

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Opsumit 10 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg macitentano (*macitentanum*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra apie 37 mg laktozės (kaip monohidrato) ir apie 0,06 mg sojų pupelių lecitino (E322).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

5,5 mm skersmens apvalios, abipus išgaubtos, baltos arba beveik baltos plėvele dengtos tabletės, abiejose pusėse su įspaudu „10“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Opsumit, gydant juo vienu ar derinant su kitu vaistiniu preparatu, yra skirtas suaugusių pacientų, sergančių II ir III PSO funkcinės klasės plaučių arterine hipertenzija (PAH), ilgalaikiam gydymui.

Veiksmingumas nustatytas gydant PAH sergančiųjų populiaciją, įskaitant idiopatinę ir paveldimą PAH, su jungiamojo audinio ligomis susijusią PAH bei su koreguota paprastąja įgimta širdies liga susijusią PAH (žr. 5.1 skyriuje).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą gali skirti ir stebėti tik PAH gydymo patirties turintis gydytojas.

#### Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 10 mg kartą per parą.

#### Ypatingos populiacijos

##### *Senyvi žmonės*

Vyresnių nei 65 metų pacientų dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyriuje).

##### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Remiantis farmakokinetiniais (FK) duomenimis, pacientų, sergančių lengvu, vidutinio sunkumo ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyriuose). Tačiau klinikinės patirties, vartojant macitentaną PAH sergantiems pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nėra. Opsumit negalima skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas ar kliniškai reikšmingai padidėjęs kepenų aminotransferazių

aktyvumas serume (daugiau nei 3 kartus didesnis nei viršutinė normos riba ( $> 3 \times \text{VNR}$ ); žr. 4.3 ir 4.4 skyriuose).

### *Inkštų funkcijos sutrikimas*

Remiantis FK duomenimis, pacientų, sergančių inkštų funkcijos sutrikimu, dozės koreguoti nereikia. Klinikinės patirties, naudojant macitentaną PAH sergantiems pacientams, kuriems yra sunkus inkštų funkcijos sutrikimas, nėra. Opsumit nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra atliekamos dializės procedūros (žr. 4.4 ir 5.2 skyriuose).

### *Vaikų populiacija*

Macitentano saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

### Vartojimo metodas

Plėvele dengtų tablečių negalima laužyti ir jas reikia nuryti visas, užgeriant vandeniu. Galima vartoti su maistu arba be jo.

Opsumit reikia kasdien vartoti maždaug tuo pačiu metu. Jeigu pacientas praleidžia Opsumit dozę, jam reikia pasakyti ją suvartoti kiek įmanoma greičiau, o kitą dozę vartoti įprastu laiku. Pacientui reikia pasakyti nevartoti iškart dviejų dozių, jei ankstesnė dozė buvo praleista.

## **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, sojoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nėštumas (žr. 4.6 skyriuje).
- Vaisingo amžiaus moterys, nevartojančios veiksmingų kontraceptinių priemonių (žr. 4.4 ir 4.6 skyriuose).
- Žindymo laikotarpis (žr. 4.6 skyriuje).
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (su ciroze ar be jos) (žr. 4.2 skyriuje).
- Pradinis kepenų aminotransferazių (aspartataminotransferazės (AST) ir (arba) alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumas serume daugiau nei 3 kartus didesnis už viršutinę normos ribą ( $> 3 \times \text{VNR}$ ) (žr. 4.2 ir 4.4 skyriuose).

## **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pacientų, sergančių I PSO funkcinės klasės plaučių arterine hipertenzija, macitentano teikiamos naudos ir keliamos rizikos santykis nenustatytas.

### Kepenų funkcija

Su PAH ir endotelino receptorių blokatoriais (ERB) yra susijęs kepenų aminotransferazių (AST, ALT) aktyvumo padidėjimas. Opsumit negalima skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas arba kuriems aminotransferazių aktyvumas yra padidėjęs ( $> 3 \times \text{VNR}$ ) (žr. 4.2 ir 4.3 skyriuose), jis nerekomenduojamas pacientams, kurie serga vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu. Prieš skiriant Opsumit, reikia atlikti kepenų fermentų tyrimus.

Pacientai turi būti stebimi dėl kepenų pažeidimo požymių. Rekomenduojama tirti ALT ir AST aktyvumą serume kartą per mėnesį. Atsiradus užsitęsiam, nepaaiškinamam, kliniškai reikšmingam aminotransferazių aktyvumo padidėjimui arba jei kartu padidėja ir bilirubino kiekis ( $> 2 \times \text{VNR}$ ) ar pasireiškia klinikiniai kepenų pažeidimo požymiai (pvz., gelta), gydymą Opsumit būtina nutraukti.

Opsumit vėl būtų galima skirti klinikinių kepenų pažeidimo požymių nepatyrusiems pacientams, kurių kepenų fermentų lygiai grįžo į normalias ribas. Rekomenduojama pasikonsultuoti su hepatologu.

### Hemoglobino koncentracija

Hemoglobino koncentracijos sumažėjimas yra susijęs su endotelino receptorių antagonistais (ERA), įskaitant macitentaną (žr. 4.8 skyriuje). Placebu kontroliuojamuose tyrimuose su macitentano vartojimu susijęs hemoglobino koncentracijos mažėjimas neprogresavo, stabilizavosi po pirmųjų 4-12 gydymo savaičių ir išliko stabilus ilgalaikio gydymo metu. Vartojant macitentaną ir kitus ERB pasitaikė anemijos atvejų, kai reikėjo perpilti kraują. Opsumit nerekomenduojama skirti sergant sunkia anemijos forma. Prieš skiriant gydymą rekomenduojama patikrinti hemoglobino koncentraciją, o gydymo metu, jei kliniškai nurodyta, tyrimus kartoti.

### Plaučių venų okliuzinė liga

Gydant vazodilatatoriais (dažniausiai prostaciklinais) pacientus, sergančius plaučių venų okliuzine liga, pasitaikė plaučių edemos atvejų. Dėl to, skiriant macitentaną PAH sergantiems pacientams, kuriems pasireiškė plaučių edemos požymiai, reikia atsižvelgti į plaučių venų okliuzinės ligos galimybę.

### Skirimas vaisingo amžiaus moterims

Opsumit vaisingo amžiaus moterims galima skirti tik nustačius, kad moteris nepastojusi, pasitarus dėl vartojamų kontraceptinių priemonių ir paskyrus veiksmingą kontracepciją (žr. 4.3 ir 4.6 skyriuose). Moterims negalima pastoti po gydymo Opsumit nutraukimo praėjus mažiau kaip 1 mėnesiui. Vartojant Opsumit, kas mėnesį rekomenduojama atlikti nėštumo testą, kad nėštumą būtų galima nustatyti ankstyvoje stadijoje.

### Vartojimas kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais

Vartojant kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais, macitentano veiksmingumas gali sumažėti. Reikia vengti vartoti macitentaną su stipriais CYP3A4 induktoriais (pvz., rifampicinu, jonažole, karbamazepinu ir fenitoinu) (žr. 4.5 skyriuje).

### Vartojimas kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais

Reikia būti atsargiems, macitentaną skiriant kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., itrakonazolu, ketokonazolu, vorikonazolu, klaritromicinu, telitromicinu, nefazonodu, ritonaviru ir sakvinaviru) (žr. 4.5 skyriuje).

### Vartojimas kartu su vidutinio stiprumo dvigubo ar kombinuoto poveikio CYP3A4 ir CYP2C9 inhibitoriais

Reikia atsargiai skirti macitentaną kartu su vidutinio stiprumo dvigubo poveikio CYP3A4 ir CYP2C9 inhibitoriais (pvz., flukonazolu ir amjodaronu) (žr. 4.5 skyriuje).

Taip pat reikia atsargiai skirti macitentaną kartu ir su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriumi (pvz., ciprofloksacinu, ciklosporinu, diltiazemu, eritromicinu, verapamiliumi), ir su vidutinio stiprumo CYP2C9 inhibitoriumi (pvz., mikonazolu, piperinu) (žr. 4.5 skyriuje).

### Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, gydymo macitentanu metu kyla didesnis hipotonijos ir anemijos pavojus. Dėl to reikia stebėti kraujospūdį ir hemoglobino koncentraciją. Klinikinės patirties vartojant macitentaną PAH sergantiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nėra. Gydant šią populiaciją reikia imtis atsargumo priemonių. Macitentano vartojimo pacientams, kuriems yra atliekamos dializės procedūros, patirties nėra, todėl Opsumit šioje populiacijoje vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 5.2 skyriuose).

## Pagalbinės medžiagos

Opsumit sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, bendrosios laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Opsumit sudėtyje yra sojų pupelių lecitino. Jei pacientų jautrumas sojai yra padidėjęs, Opsumit vartoti negalima (žr. 4.3 skyriuje).

Vienoje šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), tad jis iš esmės yra „be natrio“.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

### In vitro tyrimai

Citochromo P450 CYP3A4 yra pagrindinis fermentas, dalyvaujantis macitentano metabolizme ir susidarant jo veikliajam metabolitui, nežymiai prisidedant CYP2C8, CYP2C9 ir CYP2C19 fermentams (žr. 5.2 skyriuje). Macitentanas ir jo veiklusis metabolitas klinikiniu požiūriu citochromo P450 fermentams reikšmingo slopinančio ar skatinančio poveikio neturi.

Macitentanas ir jo veiklusis metabolitas klinikiniu požiūriu reikšmingomis koncentracijomis nėra kepenų ar inkstų pernašų inhibitoriai, įskaitant organinių anijonų pernašos polipeptidus (OATP1B1 ir OATP1B3). Macitentanas ir jo veiklusis metabolitas nėra reikšmingi OATP1B1 ir OATP1B3 substratai. Į kepenis jie patenka pasyvios difuzijos būdu.

Macitentanas ir jo veiklusis metabolitas klinikiniu požiūriu reikšmingomis koncentracijomis nėra kepenų ar inkstų šalinimo siurblių inhibitoriai, įskaitant dauginio atsparumo vaistams baltymą (P-gp, MDR-1) bei dauginių vaistinių ir toksinių medžiagų šalinimo nešiklius (MATE1 ir MATE2-K). Macitentanas nėra P-gp/MDR-1 substratas.

Klinikiniu požiūriu reikšmingomis koncentracijomis macitentanas ir jo veiklusis metabolitas nesąveikauja su proteinais, dalyvaujančiais tulžies rūgščių pernašoje, t. y. su tulžies rūgščių šalinimo siurbliu (ang. *bile salt export pump*, BSEP) ir nuo natrio priklausomos taurocholato konjuguotosios pernašos polipeptidu (ang. *Na<sup>+</sup>/taurocholate co-transporting polypeptide*, NTCP).

### In vivo tyrimai

*Stiprūs CYP3A4 induktoriai*: gydymo metu kartą per parą skiriant 600 mg rifampicino (stipraus CYP3A4 induktoriaus), macitentano ekspozicija susidarius pusiausvyrinei koncentracijai sumažėjo 79 proc., tačiau veikliojo metabolito ekspozicija nepasikeitė. Reikia atsižvelgti į tai, kad stipraus CYP3A4 induktoriaus (pvz., rifampicino) vartojimo atveju macitentano veiksmingumas sumažėja. Reikia vengti macitentaną vartoti kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais (žr. 4.4 skyriuje).

*Ketokonazolas*: kartą per parą vartojant 400 mg ketokonazolo (stipraus CYP3A4 inhibitoriaus) dozę, macitentano ekspozicija padidėjo apie 2 kartus. Numatytas padidėjimas, du kartus per parą vartojant 200 mg ketokonazolo ir taikant fiziologiškai pagrįstą farmakokinetinį (ang. *physiologically based pharmacokinetic*, PBPK) modeliavimą, buvo apie 3 kartai. Turi būti atsižvelgiama į tokio modeliavimo neaiškumą. Veikliojo macitentano metabolito ekspozicija sumažėjo 26 proc. Reikia būti atsargiems macitentano skiriant kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (žr. 4.4 skyriuje).

*Flukonazolas*: kartą per parą vartojant 400 mg flukonazolo, vidutinio stiprumo dvigubo poveikio CYP3A4 ir CYP2C9 inhibitoriaus, macitentano ekspozicija, remiantis *PBPK* modeliavimu, gali padidėti maždaug 3,8 karto. Tačiau kliniškai reikšmingo macitentano aktyvaus metabolito ekspozicijos pokyčio nebuvo. Reikėtų atsižvelgti į tokio modeliavimo neapibrėžtumą. Reikia atsargiai skirti macitentaną kartu su vidutinio stiprumo dvigubo poveikio CYP3A4 ir CYP2C9 inhibitoriais (pvz., flukonazolu ir amjodaronu) (žr. 4.4 skyriuje).

Taip pat reikia atsargiai skirti macitentaną kartu ir su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriumi (pvz., ciprofloksacinu, ciklosporinu, diltiazemu, eritromicinu, verapamiliumi), ir su vidutinio stiprumo CYP2C9 inhibitoriumi (pvz., mikonazolu, piperinu) (žr. 4.4 skyriuje).

*Varfarinas:* per parą suvartojant 10 mg macitentano dozę nepastebėta jokie poveikio S-varfarino (CYP2C9 substrato) ar R-varfarino (CYP3A4 substrato) poveikiui, varfarino vartojant po vieną 25 mg dozę. Varfarino farmakodinaminiam poveikiui, nustatytam tarptautiniu normalizuotuoju santykiu (ang. INR), macitentanas įtakos neturėjo. Varfarinas macitentano ir jo veikliojo metabolito farmakokinetikai poveikio nedaro.

*Sildenafilis:* esant stabiliai būsenai ir vartojant kartu su 10 mg macitentano doze per parą, 20 mg sildenafilio dozės tris kartus per parą ekspozicija padidėjo 15 proc. CYP3A4 substratas sildenafilis nedaro poveikio macitentano farmakokinetikai, tačiau pastebėtas veikliojo macitentano metabolito ekspozicijos sumažėjimas 15 proc. Šie pokyčiai nėra laikomi svarbiais klinikiniu požiūriu. Placebu kontroliuojamuose PAH sergančių pacientų tyrimuose buvo parodyti macitentano veiksmingumas ir saugumas, vartojant kartu su sildenafiliumi.

*Ciklosporinas A:* gydymo metu du kartus per parą skiriant 100 mg ciklosporino A (kombinuotojo CYP3A4 ir OATP inhibitoriaus) macitentano ir jo veikliojo metabolito ekspozicija susidarius pusiausvyrinei koncentracijai kliniškai reikšmingai nepasikeitė.

*Hormoniniai kontraceptikai:* macitentanas, vartojamas po 10 mg vieną kartą per parą, neturėjo įtakos geriamojo kontraceptiko (1 mg noretisterono ir 35 mikrogramų etinilestradiolio) farmakokinetikai.

*Vaistiniai preparatai, kurie yra krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. breast cancer resistance protein, BCRP) substratai:* macitentanas, vartojamas po 10 mg vieną kartą per parą, neturėjo įtakos vaistinių preparatų, kurie yra BCRP substratai (1 mg riociguato; 10 mg rozuvastatino), farmakokinetikai.

### Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Skiriamas vaisingo amžiaus moterims. Vyrų ir moterų kontracepcija

Opsumit vaisingo amžiaus moterims galima skirti tik atlikus nėštumo mėginį ir nustačius, kad moteris nepastojusi, pasitarus dėl vartojamų kontraceptinių priemonių ir paskyrus veiksmingą kontracepciją (žr. 4.3 ir 4.4 skyriuose). Moterims negalima pastoti po gydymo Opsumit nutraukimo praėjus mažiau kaip 1 mėnesiui. Vartojant Opsumit, kas mėnesį reikia atlikti nėštumo mėginį, kad nėštumą būtų galima nustatyti ankstyvoje stadijoje.

### Nėštumas

Duomenų apie macitentano vartojimą nėščioms moterims nėra. Gyvūnų tyrimai rodo toksiškumą reprodukcijai (žr. 5.3 skyriuje). Galimas pavojus žmonėms vis dar nežinomas. Opsumit negalima vartoti nėštumo laikotarpiu ir veiksmingų kontraceptinių priemonių nevartojančioms vaisingo amžiaus moterims (žr. 4.3 skyriuje).

### Žindymas

Nežinoma, ar macitentanas išsiskiria į motinos pieną. Atliekant tyrimus su žiurkėmis nustatyta, kad macitentanas ir jo metabolitai į pieną žindymo laikotarpiu prasiskverbia (žr. 5.3 skyriuje). Krūtimi maitinamam kūdikiui keliamo pavojaus atmesti negalima. Opsumit negalima vartoti žindymo laikotarpiu (žr. 4.3 skyriuje).

## Vyrų vaisingumas

Gyvūnų tyrimų metu pastebėta, kad po gydymo macitentanu vyriškos lyties gyvūnams pasireiškė sėklidžių kanalėlių atrofija (žr. 5.3 skyriuje). Buvo pastebėtas spermatozoidų skaičiaus sumažėjimas ERB vartojantiems pacientams. Macitentas, kaip ir kiti ERB, gali turėti neigiamą poveikį vyrų spermatogenezei.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Macitentas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia nereikšmingai. Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų nebuvo atlikta. Tačiau galimas nepageidaujamas poveikis (pvz., galvos skausmas, hipotenzija), kenkiantis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyriuje).

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pasitaikančios nepageidaujamos reakcijos yra nazofaringitas (14 proc.), galvos skausmas (13,6 proc.) ir anemija (13,2 proc.) (žr. 4.4 skyriuje). Didžioji dalis nepageidaujamų reakcijų yra lengvos ir vidutinio sunkumo.

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Macitentano saugumas buvo įvertintas ilgalaikiame placebo kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 742 pacientų, sergančių simptomine PAH (tyrime SERAPHIN). Vidutinė gydymo trukmė 10 mg macitentano dozes gaunančių pacientų grupėje buvo 103,9 savaitės, 85,3 savaitės – placebo gaunančioje grupėje. Šio tyrimo metu nustatytos nepageidaujamos su macitentanu susijusios reakcijos yra pateiktos toliau. Taip pat yra įtrauktos ir nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vaistinių preparatų pateikus į rinką.

Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai retas ( $< 1/10\ 000$ ); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

<b>Organų sistemos klasė</b>	<b>Dažnis</b>	<b>Nepageidaujama reakcija</b>
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažnas	Nazofaringitas
	Labai dažnas	Bronchitas
	Dažnas	Faringitas
	Dažnas	Gripas
	Dažnas	Šlapimo takų infekcija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Anemija, hemoglobino sumažėjimas <sup>5</sup>
	Dažnas	Leukopenija <sup>6</sup>
	Dažnas	Trombocitopenija <sup>7</sup>

Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Padidėjusio jautrumo reakcijos (pvz., angioneurozinė edema, niežėjimas, išbėrimas) <sup>1</sup>
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Galvos skausmas
Kraujagyslių sutrikimai	Dažna	Hipotenzija <sup>2</sup> , paraudimas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas	Nosies užgulimas <sup>1</sup>
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnas	Aminotransferazės aktyvumo padidėjimas <sup>4</sup>
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Edema, skysčių sulaikymas <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Duomenys gauti apibendrinus placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų rezultatus.

#### Kai kurių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

<sup>2</sup> Hipotenzija yra siejama su ERB, įskaitant macitentaną, vartojimu. Ilgalaikio dvigubai aklu būdu atlikto PAH sergančių pacientų tyrimo rezultatai parodė, kad, 10 mg macitentano dozę ir placebo vartojančių pacientų grupėse hipotenzija pasireiškė atitinkamai 7,0 ir 4,4 proc. Tai atitinka 3,5 atvejo 100 pacientų-metų 10 mg macitentano grupėje palyginti su 2,7 atvejo 100 pacientų-metų placebo grupėje.

<sup>3</sup> Edema / skysčių sulaikymas yra siejamas su ERB, įskaitant macitentaną, vartojimu. Ilgalaikio dvigubai aklu būdu atlikto PAH sergančių pacientų tyrimo rezultatai parodė, kad edema, kaip nepageidaujama reakcija, 10 mg macitentano dozę ir placebo vartojančių pacientų grupėse pasireiškė atitinkamai 21,9 % ir 20,5 %. Dvigubai aklu būdu atlikto idiopatine plaučių fibroze sergančių pacientų tyrimo rezultatai parodė, kad periferinė edema, kaip nepageidaujama reakcija, macitentaną ir placebo vartojančių pacientų grupėse pasireiškė atitinkamai 11,8 % ir 6,8 %. Dviejų dvigubai aklu būdu atliktų su sisteminė skleroze siejama pirštų opalige sergančių pacientų klinikinių tyrimų rezultatai parodė, kad periferinė edema, kaip nepageidaujama reakcija, pasireiškė nuo 13,4 % iki 16,1 % pacientų, vartojančių 10 mg macitentano dozę, ir nuo 6,2 % iki 4,5 % placebo vartojančių pacientų grupėse.

#### **Laboratorinės anomalijos**

##### <sup>4</sup> Kepenų aminotransferazės

Dvigubai aklu būdu atlikto PAH sergančių pacientų tyrimo rezultatai parodė, kad 10 mg macitentano dozę ir placebo vartojančių pacientų grupėse aminotransferazių aktyvumo padidėjimai (ALT/AST) > 3 × VNR buvo atitinkamai 3,4 ir 4,5 proc. > 5 × VNR padidėjimas pasireiškė 2,5 proc. 10 mg dozę macitentano vartojančių pacientų ir 2 proc. placebo vartojančių pacientų.

##### <sup>5</sup> Hemoglobinas

Dvigubai aklu būdu atlikto PAH sergančių pacientų tyrimo rezultatai parodė, kad vartojant 10 mg macitentano dozes hemoglobinas, palyginti su placebo vartojančiais pacientais, nukrito vidutiniškai 1 g/dl. Žymesnis hemoglobino koncentracijos sumažėjimas iki žemiau nei 10 g/dl, palyginti su pradiniu kiekiu, buvo pastebėtas 8,7 proc. 10 mg macitentano dozėmis gydytų pacientų ir 3,4 proc. placebo gydytų pacientų.

##### <sup>6</sup> Baltieji kraujo kūneliai

Dvigubai aklu būdu atlikto PAH sergančių pacientų tyrimo rezultatai parodė, kad vartojant 10 mg macitentano dozes vidutinis leukocitų kiekis sumažėjo  $0,7 \times 10^9/l$ , palyginti su pradiniu kiekiu, o placebo vartojusiems pacientams leukocitų kiekis nepakito.



## <sup>7</sup> Trombocitai

Dvigubai aklu būdu atlikto PAH sergančių pacientų tyrimo rezultatai parodė, kad vartojant 10 mg macitentano dozes vidutinis trombocitų kiekis, sumažėjo  $17 \times 10^9/l$  palyginti su vidutiniškai sumažėjusiu kiekiu ( $11 \times 10^9/l$ ) placebo vartojusiems pacientams.

## Ilgalaikis saugumas

Iš 742 pacientų, kurie dalyvavo pagrindiniame dvigubai koduotame SERAPHIN tyrime, 550 pacientų buvo įtraukti į ilgalaikį atvirąjį (AT) pratęsimo tyrimą. (AT grupėje buvo 182 pacientai, kurie toliau vartojo 10 mg macitentano, ir 368 pacientai, kurie vartojo placebo arba 3 mg macitentano ir pradėjo vartoti 10 mg macitentano).

Ilgalaikis šių 550 pacientų stebėjimas, kurio metu ekspozicijos mediana buvo 3,3 metų ir ilgiausia ekspozicija buvo 10,9 metų, parodė, kad saugumo duomenys atitiko aukščiau aprašytus saugumo duomenis, gautus SERAPHIN tyrimo dvigubai koduotos fazės metu.

## Vaikų populiacija

Macitentano saugumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar neištirtas.

## Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

## **4.9 Perdozavimas**

Sveikiems tiriamiesiems buvo skirtos vienkartinės iki 600 mg macitentano dozės. Pastebėtos nepageidaujamos reakcijos: galvos skausmas, pykinimas ir vėmimas. Perdozavimo atveju reikia imtis standartinių pagalbos priemonių. Dėl baltymo aukšto laipsnio jungimosi su macitentanu dializės veiksmingumas gali būti nežymus.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – antihipertenziniai vaistiniai preparatai, antihipertenziniai vaistiniai preparatai nuo plaučių arterinės hipertenzijos. ATC kodas – C02KX04.

## Veikimo mechanizmas

Endotelinas (ET)-1 ir jo receptoriai (ET<sub>A</sub> ir ET<sub>B</sub>) pasižymi įvairiu poveikiu, pavyzdžiui, slopina vazokonstrikciją, fibrozę, proliferaciją, hipertrofiją ir uždegimą. Sergant PAH bei esant kraujagyslių hipertrofijai ir organų pažeidimui, yra pertvarkoma vietinė ET sistema.

Macitentanas yra per burną vartojamas stiprus endotelino receptorių antagonistas, veikiantis ET<sub>A</sub> ir ET<sub>B</sub> receptorius ir yra apytiksliai 100 kartų selektyvesnis ET<sub>A</sub>, palyginti su ET<sub>B</sub> *in vitro* sąlygomis. Macitentanas pasižymi dideliu afinitetu ET receptoriams ir išlieka ilgai prisijungęs prie ET receptorių žmogaus plaučių arterijos lygiųjų raumenų ląstelėse. Tai neleidžia endotelinui sužadinti antrinių mediatorių sistemų, kurių aktyvinimas sukelia vazokonstrikciją ir lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją.

## Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

### *Veiksmingumas pacientams, sergantiems plaučių arterine hipertenzija*

Dvigubai aklu būdu atliktas daugiacentris placebo kontroliuojamas lygiagrečių grupių, įvykiu pagrįstas 3 fazės pagrindžiamasis tyrimas (AC-055-302/SERAPHIN) buvo atliktas su 742 PAH simptomus jaučiančiais pacientais, suskirstytais į tris grupes (placebas [N = 250], 3 mg [N = 250] arba 10 mg [N = 242] macitentano kartą per parą), siekiant įvertinti ilgalaikį sergamumo arba mirtingumo poveikį.

Pradžioje didžioji dalis į tyrimą įtrauktų pacientų (64 proc.) buvo gydomi nuo PAH per burną vartojamais nekintančios dozės fosfodiesterazės inhibitoriais (61 proc.) ir (arba) įkvepiamais ar per burną vartojamais prostanoidais (6 proc.).

Pirminė vertinamoji baigtis buvo iki dvigubai aklu būdu atlikto tyrimo pabaigos įvykęs pirmas sergamumo arba mirtingumo atvejis, apibrėžtas kaip mirtis, prieširdžių septostomija, plaučių transplantacija, intraveninių (i.v.) arba poodinių (s.c.) prostanoidų vartojimas ar kitas PAH sergančių pacientų būklę pabloginęs atvejis. Kiti PAH sergančių pacientų būklę pabloginantys atvejai buvo nustatyti esant šiems trimis dalykams: ilgalaikis 6 minučių trukmės ėjimo distancijos sutrumpėjimas bent 15 proc. (palyginti su pradiniu rodikliu), PAH simptomų pablogėjimas (PSO funkcinės klasės pablogėjimas arba dešinėsios širdies pusės nepakankamumas), atsiradęs naujas PAH gydymo poreikis. Visus atvejus patvirtino nepriklausomas vertinimo komitetas, atsižvelgęs į paskirtą gydymą.

Visų pacientų gyvybinės funkcijos buvo stebimos iki pat tyrimo pabaigos. Tyrimo pabaiga buvo paskelbta pasiekus nustatytą pirminės vertinamosios baigties atvejų skaičių. Nuo gydymo pabaigos iki tyrimo pabaigos pacientai atvirojo tyrimo metu galėjo gauti 10 mg macitentano dozę arba alternatyvų PAH gydymą. Bendra vidutinė dvigubai aklu būdu atlikto gydymo trukmė yra 115 savaičių (daugiausiai iki 188 savaičių, vartojant macitentaną).

Visų pacientų amžiaus vidurkis buvo 46 metai (ribos nuo 12 iki 85 metų amžiaus, įskaitant 20 pacientų, kurie buvo jaunesni nei 18 metų, 706 pacientus nuo 18 iki 74 metų ir 16 pacientų 75 metų ir vyresnių), o didžioji jų dalis buvo europidų rasės (55 proc.) ir moterys (77 proc.). Apie 52, 46 ir 2 proc. pacientų atitinkamai priklausė II, III ir IV PSO funkcinėms klasėms.

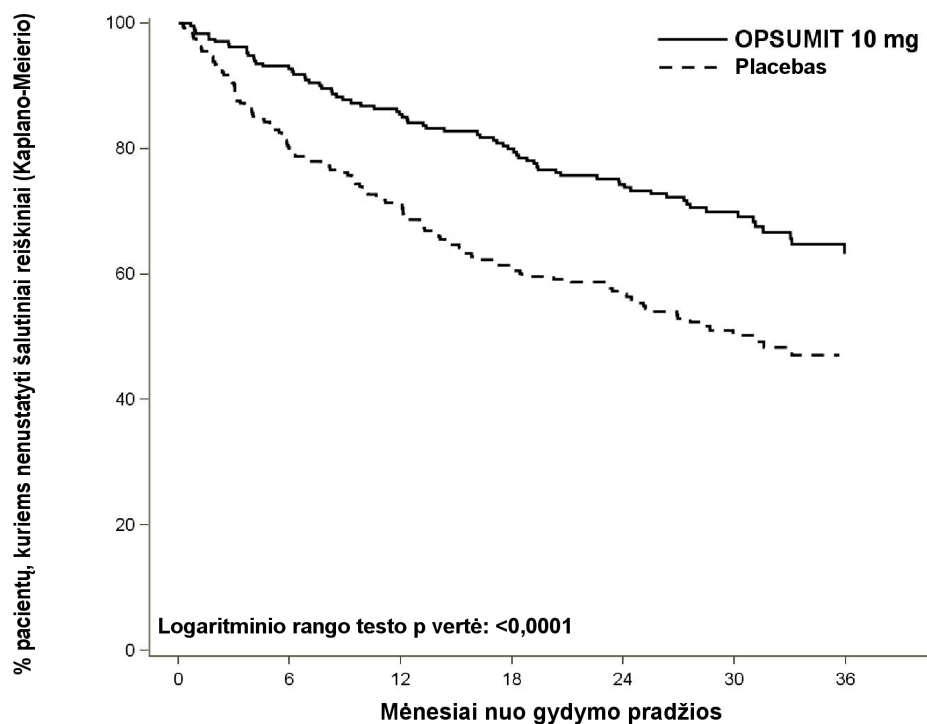
Tyrimo populiacijoje dažniausia etiologija buvo idiopatinė ir paveldima PAH (57 proc.), antroje vietoje buvo dėl jungiamųjų audinių ligų atsiradusi PAH (31 proc.), su koreguotomis paprastosiomis įgimtomis širdies ydomis susijusi PAH (8 proc.) ir su kitomis priežastimis susijusi PAH (vaistiniai preparatai ir toksinai [3 proc.] bei ŽIV [1 proc.]).

### Klinikinio tyrimo vertinamosios baigtys

Gydymo metu skiriant 10 mg macitentano dozę sergamumo ir mirtingumo rizika (santykinė rizika, ang. *hazard ratio* [HR] 0,55; 97,5 proc. CI: nuo 0,39 iki 0,76; logaritminio rango  $p < 0,0001$ ) iki gydymo pabaigos sumažėjo 45 proc., palyginti su gydymu placebo (1 paveikslas, 1 lentelė). Gydymo poveikis buvo pastebėtas anksti ir išliko.

Pogrūpiuose pagal amžių, lytį, kilmę, geografinį regioną, etiologiją, gydymą (taikant monoterapiją ar vartojant kartu su kitu PAH gydymu) ir pagal PSO funkcinę klasę (I/II ir III/IV) 10 mg macitentano dozės veiksmingumas vertinant pirminę vertinamąją baigtį, palyginti su pradiniu rodikliu, buvo vienodas.

**1 paveikslas Pirmojo sergamumo ir mirtingumo atvejo įverčiai SERAPHIN tyrimo metu, taikant Kaplano-Mejerio metodą**



**Skaičius pacientų, kuriems kyla rizika**

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

**1 lentelė Rezultatų suvestinė**

Vertinamosios baigtys ir statistika	Pacientai, kuriems nustatyti atvejai		Gydymų palyginimas: macitentano 10 mg su placebo			
	Placebas (N = 250)	Macitentanas 10 mg (N = 242)	Absolūtus rizikos sumažinimas	Santykinis rizikos sumažinimas (97,5 proc. CI)	HR <sup>a</sup> (97,5 proc. CI)	Logaritminio rango p vertė
Sergamumo ir mirtingumo atvejais <sup>b</sup>	53 proc.	37 proc.	16 proc.	45 proc. (24 proc.; 61 proc.)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Mirtis <sup>c</sup> n (proc.)	19 (7,6 proc.)	14 (5,8 proc.)	2 proc.	36 proc. (-42 proc.; 71 proc.)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
PAH sergančių pacientų būklės pablogėjimas n (proc.)	93 (37,2 proc.)	59 (24,4 proc.)	13 proc.	49 proc. (27 proc.; 65 proc.)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
i.v./s.c. prostanoido vartojimas n (proc.)	6 (2,4 proc.)	1 (0,4 proc.)	2 proc.			

<sup>a</sup> = paremta Cox proporcingos rizikos modeliu (ang. *Cox's Proportional Hazards Model*)

<sup>b</sup> = pacientų proc. su atvejais po 36 mėnesių =  $100 \times (1 - \text{KM įvertinimas})$

<sup>c</sup> = visų mirčių skaičius iki gydymo pabaigos, nepriklausomai nuo ankstesnio pablogėjimo

Iki tyrimo pabaigos gydant 10 mg macitentano doze dėl bet kokių prižasčių įvykusių mirčių skaičius buvo 35, palyginti su 44 mirtimis gydant placebo (HR 0,77; 97,5 proc. CI: nuo 0,46 iki 1,28).

Su PAH susijusių mirčių arba hospitalizacijos atvejų rizika, skiriant 10 mg macitentano dozes iki gydymo pabaigos sumažėjo 50 proc. (HR 0,50; 97,5 proc. CI: nuo 0,34 iki 0,75; logaritminio rango testo vertė  $p < 0,0001$ ) (50 atvejų), palyginti su 84 atvejais gydant placebo. 36 mėnesį 44,6 proc. placebo gydytų pacientų ir 29,4 proc. 10 mg macitentano doze (absolūtus rizikos sumažinimas = 15,2 proc.) gydytų pacientų buvo hospitalizuoti dėl PAH arba mirė dėl PAH sukeltų komplikacijų.

#### Simptominės vertinamosios baigtys

Kaip antrinė vertinamoji baigtis buvo vertinamas gebėjimas atlikti fizinius pratimus. Šeštą gydymo 10 mg macitentano doze mėnesį placebo koreguota 6 minučių trukmės ėjimo distancija vidutiniškai pailgėjo 22 metrais (97,5 proc. CI: nuo 3 iki 41;  $p = 0,0078$ ). Pagal funkcinę klasę vertinta placebo koreguota 6 minučių trukmės ėjimo distancija, palyginti su pradine, 6 mėnesį III/IV funkcinės klasės grupėje vidutiniškai pailgėjo 37 metrais (97,5 proc. CI: nuo 5 iki 69), o I/II funkcinės klasės grupėje – 12 metrų (97,5 proc. CI: nuo -8 iki 33). 6 minučių trukmės ėjimo distancijos pailgėjimas, vartojant macitentaną, išliko viso tyrimo metu.

Šeštą mėnesį gydant 10 mg macitentano doze 74 proc. padidėjo PSO funkcinės klasės pagerėjimo galimybė, palyginti su placebo (rizikos santykis 1,74; 97,5 proc. CI: nuo 1,10 iki 2,74;  $p = 0,0063$ ).

Atlikus SF-36 formos apklausą paaiškėjo, kad macitentano 10 mg dozė pagerino gyvenimo kokybę.

#### Hemodinamikos vertinamosios baigtys

Hemodinamikos rodikliai buvo vertinami praėjus 6 pacientų gydymo mėnesiams (placebas [N = 67], macitentanas 10 mg [N = 57]). Dėl gydymo 10 mg macitentano doze pacientams 36,5 proc. (97,5 proc. CI: nuo 21,7 iki 49,2 proc.) sumažėjo plaučių kraujagyslių pasipriešinimo mediana ir 0,58 l/min/m<sup>2</sup> (97,5 proc. CI: nuo 0,28 iki 0,93 l/min/m<sup>2</sup>) padidėjo širdies indekso mediana, palyginti su placebo.

#### *Ilgalaikiai PAH gydymo duomenys*

242 pacientų, kurie SERAPHIN tyrimo dvigubai koduotos (DK) fazės metu buvo gydomi 10 mg macitentano, ilgalaikio stebėjimo metu, Kaplano-Mejerio išgyvenamumo 1-aisiais, 2-aisiais, 5-aisiais, 7-aisiais ir 9-aisiais metais įvertinti 182 pacientams, toliau vartojusiems macitentaną atvirojo (AT) pratęsimo tyrimo (SERAPHIN OL) metu (DK / AT grupė), atitinkamai buvo 95 %, 89 %, 73 %, 63 % ir 53 %. Stebėjimo laiko mediana buvo 5,9 metų.

#### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įsipareigojimą pateikti macitentano tyrimų su visais PAH sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

### **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Daugiausiai dokumentais patvirtinta sveikų savanorių vartojamo macitentano ir jo veikliojo metabolito farmakokinetika. Macitentano ekspozicija PAH sergantiems pacientams buvo apie 1,2 karto didesnė nei sveikiems savanoriams. Veikliojo metabolito, kuris yra apie 5 kartus silpnesnis nei macitentanas, ekspozicija buvo apie 1,3 karto didesnė pacientams nei sveikiems savanoriams. Ligos sunkumas macitentano farmakokinetinėms savybėms PAH sergantiems pacientams įtakos neturėjo.

Po pakartotinio skyrimo macitentano farmakokinetika yra proporcinga dozei iki 30 mg ir įskaitant 30 mg.

## Absorbicija

Išgerto macitentano didžiausia koncentracija plazmoje susidaro praėjus apie 8 valandoms nuo išgėrimo. Po to, praėjus atitinkamai apytiksliai 16 ir 48 valandoms, macitentano ir jo veikliojo metabolito koncentracija plazmoje sumažėja perpus.

Sveikuose savanoriuose macitentano ir jo veikliojo metabolito ekspozicija esant maistui nepasikeičia, todėl macitentaną galima vartoti tiek su maistu, tiek be jo.

## Pasiskirstymas

Daug macitentano ir jo veikliojo metabolito jungiasi su plazmos baltymais (> 99 proc.). Pirmiausia jungiasi su albuminu, o paskui mažesniu lygiu su alfa-1 rūgščiuoju glikoproteinu. Macitentanas ir jo aktyvusis metabolitas ACT-132577 audiniuose yra gerai paskirstomi, esant tariamajam paskirstymo tūriui (V<sub>ss</sub>/F), kuris macitentanui ir ACT-132577 atitinkamai yra apie 50 l ir 40 l.

## Biotransformacija

Macitentanas yra metabolizuojamas keturiais pagrindiniais būdais. Vykstant sulfamido oksidaciniam depropilinimui susidaro farmakologiškai aktyvus metabolitas. Ši reakcija priklauso nuo citochromo P450 sistemos. Didžiąja dalimi nuo CYP3A4 (apie 99 proc.) ir mažiau nuo CYP2C8, CYP2C9 ir CYP2C19. Veiklusis metabolitas cirkuliuoja žmogaus plazmoje ir gali prisidėti prie farmakologinio poveikio. Metabolizmui vykstant kitu būdu susidaro farmakologiškai neaktyvios medžiagos. Metabolizmui vykstant šiais būdais, svarbiausias vaidmuo tenka CYP2C9 ir nedidelis vaidmuo – CYP2C8, CYP2C19 ir CYP3A4.

## Eliminacija

Macitentanas yra eliminuojamas tik po ekstensyvaus metabolizmo. Didžioji jo dalis yra eliminuojama su šlapimu (apie 50 proc. dozės).

## Ypatingos populiacijos

Macitentano ir jo veikliojo metabolito farmakokinetinėms savybėms amžius, lytis ar rasė klinikinio požiūriu įtakos neturi.

## Inkstų funkcijos sutrikimas

Sunkia inkstų funkcijos sutrikimo forma sergančių pacientų macitentano ir jo veikliojo metabolito ekspozicija buvo padidėjusi atitinkamai 1,3 ir 1,6 karto. Šis padidėjimas nėra kliniškai reikšmingas (žr. 4.2 ir 4.4 skyriuose).

## Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, macitentano ekspozicija sumažėjo atitinkamai 21, 34 ir 6 proc., o veikliojo metabolito ekspozicija - 20, 25 ir 25 proc. Šis sumažėjimas nėra kliniškai reikšmingas (žr. 4.2 ir 4.4 skyriuose).

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Šunims macitentanas sumažino kraujospūdį, esant panašiai terapinei ekspozicijai kaip ir žmonėms. Praėjus 4-39 gydymo savaitėms pastebėtas vainikinių arterijų intimos storio padidėjimas esant 17 kartų didesnei ekspozicijai nei žmonėms. Dėl priklausymo nuo tam tikros rūšies ir saugumo ribos šie rezultatai nėra laikomi reikšmingi žmonėms.

Po gydymo macitentanu pastebėta, kad padidėjo pelių, žiurkių ir šunų kepenų svoris ir atsirado kepenų hipertrofija. Šie pokyčiai daugiausia buvo laikini ir vertinama, kad ši kepenų adaptacija dėl padidėjusio metabolinio poreikio nėra nepageidaujama.

Pelių kancerogeniškumo tyrimų metu nustatyta, kad macitentanai visų dozių grupėms sukelia minimalią ar nežymią gleivinės hiperplaziją ir nosies ertmės pogleivinio audinio uždegiminę infiltraciją. Nosies ertmės pokyčių radinių iš 3 mėnesių trukmės pelių toksiškumo ar žiurkių ir šunų tyrimų nepateikta.

Atlikus standartinę *in vitro* ir *in vivo* tyrimų ciklą macitentanai nebuvo genotoksiški. Po vienos dozės, esant iki 24 kartus didesnei ekspozicijai nei žmonėms, macitentanai nebuvo fototoksiški atlikus *in vivo* tyrimus.

2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimai neatskleidė kancerogeninio potencialo, ekspozicijai žiurkėms ir pelėms atitinkamai esant 18 ir 116 kartų didesnei nei žmonėms.

Žiurkių ir šunų patinėlių ilgalaikio toksiškumo tyrimų metu, kai saugumo ribos atitinkamai yra 11,6 ir 5,8, pastebėtas sėklidžių kanalėlių išsiplėtimas. Išsiplėtimas buvo visiškai atitaisomas. Po 2 metų gydymo žiurkių sėklidžių kanalėlių atrofija pastebėta esant 4 kartus didesnei ekspozicijai nei žmonėms. Sumažėjusi spermatogenezė buvo nustatyta kancerogeniškumo tyrimo metu tiriant žiurkes visą jų gyvenimo laikotarpį bei kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose su šunimis dozėmis, kurioms esant saugumo riba žiurkėms buvo 9,7, šunims – 23. Žiurkių patinėlių saugumo riba vaisingumui buvo 18 ir patelių 44. Po iki 2 metų trukusio gydymo jokių pelių sėklidžių pokyčių nepastebėta.

Triušiams ir žiurkėms macitentanai visų dozių grupėse buvo teratogeniniai. Abiem veislėms pasireiškė širdies ir kraujagyslių bei mandibularinio lanko fuzijos sutrikimai.

Vėlyvaisiais nėštumo mėnesiais ir žindymo metu žiurkių patelėms skirtas macitentanai, kurio ekspozicija jauniklių susilaukusioms patelėms buvo 5 kartus didesnė nei ekspozicija žmonėms, buvo dažnesnio jauniklių neišgyvenimo bei palikuonių, kurie macitentanai poveikio buvo veikiami dar būdami gimdoje bei žindymo laikotarpiu, nesugebėjimo daugintis priežastis.

Gydant žiurkių jauniklius nuo 4 iki 114 jų gyvenimo dienos sumažėjo jų kūno svorio priaugimas bei prasidėjo antriniai šalutiniai vystymosi reiškiniai (nedidelis sėklidžių nusileidimo vėlavimas, grįžtamasis ilgojo kaulo ilgio sumažėjimas, ilgesnis lytinis nuo estrogenų priklausantis ciklas). Esant 7 kartus didesnei ekspozicijai nei žmonėms, pastebėtas šiek tiek didesnis nesėkmingos implantacijos pavojus, mažesnis išgyvenusių jauniklių skaičiaus vidurkis, sumažėjusios sėklidės ir antisėklidžių svoris. Esant 3,8 karto didesnei ekspozicijai nei žmonėms pasireiškė sėklidžių kanalėlių atrofija bei nežymus poveikis reprodukcijai ir spermos morfologijai.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas

Mikrokristalinė celiuliozė (E460i)

Karboksimetilkrakmolo A natrio druska

Povidonas K-30

Magnio stearatas (E572)

Polisorbatas 80 (E433)

#### Dengiamoji lėvelė

Poli(vinilo alkoholis) (E1203)

Titano dioksidas (E171)

Talkas (E553b)

Sojų pupelių lecitinas (E322)

Ksantano lipai (E415)

## **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

## **6.3 Tinkamumo laikas**

5 metai.

## **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Baltos, matinės PVC/PE/PVdC/aliuminio lizdinės plokštelės dėžutėse po 15 arba 30 plėvele dengtu tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Specialių reikalavimų nėra.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2013 m. gruodžio 20 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2018 m. rugpjūčio 23 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**



## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

### **• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

### **• Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

### **• Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas privalo užtikrinti, kad kiekvienoje šalyje narėje, į kurią Opsumit yra tiekiamas, visi pacientai, kurie tikėtina vartos Opsumit, gautų toliau išvardytą mokomąją medžiagą:

- paciento kortelę.

Pacientams, kuriems išrašytas Opsumit, kortelėje turi būti įtrauktos šios pagrindinės nuostatos:

- Opsumit yra teratogeniškas gyvūnams;
- nėščios moterys negali vartoti Opsumit;
- vaisingo amžiaus moterys privalo vartoti patikimas apsaugojimo nuo nėštumo priemonės;
- kas mėnesį reikia atlikti nėštumo mėginius;
- reikia reguliariai stebėti kepenų funkciją, nes Opsumit gali daryti hepatotoksinį poveikį.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Opsumit 10 mg plėvele dengtos tabletės  
macitentanum

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg macitentano.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Taip pat yra laktozės ir sojų pupelių lecitino (sojų) (E322). Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

15 plėvele dengtų tablečių

30 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Opsumit 10 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ AR JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Opsumit 10 mg tabletės  
macitentanum

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Janssen-Cilag Int

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI**

Lot

**5. KITA**

## Paciento kortelė

### 1 puslapis (priekis)

Plaučių arterinei hipertenzijai gydyti

Šioje kortelėje yra pateikiama svarbi saugos informacija, kurią privalote žinoti gydymiesi Opsumit. Šią kortelę visada nešiokitės su savimi ir parodykite Jus gydančiam gydytojui.

**Opsumit® 10 mg**  
macitentanolas  
plėvele dengtos tabletės

LT

### 2 puslapis

**Apie nėštumą ar bet kokį šalutinį poveikį, kuris gali pasireikšti vartojant Opsumit, būtina nedelsiant pranešti savo gydytojui.**

Gydymo vieta: \_\_\_\_\_

Receptą išrašiusio gydytojo pavardė: \_\_\_\_\_

Receptą išrašiusio gydytojo telefono numeris: \_\_\_\_\_

### 3 puslapis (vidus kairė)

**Nėštumas**  
Opsumit gali pažeisti vaisiaus vystymąsi. Dėl to Opsumit negalite vartoti, jei laukiatės, ir neturėtumėte pastoti, jei vartojate Opsumit. Be to, jei sergate plaučių arterine hipertenzija, nėštumas gali tik pasunkinti Jūsų ligos simptomus.

**Kontracepcija**  
Vartodami Opsumit privalote vartoti veiksmingas kontraceptines priemones. Visus kilusius klausimus pateikite savo gydytojui.

### 4 puslapis (vidus dešinė)

Prieš pradėdama vartoti Opsumit bei kiekvieną gydymo mėnesį turėtumėte atlikti nėštumo mėginį (net jei manote, kad nesilaukiate).

Kaip ir kiti šios klasės vaistai, Opsumit gali pažeisti kepenis. Prieš pradėdami gydyti Opsumit bei gydymo metu gydytojas paskirs paimti Jūsų kraujo mėginius ir atliks tyrimus, kad nustatytų, ar Jūsų kepenys yra sveikos.

### 5 puslapis (vidus dešinė)

Požymiai, reiškiantys, kad Jūsų kepenys gali būti pažeistos:

- pykinimas (noras vemti);
- vėmimas;
- karščiavimas (aukšta temperatūra);
- skausmas skrandyje (pilve);
- gelta (odos arba akių baltymų pageltimas);
- tamsios spalvos šlapimas;
- odos niežulys;
- mieguistumas arba nuovargis (nejprastas pavargimas ar išsekimas);
- į gripą panašūs simptomai (sąnarių ir raumenų skausmai bei karščiavimas).

**Pastebėję bet kurį iš šių požymių, nedelsdami pasakykite gydytojui. Jeigu kiltų klausimų apie gydymą, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**



## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

### **Opsumit 10 mg plėvele dengtos tabletės** macitentananas (*macitentanum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Opsumit ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Opsumit
3. Kaip vartoti Opsumit
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Opsumit
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Opsumit ir kam jis vartojamas**

Opsumit sudėtyje yra veikliosios medžiagos macitentanano, kuris priklauso endotelino receptorių blokatorių klasei.

Opsumit yra skirtas ilgalaikiam suaugusiųjų plaučių arterinės hipertenzijos (PAH) gydymui. Šį vaistą galima vartoti vieną arba su kitais PAH gydymui skirtais vaistais. PAH – tai aukštas kraujospūdis kraujagyslėse, kuriomis kraujas yra pernešamas iš širdies į plaučius (plaučių arterijose). Šios PAH sergančių žmonių arterijos susiaurėja, todėl širdžiai tenka dirbti sunkiau, kad kraujas pro jas pratektų. Dėl to žmonės jaučiasi pavargę, apsvaigę ir dūsta.

Opsumit praplečia plaučių arterijas, todėl širdžiai kraują pro jas varinėti tampa lengviau. Dėl to sumažėja kraujospūdis, palengvėja simptomai ir pagerėja ligos gydymo eiga.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Opsumit**

##### **Opsumit vartoti draudžiama**

- jei yra alergija macitentanui, sojoms arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jei laukiatės arba planuojate pastoti arba jei galite pastoti, nes nevartojate veiksmingų kontraceptinių priemonių. Žr. skyrių „Nėštumas ir žindymas“;
- jei žindote. Žr. skyrių „Nėštumas ir žindymas“;
- jei sergate kepenų liga arba savo kraujyje turite labai aukštus kepenų fermentų lygius. Praneškite gydytojui, kuris nuspręs, ar šis vaistas jums tinka.

Jei bet kuri iš šių sąlygų jums tinka, pasakykite apie tai gydytojui.

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Prieš vartodami Opsumit pasikalbėkite su gydytoju arba vaistininku.

### **Gydytojui nurodžius jums reikės atlikti kraujo tyrimus**

Prieš pradėdamas gydyti Opsumit preparatu bei gydymo metu gydytojas paims jūsų kraujo mėginius ir atliks tyrimus, kad nustatytų:

- ar nesergate anemija (raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimu);
- ar jūsų kepenys yra sveikos.

Jeigu sergate anemija (raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimu), gali pasireikšti šie požymiai:

- galvos svaigimas;
- nuovargis / negalavimas / silpnumas;
- greitas širdies ritmas, smarkus plakimas;
- išbalimas.

Jeigu pastebite kurį nors iš šių požymių, **pasakykite gydytojui**.

Požymiai, reiškiantys, kad jūsų kepenys gali būti pažeistos:

- blogai jaučiatės (pykinimas);
- vėmimas;
- karščiavimas;
- skausmas skrandyje (pilve);
- odos arba akių baltymų pageltimas (gelta);
- tamsios spalvos šlapimas;
- odos niežulys;
- neįprastas pavargimas ar išsekimas (mieguistumas arba nuovargis);
- į gripą panašūs simptomai (šnarių ir raumenų skausmai bei karščiavimas).

Pastebėję kurį nors iš šių požymių, **nedelsdami pasakykite gydytojui**.

Jei turite problemų su inkstais, prieš pradėdami vartoti Opsumit pasakykite apie tai gydytojui. Macitentanams pacientams, turintiems problemų su inkstais, gali dar daugiau sumažinti kraujospūdį ir hemoglobina.

Plaučių venų okliuzinė liga (plaučių venų užsikimšimas) sergantiems pacientams vaistų nuo PAH, įskaitant Opsumit, vartojimas gali sukelti edemą. Jeigu vartojant Opsumit jums atsiranda plaučių edemos požymių, pvz., staigus ir žymus dusulio ir deguonies trūkumo sustiprėjimas, **nedelsdami pasakykite gydytojui**. Gydytojas atliks papildomų tyrimų ir nustatys, koks gydymo režimas jums labiausiai tinka.

### **Vaikams ir paaugliams**

Šio vaisto vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų, vartoti negalima, nes Opsumit su vaikais netirtas.

### **Kiti vaistai ir Opsumit**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Opsumit gali turėti įtakos kitų vaistų poveikiui.

Opsumit ar kitų vaistų, įskaitant nurodytuosius toliau, poveikis, Opsumit vartojant kartu su kitais vaistais, gali pasikeisti. Jei vartojate toliau nurodytų vaistų, apie tai pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui:

- rifampiciną, klaritromiciną, telitromiciną, ciprofloksaciną, eritromiciną (infekcijoms gydyti skiriamų antibiotikų),
- fenitoiną (priepuoliams gydyti skirtą vaistą),
- karbamazepiną (depresijai ir epilepsijai gydyti skirtą vaistą),
- jonažolę (depresijai gydyti skirtą augalinį preparatą),
- ritonavirą, sakvinavirą (ŽIV gydyti skirtų vaistų),

- nefazodoną (depresijai gydyti skirtą vaistą),
- ketakonazolą (išskyrus šampūnuose), flukonazolą, itrakonazolą, mikonazolą, vorikonazolą (priešgrybelinių vaistų),
- amjodaroną (širdies ritmui kontroliuoti),
- ciklosporiną (vartojamas, siekiant išvengti organo atmetimo po transplantacijos),
- diltiazemą, verapamilį (padidėjusiam kraujospūdžiui ar specifinėms širdies ligoms gydyti).

### **Opsumit vartojimas su maistu**

Jeigu kaip maisto papildą vartojate piperiną, jis gali pakeisti organizmo reakciją į kai kuriuos vaistus, įskaitant Opsumit. Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jei Jums būtų tokia situacija.

### **Nėštumas ir žindymas**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Opsumit gali pakenkti negimusiems kūdikiams, kurių motinos pastojo prieš gydymą, gydymo metu ar po gydymo.

- Esant galimybei pastoti, vartodami Opsumit vartokite veiksmingas kontraceptines priemones. Apie tai pasitarkite su savo gydytoju.
- Opsumit nevertokite, jei laukiatės arba ketinate pastoti.
- Pastojusi arba manydama, kad galėtote pastoti, kol vartojate Opsumit arba netrukus po vartojimo pabaigos (iki 1 mėnesio laikotarpiu), nedelsdama kreipkitės į savo gydytoją.

Jei esate vaisinga moteris, prieš pradėdama vartoti Opsumit ir gydymo metu, gydytojui nurodžius, turėsite atlikti nėštumo mėginį (kartą per mėnesį).

Nežinoma, ar Opsumit išsiskiria į motinos pieną. Vartodama Opsumit nežindykite. Apie tai pasitarkite su savo gydytoju.

### **Vaisingumas**

Jeigu Jūs esate vyras, vartojantis Opsumit, yra tikimybė, kad šis vaistas gali sumažinti Jūsų spermatozoidų kiekį. Jeigu Jums kyla kokių nors klausimų ar turite abejonių, pasitarkite su gydytoju.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Opsumit gali sukelti šalutinį poveikį, pavyzdžiui, galvos skausmą ir hipotenziją (nurodyta 4 skyriuje), o dėl savo ligos simptomų taip pat galite būti netinkamas vairuoti.

### **Opsumit sudėtyje yra laktozės, sojų lecitino ir natrio**

Opsumit sudėtyje yra cukraus, vadinamo laktoze. Jei gydytojas jums yra sakęs, kad netoleruojate kai kurių cukrų, prieš pradėdami vartoti šį vaistą pasitarkite su savo gydytoju.

Sudėtyje yra lecitino, gauto iš sojų. Jei esate alergiškas sojai, šio vaisto nevertokite (žr. 2 skyriuje „Opsumit vartoti negalima“).

Vienoje šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), tad jis iš esmės yra „be natrio“.

## **3. Kaip vartoti Opsumit**

Opsumit gali skirti tik plaučių arterinės hipertenzijos gydymo patirties turintis gydytojas.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Rekomenduojama Opsumit dozė yra viena 10 mg tabletė per parą. Nurykite nesmulkintą tabletę užsigerdami stikline vandens. Tabletės nekramtykite ir nelaužykite. Opsumit galite gerti su maistu arba be jo. Tabletę geriausia išgerti kasdien tuo pačiu metu.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Opsumit dozę?**

Jei išgėrėte daugiau tablečių nei buvo nurodyta, galite patirti galvos skausmą, pykinimą arba vėmimą. Pasitarkite su savo gydytoju.

#### **Pamiršus pavartoti Opsumit**

Pamiršę pavartoti Opsumit tabletę, kitą dozę išgerkite iškart prisiminę, o paskui vaistą vartokite kaip įprasta. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

#### **Nustojus vartoti Opsumit**

Opsumit yra gydymas, kurį turite tęsti, norėdami kontroliuoti savo PAH. Nenustokite vartoti Opsumit, nebent taip patartų gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Nedažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Alerginės reakcijos (patinimas aplink akis, veidą, lūpas, liežuvį ar gerklę, niežėjimas ir (arba) bėrimas).

Jeigu pastebite kokį nors iš šių požymių, nedelsdami pasakykite gydytojui.

**Labai dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Anemija (raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas) arba hemoglobino koncentracijos sumažėjimas.
- Galvos skausmas.
- Bronchitas (kvėpavimo takų uždegimas).
- Nazofaringitas (gerklės ir nosies kanalų uždegimas).
- Edema (tinimas), ypač kulkšnių ir pėdų.

**Dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Faringitas (gerklės uždegimas).
- Gripas.
- Šlapimo takų infekcija (šlapimo pūslės infekcija).
- Hipotenzija (žemas kraujospūdis).
- Nosies užgulimas (užsikimšusi nosis).
- Kepenų rodiklių padidėjimas.
- Leukopenija (sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius).
- Trombocitopenija (sumažėjęs trombocitų skaičius).
- Paraudimas (odos paraudimas).

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## 5. Kaip laikyti Opsumit

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikykite ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Opsumit sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra macitentan. Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg macitentano.
- Kitos sudėtyje esančios pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas (žr. 2 skyriuje „Opsumit sudėtyje yra laktozės, sojų lecitino ir natrio“), mikrokristalinė celiuliozė (E460i), povidonas, karboksimetilkrakmolo A natrio druska (žr. 2 skyriuje „Opsumit sudėtyje yra laktozės, sojų lecitino ir natrio“), magnio stearatas (E572), polisorbato 80 (E433), polivinilo alkoholis (E1203), titano dioksidas (E171), talkas (E553b), sojų pupelių lecitinas (E322) (žr. 2 skyriuje „Opsumit sudėtyje yra laktozės, sojų lecitino ir natrio“) ir ksantano lipai (E415).

### Opsumit išvaizda ir kiekis pakuotėje

Opsumit 10 mg tabletės yra baltos arba beveik baltos spalvos, abipus išgaubtos, apvalios, plėvele dengtos tabletės su įspaudu „10“ abiejose pusėse.

Opsumit yra tiekiamas plėvele dengtomis tabletėmis po 10 mg lizdinėse plokštelėse po 15 arba 30 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Registruotojas ir gamintojas

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

### Gamintojas

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

### 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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**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

**Slovenská republika**

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

**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

**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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą yra pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>.