeftirfylgni hjá 242 sjúklingum sem fengu meðferð með macitentan 10 mg í tvíblinda fasa (DB) SERAPHIN rannsóknarinnar, þar af 182 sjúklingum sem héldu áfram á macitentani í opnu (OL) framhaldsrannsókninni (SERAPHIN OL) (DB/OL hópur), var Kaplan-Meier mat á lifun eftir 1 ár 95%, eftir 2 ár 89%, eftir 5 ár 73%, eftir 7 ár 63% og eftir 9 ár 53%. Miðgildistími eftirfylgni var 5,9 ár.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á macitentani hjá öllum undirhópum barna við lungnaháþrýsting (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

Lyfjahvörf macitentan og virks umbrotsefnis þess hafa aðallega verið metin hjá heilbrigðum einstaklingum. Útsetning sjúklinga með lungnaháþrýsting fyrir macitentan var u.þ.b. 1,2-falt meiri en hjá heilbrigðum einstaklingum. Útsetning sjúklinga fyrir virka umbrotsefninu, sem er um það bil 5-falt minna öflugt en macitentan, var um það bil 1,3-falt hærri en hjá heilbrigðum einstaklingum. Alvarleiki sjúkdómsins hafði ekki áhrif á lyfjahvörf macitentans hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting.

Eftir endurtekna gjöf eru lyfjahvörf macitentan skammtaháð upp að og að meðtöldum 30 mg.

## Frásög

Hámarksstyrkur macitentan í plasma næst u.þ.b. 8 klst. eftir gjöf. Eftir það minnkar plasmabéttni macitentans og virka umbrotsefnisins hægt, með brotthvarfshelmingunartíma sem er u.þ.b. 16 klukkustundir og 48 klukkustundir, í þessari röð.

Hjá heilbrigðum einstaklingum er útsetning fyrir macitentan og virku umbrotsefni þess óbreytt við neyslu matar og því má taka macitentan með eða án matar.

## Dreifing

Macitentan og virkt umbrotsefni þess er í miklum mæli bundið plasmapróteinum (> 99%), aðallega albúminu og í minna mæli alfa1-sýruglýkópróteinu. Macitentan og virkt umbrotsefni þess ACT-132577 dreifist vel um vefina eins og fram kemur í sýnilegu dreifingarrúmmáli (V<sub>ss</sub>/F) sem er u.þ.b. 50 l fyrir macitentan og 40 l fyrir ACT-132577.

## Umbrot

Macitentan hefur fjögur megin efnaskiptaferli. Oxunarafrópylun (oxidative depropylation) súlfamíðs myndar lyfjafræðilega virkt umbrotsefni. Þessi efnahvörf eru háð sýtókróm P450 kerfinu, aðallega CYP3A4 (u.þ.b. 99%) með minniháttar framlagi frá CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19. Virka umbrotsefnið berst um í plasma manna og getur stuðlað að lyfhrifum. Önnur efnaskiptaferli framleiða afurðir án lyfjafræðilegrar virkni. Í þessum ferlum gegnir CYP2C9 meginhlutverki með minniháttar framlagi frá CYP2C8, CYP2C19 og CYP3A4.

## Brotthvarf

Macitentan skilst aðeins út eftir viðtæk efnaskipti. Helsta útskilnaðarleiðin er með þvagi, um 50% af skammtinum.

## Sérstakir sjúklingahópar

Aldur, kyn eða kynþáttur hafa engin klínísk marktæk áhrif á lyfjahvörf macitentan og virks umbrotsefnis þess.

## Skert nýrnastarfsemi

Útsetning fyrir macitentan og virku umbrotsefni þess jókst 1,3 og 1,6-falt hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Þessi aukning er ekki talin klínískt marktæk (sjá kafla 4.2 og 4.4).

## Skert lifrarstarfsemi

Útsetning fyrir macitentan minnkaði um 21%, 34% og 6% og fyrir virka umbrotsefninu um 20%, 25%, og 25% hjá einstaklingum með lítilliga, miðlungs eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Þessi minnkun er ekki talin klínískt marktæk (sjá kafla 4.2 og 4.4).

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Hjá hundum lækkaði macitentan blóðþrýsting við svipaða útsetningu og meðferðarskammtur fyrir menn. Þykkun á innhjúpi (intima) kransæða kom fram við 17-falda útsetningu miðað við menn eftir 4-39 vikna meðferð. Vegna tegundasértæks næmis og öryggismarkna er þessi niðurstaða ekki talin marktæk fyrir menn.

Aukin þyngd lifrar og ofstækkun lifrarfruma komu fram í músum, rottum og hundum eftir meðferð með macitentan. Þessar breytingar gengu að mestu leyti til baka og eru taldar stafa af óskaðlegri aðlögun lifrar að aukinni efnaskiptakröfu.

Macitentan olli hverfandi til lítilsháttar ofvexti í slímhimnu og bólguiferð í slímubeði (e. submucosa) nefhols í krabbameinsrannsóknum hjá músum í öllum skömmtum. Engar breytingar komu fram í nefholi í 3 mánaða rannsókn á eituráhrifum á mýs eða í rottu- og hundarannsóknum.

Macitentan hafði ekki eituráhrif á erfðaefni í stöðluðum *in vitro* og *in vivo* prófunum. Macitentan hafði ekki ljóseituráhrif (e. phototoxicity) *in vivo* eftir einn skammt við útsetningu sem var allt að 24-föld fyrir menn. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum á rottur og mýs sem stóðu yfir í 2 ár, leiddu ekki í ljós krabbameinsvaldandi áhrif við 18-falda og 116-falda útsetningu miðað við menn.

Útvíkkun á eistapíplum komu fram í rannsóknum á langvinnum eiturverkunum hjá karlkyns rottum og hundum með öryggismörk 11,6 og 5,8, í þeirri röð. Útvíkkun á eistapíplum gekk til baka að fullu. Eftir tveggja ára meðferð kom rýrnun eistapípla fram hjá rottum við 4-faldan skammt miðað við menn. Vanmyndun sæðisfrumna kom fram í ævilangri rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum og í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá hundum við útsetningar með öryggismörkin 9,7 hjá rottum og 23 hjá hundum. Öryggismörkin fyrir frjósemi voru 18 fyrir karlrottur og 44 fyrir kvenrottur. Engar breytingar komu fram á eistum músa eftir meðferð í allt að tvö ár.

Macitentan var vansköpunarvaldur hjá kanínum og rottum í öllum skömmtum sem prófaðir voru. Í báðum tegundum kom fram afbrigðileiki í hjarta- og æðakerfi og í samvexti kjálkaboga.

Kvenrottur sem fengu macitentan á seinni hluta meðgöngu og við mjólkurgjöf þar sem útsetning móður var 5-föld miðað við menn, dró úr lífslíkum unga og skertri æxlunargetu afkvæmis sem var útsett fyrir macitentan seint á fósturskeiði og með mjólk á mjólkurgjafartímabilinu.

Meðferð á ungum rottum á 4 til 114 degi eftir fæðingu leiddi til skerðingar á þyngdaraukningu sem leiddi til annarra áhrifa á þroska (lítilsháttar seinkunar á að eistu gengu niður, afturkræfrar skerðingar á lengd langra beina, lengds gangferils (estrous cycle)). Lítillega aukin fanglát fyrir og eftir hreiðrun, minnkaður meðalfjöldi unga og minnkuð þyngd eistna og eistalyppa komu fram við 7-falda útsetningu miðað við menn. Rýrnun eistapípla og lágmarksáhrif á æxlunarbreytur og formfræði sæðis voru skráð við skammta 3,8-falt stærri en hjá mönnum.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat

Örkristallaður sellulósi (E460i)

Natríumsterkjuglýkólat gerð A

Póvídón K-30

Magnesíumsterat (E572)

Pólýsorbit 80 (E433)

#### Filmuhúð

Pólý(vínýl-alkóhól) (E1203)

Títantvíoxíð (E171)

Talkúm (E553b)

Sojabaunalesítín (E322)

Xantangúmmí (E415)

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

5 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 30°C.

### **6.5 Gerð fláts og innihald**

Hvítar, ógegnsæjar PVC/PE/PVDC/álþynnur í öskjum sem innihalda 15 eða 30 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. desember 2013.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. ágúst 2018.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**



## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgía

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

### **• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í öllum aðildarlöndum þar sem Opsumit er markaðssett fái allir sjúklingar sem búist er við að noti Opsumit eftirfarandi fræðsluefni:

- Sjúklingakort.

Sjúklingakortið fyrir sjúklinga sem fá ávísað Opsumit skal innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Að Opsumit valdi fósturskemmdum hjá dýrum;
- Að barnshafandi konur megi ekki taka Opsumit;
- Að konur á barneignaraldri verði að nota örugga getnaðarvörn;
- Þörf á mánaðarlegum þungunarprófum;

- Þörf á reglulegu eftirliti með lifrarstarfsemi vegna hugsanlegra eituráhrifa Opsumit á lifur.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA fyrir ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

Opsumit 10 mg filmhúðaðar töflur  
macitentan

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 10 mg af macitentan

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig laktósa og sojabaunalesítín (E322). Sjá nánari upplýsingar á fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

15 filmhúðaðar töflur

30 filmhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐIR**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Opsumit 10 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

Opsumit 10 mg töflur  
macitentan

**2. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Janssen-Cilag Int

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS**

Lot

**5. ANNAD**

## Sjúklingakort

### Síða 1 (framhlið)

Til meðferðar á lungnaháþrýstingi

Þetta kort inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar sem þú þarft að vita um þegar þú tekur Opsumit. Vertu með þetta kort á þér öllum stundum og sýndu það öllum þeim læknum sem veita þér læknishjálp.

**Opsumit® 10 mg**  
macitentan  
filmhúðaðar töflur

IS

### Síða 2

**Mikilvægt er að þú tilkynnir læknum þínum strax um þungun eða sérhverjar þær aukaverkanir sem kunna að koma fyrir meðan á meðferð með Opsumit stendur.**

Meðferðarstöð: \_\_\_\_\_

Nafn læknis: \_\_\_\_\_

Símanúmer læknis: \_\_\_\_\_

### Síða 3 (innri vinstri)

#### Meðganga

Opsumit getur valdið fósturskaða. Því mátt þú ekki taka Opsumit ef þú ert þunguð og þú mátt ekki heldur verða þunguð á meðan þú tekur Opsumit. Ef þú ert með lungnaháþrýsting getur þungun ennfremur aukið einkenni sjúkdómsins verulega.

#### Getnaðarvarnir

Þú þarft að nota örugga getnaðarvörn á meðan þú tekur Opsumit. Ef þú hefur einhverjar spurningar skalt þú ræða við lækinn.

### Síða 4 (innri miðja)

Þú skalt gangast undir þungunarpróf áður en meðferð með Opsumit hefst og í hverjum mánuði meðan á meðferð stendur, jafnvel þótt þú haldir að þú sért ekki þunguð.

Líkt og önnur lyf í þessum flokki getur Opsumit haft áhrif á lifur. Læknirinn mun taka blóðsýni áður en þú byrjar að taka Opsumit og meðan á meðferð stendur til að fylgjast með hvort lifrin starfi eðlilega.

### Síða 5 (innri hægri)

Einkenni um að lifrin starfi hugsanlega ekki eðlilega eru m.a.:

- ógleði (þörf á að kasta upp)
- uppköst
- hiti
- verkir í maga (kvið)
- gula (gulur litur á húð eða augnhvítu)
- dökkleitt þvag
- kláði í húð
- svefnhöfgi eða þreyta (óvenjuleg þreyta eða örmögnun)
- flensulík einkenni (lið- og vöðvaverkir ásamt hita)

**Ef þú finnur fyrir einhverjum þessara einkenna, láttu lækinn strax vita. Ef þú hefur einhverjar spurningar um meðferðina skaltu spyrja lækinn eða lyfjafræðing.**



## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Opsumit 10 mg filmhúðaðar töflur macitentan

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Opsumit og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Opsumit
3. Hvernig nota á Opsumit
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Opsumit
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Opsumit og við hverju það er notað

Opsumit inniheldur virka efnið macitentan sem tilheyrir þeim flokki lyfja sem kallast „æðapelsviðtakablokkar“.

Opsumit er notað til langtíma meðhöndlunar á lungnaháþrýstingi hjá fullorðnum, það er hægt að nota eitt sér eða með öðrum lyfjum til að meðhöndla lungnaháþrýsting. Lungnaháþrýstingur er hár blóðþrýstingur í æðum sem flytja blóð frá hjarta til lungna (lungnaslagæðum). Hjá fólki með lungnaháþrýsting verða þessar æðar þrengri þannig að erfiðara er fyrir hjartað að dæla blóði í gegnum þær. Það veldur því að fólk finnur fyrir þreytu, svima og mæði.

Opsumit vikkar lungnaslagæðarnar, þannig að auðveldara verður fyrir hjartað að dæla blóði um þær. Þetta lækkar blóðþrýsting, dregur úr einkennunum og hægir á þróun sjúkdómsins.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Opsumit

##### Ekki má nota Opsumit

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir macitentan, soja eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert þunguð, ef þú ráðgerir að verða þunguð eða ef þú gætir orðið þunguð því þú notar ekki öruggar getnaðarvarnir. Sjá kaflann „Meðganga og brjóstagjöf“.
- ef þú ert með barn á brjósti. Sjá kaflann „Meðganga og brjóstagjöf“.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm eða ert með mjög há gildi lifrarensíma í blóðinu. Ráðfærðu þig við lækninn sem mun ákveða hvort lyfið henti þér.

Ef eitthvað af þessu á við um þig skaltu segja læknum frá því.

#### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Opsumit er notað.

### **Þú munt þurfa að fara í blóðrannsókn samkvæmt ráðleggingum læknisins:**

Læknirinn mun framkvæma blóðrannsókn áður en þú byrjar að taka Opsumit og meðan á meðferð stendur til að fylgjast með:

- hvort þú sért með blóðleysi (fækkun rauðra blóðkorna)
- hvort lifrin starfi eðlilega

Ef þú ert með blóðleysi (fækkun rauðra blóðkorna) getur verið að þú finnr fyrir eftirfarandi einkennum:

- sundl
- þreyta/lasleiki/slappleiki
- hraður hjartsláttur, hjartsláttarónot
- fölvi

Ef þú finnur fyrir einhverju þessara einkenna, **láttu lækninn vita**.

Einkenni um að lifrin starfi hugsanlega ekki eðlilega eru m.a.:

- ógleði
- uppköst
- hiti
- verkir í maga (kvið)
- gulur litur á húð eða augnhvítu (gula)
- dökkleitt þvag
- kláði í húð
- óvenjuleg þreyta eða örmögnun (svefnhöfgi eða þreyta)
- flensulík einkenni (lið-og vöðvaverkir ásamt hita)

Ef þú finnur fyrir einhverju þessara einkenna, **láttu lækninn strax vita**.

Ef þú ert með nýrnasjúkdóm skaltu leita ráða hjá lækninum áður en Opsumit er notað. Macitentan kann að leiða til meiri blóðþrýstingslækkunar og minnkun blóðrauða hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóma.

Hjá sjúklingum með teppusjúkdóm í lungnabláæðum (teppu í lungnaæðum), getur notkun lyfja til meðferðar við lungnaháþrýstingi, þ.m.t. Opsumit, valdið lungnabjúg. Ef þú færð einkenni lungnabjúgs við notkun Opsumit, eins og skyndilega aukna mæði og lágt súrefnisgildi, **skaltu strax láta lækninn vita**. Læknirinn gæti framkvæmt fleiri prófanir og mun ákveða hvaða meðferðaráætlun hentar þér best.

### **Börn og unglingar**

Ekki skal gefa lyfið börnum og unglungum undir 18 ára aldri vegna þess að Opsumit hefur ekki verið prófað hjá börnum.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Opsumit**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Opsumit getur haft áhrif á virkni annarra lyfja.

Ef Opsumit er tekið ásamt öðrum lyfjum, þ.m.t. þeim sem talin eru upp hér á eftir, getur það breytt áhrifum Opsumit eða þeirra lyfja. Vinsamlega látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef notuð eru einhver af eftirfarandi lyfjum:

- rífampísín, klaritrómýcín, telítrómýsín, cíprófloxacín, erýtrómýsín (sýklalyf sem notuð eru til að meðhöndla sýkingar)
- fenýtóín (lyf notað við flogum),
- karbamazepín (notað gegn þunglyndi og við flogaveiki)
- jóhannesarjurt (jurtalyf sem er notað gegn þunglyndi)
- rítónavír, sakvínavír (notuð til meðferðar við HIV-sýkingum)
- nefazódón (notað gegn þunglyndi)

- ketókónazól (nema hársápa), flúkónazól, ítrakónazól, mikónazól, voríkónazól (lyf sem eru notuð við sveppasýkingum)
- amíódarón (notað við hjartsláttartruflunum)
- cýklósporín (notað til að koma í veg fyrir höfnun líffæris eftir ígræðslu)
- diltíazem, verapamíl (notað við háum blóðþrýstingi eða ákveðnum hjartakvillum)

### Notkun Opsumit með mat

Ef þú tekur piperín sem fæðubótarefni getur það haft áhrif á hvernig líkaminn bregst við sumum lyfjum, þ.m.t. Opsumit. Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef svo er.

### Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Opsumit getur skaðað ófædd börn sem getin eru fyrir, á meðan eða fljótlega eftir meðferð.

- Ef það er mögulegt að þú gætir orðið þunguð þarftu að nota örugga getnaðarvörn á meðan þú tekur Opsumit. Ráðfærðu þig við lækinn um þetta.
- Ekki taka Opsumit ef þú ert þunguð eða ráðgerir að verða þunguð.
- Ef þú verður þunguð eða heldur að þú gætir verið þunguð á meðan þú tekur Opsumit, eða stuttu eftir að þú hættir að taka Opsumit (allt að 1 mánuði), skaltu láta lækinn strax vita.

Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð mun lækinn biðja þig að taka þungunarpróf áður en þú byrjar að taka Opsumit og reglulega (mánaðarlega) meðan þú tekur Opsumit.

Ekki er vitað hvort Opsumit berst í brjóstamjólk. Ekki hafa barn á brjósti meðan þú tekur Opsumit. Ráðfærðu þig við lækinn um þetta.

### Frjósemi

Ef þú ert karlmaður og tekur Opsumit er mögulegt að lyfið dragi úr fjölda sæðisfrumna. Ráðfærðu þig við lækinn ef þú ert með einhverjar spurningar eða áhyggjur tengdar þessu.

### Akstur og notkun véla

Opsumit getur valdið aukaverkunum, s.s. höfuðverk og lágþrýstingi (taldar upp í kafla 4), og einkenni sjúkdómsins geta einnig haft áhrif á hæfni til aksturs.

### Opsumit inniheldur laktósa, lesítín úr soja og natríum

Opsumit inniheldur sykru sem kallast laktósi. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækinn áður en lyfið er tekið inn.

Opsumit inniheldur lesítín úr soja. Þeir sem eru með ofnæmi fyrir sojabaunum mega ekki nota lyfið (sjá kafla 2 „Ekki má nota Opsumit“).

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## 3. Hvernig nota á Opsumit

Einungis lækni með reynslu af meðferð lungnaháþrýstings ætti að ávísa Opsumit.

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Ráðlagður skammtur af Opsumit er ein 10 mg tafla einu sinni á dag. Gleypu töfluna heila með glasi af vatni, ekki tyggja eða brjóta töfluna. Opsumit má taka með eða án matar. Best er að taka töfluna á sama tíma á hverjum degi.

### **Ef tekinn er stærri skammtur af Opsumit en mælt er fyrir um**

Ef þú hefur tekið fleiri töflur en mælt hefur verið fyrir um, gætir þú fundið fyrir höfuðverk, ógleði eða uppköstum. Hafðu samband við lækinn.

### **Ef gleymist að taka Opsumit**

Ef þú gleymir að taka Opsumit, taktu þá skammtinn eins fljótt og þú manst eftir og haltu síðan áfram að taka töflurnar á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

### **Ef hætt er að nota Opsumit**

Opsumit er meðferð sem þú verður að halda áfram til að stjórna lungnaháþrýstingi þínum. Ekki hætta að taka Opsumit nema lækinn hafi samþykkt það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Ofnæmisviðbrögð (bólga kringum augu, í andliti, vörum, tungu eða hálsi, kláði og/eða útbrot)
- Ef þú tekur eftir einhverjum af þessum einkennum skaltu strax láta lækinn vita.

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Blóðleysi (lítill fjöldi rauðra blóðkorna) eða minnkun blóðrauðagilda
- Höfuðverkur
- Berkjubólga (bólga í öndunarvegi)
- Nefkoksbólga (bólga í hálsi og nefgöngum)
- Bjúgur, sérstaklega í ökkulum og fótum

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Kokbólga (bólga í hálsi)
- Inflúensa
- Þvagfærasýking (sýking í þvagblöðru)
- Lágþrýstingur (lágur blóðþrýstingur)
- Nefstífla
- Hækkuð lifrarpróf
- Hvítkornafæð (fækkun hvítra blóðkorna)
- Blóðflagnafæð (fækkun blóðflagna)
- Andlitsroði (roði í húð)

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Opsumit**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota Opsumit eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Opsumit inniheldur

- Virka innihaldsefnið er macitentan. Hver tafla inniheldur 10 mg macitentan.
- Önnur innihaldsefni eru laktósaeinhýdrat (sjá kafla 2 „Opsumit inniheldur laktósa, lesitín úr soja og natríum“), örkristallaður sellulósi (E460i), póvídón, natríumsterkjuglýkólat af tegund A (sjá kafla 2 „Opsumit inniheldur laktósa, lesitín úr soja og natríum“), magnesíumsterat (E572), pólysorbat 80 (E433), pólývínýlalkóhól (E1203), títantvíoxíð (E171), talkúm (E553b), sojabaunalesitín (E322; sjá kafla 2 „Opsumit inniheldur laktósa, lesitín úr soja og natríum“) og xantan-gúmmí (E415).

### Lýsing á útlit Opsumit og pakkningastærð

Opsumit 10 mg töflur eru hvítar til beinhvítar, tvíkúptar, kringlóttar, filmuhúðaðar töflur með „10“ á báðum hliðum.

Opsumit fæst sem 10 mg filmuhúðaðar töflur í þynnupakkningum með 15 eða 30 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### 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

#### Magyarország

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

**Danmark**

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

**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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**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

**Sverige**

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

**Latvija**

UAB "JOHNSON &amp; 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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.