

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Opsumit 10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg macitentan.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller cirka 37 mg laktos (som monohydrat) och cirka 0,06 mg sojalecitin (E322).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

5,5 mm, runda, bikonvexa, vita till benvita filmdragerade tabletter präglade med ”10” på båda sidor.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Opsumit, som monoterapi eller i kombination, är indicerat för långtidsbehandling av pulmonell arteriell hypertension (PAH) hos vuxna patienter med WHO-funktionsklass II till III (se avsnitt 5.1).

Pediatrik population

Opsumit, som monoterapi eller i kombination, är indicerat för långtidsbehandling av pulmonell arteriell hypertension (PAH) hos pediatrika patienter som är yngre än 18 år och har en kroppsvikt på ≥ 40 kg med WHO-funktionsklass II till III (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska endast inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av att behandla PAH.

Dosering

Vuxna och pediatrika patienter under 18 år som väger minst 40 kg

Rekommenderad dos är 10 mg en gång dagligen. Opsumit ska tas varje dag vid ungefär samma tidpunkt.

Patienten ska informeras om att, i händelse av en missad dos, ta denna så snart som möjligt och sedan ta nästa dos vid den vanliga schemalagda tiden. Patienten ska informeras om att inte ta två doser samtidigt, om en dos har missats.

De filmdragerade tabletterna på 10 mg rekommenderas endast till pediatrika patienter som väger minst 40 kg. För pediatrika patienter som väger mindre än 40 kg finns en lägre styrka tillgänglig som dispergerbara tabletter om 2,5 mg. Se produktresumén för Opsumit dispergerbara tabletter.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för patienter över 65 år (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Baserat på farmakokinetiska (PK) data krävs ingen dosjustering för patienter med lätt, måttlig eller allvarlig leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.4 och 5.2). Det finns dock ingen klinisk erfarenhet av användning av macitentan till PAH-patienter med måttlig till allvarlig leverfunktionsnedsättning. Behandling med Opsumit ska inte påbörjas hos patienter med allvarlig leverfunktionsnedsättning eller kliniskt signifikant förhöjda leveraminotransferaser (högre än 3 gånger den övre normalgränsen ($> 3 \times \text{ULN}$), se avsnitt 4.3 och 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Baserat på PK-data krävs ingen dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion. Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning av macitentan till PAH-patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning. Opsumit rekommenderas inte till patienter som genomgår dialys (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Dosering och effekt av macitentan hos barn under 2 års ålder har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

De filmdragerade tabletterna är inte delbara och ska sväljas hela med vatten. De kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, soja eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditet (se avsnitt 4.6).
- Fertila kvinnor som inte använder tillförlitliga preventivmedel (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Amning (se avsnitt 4.6).
- Patienter med allvarlig leverfunktionsnedsättning (med eller utan cirros) (se avsnitt 4.2).
- Baselinevärden av leveraminotransferas (aspartataminotransferas (ASAT) och/eller alaninaminotransferas (ALAT) $> 3 \times \text{ULN}$) (se avsnitt 4.2 och 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Nytta-riskförhållandet för macitentan har inte fastställts hos patienter med WHO funktionsklass 1 av pulmonell arteriell hypertension.

Leverfunktion

Förhöjda leveraminotransferaser (ASAT, ALAT) har associerats med PAH och med endotelinreceptorantagonister (ERA). Behandling med Opsumit ska inte inledas hos patienter med allvarlig leverfunktionsnedsättning eller förhöjda aminotransferaser ($> 3 \times \text{ULN}$) (se avsnitt 4.2 och 4.3) och rekommenderas inte till patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning. Analys av leverenzymerna ska göras innan behandling med Opsumit inleds.

Patienter bör observeras avseende tecken på leverskada och månatlig kontroll av ALAT och ASAT rekommenderas. Vid ihållande, oförklarliga, kliniskt relevanta förhöjda aminotransferasvärden, eller om höjningarna åtföljs av förhöjt bilirubinvärde $> 2 \times \text{ULN}$, eller vid kliniska symtom på leverskada (t.ex. ikterus), ska behandlingen med Opsumit avbrytas.

Återinsättning av Opsumit kan övervägas när leverenzymerna återgått till normalvärdena hos patienter som inte har haft kliniska symtom på leverskada. Konsultation med hepatolog rekommenderas.

Hemoglobinkoncentration

Sänkt hemoglobinkoncentration har associerats med endotelinreceptorantagonister (ERA), däribland macitentan (se avsnitt 4.8). I placebokontrollerade studier var macitentanrelaterade sänkningar av hemoglobinkoncentrationen inte progressiva, stabiliserades efter de första 4-12 behandlingsveckorna och förblev stabila vid långtidsbehandling. Fall av anemi som krävt blodtransfusion har rapporterats med macitentan och andra ERA. Opsumit rekommenderas inte till patienter med svår anemi. Mätning av hemoglobinkoncentrationen rekommenderas innan behandling inleds och upprepade provtagningar under behandlingen, när så är kliniskt indicerat.

Pulmonell veno-ocklusiv sjukdom

Vid användning av vasodilaterande läkemedel (främst prostacykliner) till patienter med pulmonell veno-ocklusiv sjukdom har fall av lungödem rapporterats. Om tecken på lungödem uppstår när macitentan ges till patienter med PAH ska därför möjligheten av pulmonell veno-ocklusiv sjukdom övervägas.

Användning hos fertila kvinnor

Hos fertila kvinnor ska behandling med Opsumit endast påbörjas då negativt graviditetstest erhållits, när rekommendationer om lämpliga preventivmedel har lämnats och ett tillförlitligt preventivmedel används (se avsnitt 4.3 och 4.6). Kvinnor ska inte bli gravida den första månaden efter utsättning av Opsumit. Månatliga graviditetstester rekommenderas under behandlingen med Opsumit för att möjliggöra tidig upptäckt av graviditet.

Samtidig användning med starka CYP3A4-inducerare

I närvaro av starka CYP3A4-inducerare kan effekten av macitentan reduceras. Macitentan i kombination med starka CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, Johannesört, karbamazepin och fenytoin) ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning med starka CYP3A4-hämmare

Försiktighet ska iakttas när macitentan administreras samtidigt med starka CYP3A4-hämmare (t.ex. itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon, ritonavir och sakvinavir) (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning med måttliga kombinerade eller kombination av CYP3A4- och CYP2C9-hämmare

Försiktighet ska iakttas när macitentan administreras samtidigt med måttliga kombinerade hämmare av CYP3A4 och CYP2C9 (t.ex. flukonazol och amiodaron) (se avsnitt 4.5).

Försiktighet ska också iakttas när macitentan administreras samtidigt med både en måttlig CYP3A4-hämmare (t.ex. ciprofloxacin, ciklosporin, diltiazem, erytromycin, verapamil) och en måttlig CYP2C9-hämmare (t.ex. mikonazol, piperin) (se avsnitt 4.5).

Nedsatt njurfunktion

Patienter med njurfunktionsnedsättning kan löpa högre risk att drabbas av hypotoni och anemi under behandling med macitentan. Monitorering av blodtryck och hemoglobinvärde ska därför övervägas. Klinisk erfarenhet vid användning av macitentan hos PAH-patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning saknas. Försiktighet rekommenderas till denna population. Det finns ingen

erfarenhet vid användning av macitentan till patienter som genomgår dialys och Opsumit rekommenderas därför inte till denna population (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Hjälpämnen med känd effekt

Opsumit innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Opsumit innehåller sojalecitin. Om en patient är överkänslig mot soja får inte Opsumit användas (se avsnitt 4.3).

Andra hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro-studier

Cytokrom P450 CYP3A4 är det huvudsakliga enzym som är involverat i metabolismen av macitentan och i bildningen av dess aktiva metabolit aprocitentan, med mindre bidrag från enzymerna CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19 (se avsnitt 5.2). Macitentan och dess aktiva metabolit har inte några kliniskt relevanta hämmande eller inducerande effekter på cytokrom P450-enzymen.

Varken macitentan eller dess aktiva metabolit hämmar transportörer vid hepatiskt eller renalt upptag vid kliniskt relevanta koncentrationer, vilket även inkluderar organiska anjontransporterande polypeptider (OATP1B1 och OATP1B3). Macitentan och dess aktiva metabolit är inte relevanta substrat för OATP1B1 eller OATP1B3 utan kommer in i levern genom passiv diffusion.

Macitentan och dess aktiva metabolit hämmar inte hepatiska eller renala effluxpumpar vid kliniskt relevanta koncentrationer, däribland multiläkemedelsresistent protein (P-gp, MDR-1) och multiläkemedels- och toxinutdrivande transportörer (MATE1 och MATE2-K). Macitentan är inte substrat för P-gp/MDR-1.

Macitentan eller dess aktiva metabolit interagerar inte, vid kliniskt relevanta koncentrationer, med proteiner som deltar i transport av gallsalter dvs. BSEP (Bile Salt Export Pump) och den natriumberoende taurokolat-co-transporterande polypeptiden (NTCP).

In vivo-studier

Starka CYP3A4-inducerare

Samtidig behandling med rifampicin 600 mg dagligen, en potent inducerare av CYP3A4, minskade exponeringen vid steady-state för macitentan med 79 %, men påverkade inte exponeringen för den aktiva metaboliten. Den reducerade effekten av macitentan i närvaro av en potent CYP3A4-inducerare som t.ex. rifampicin ska beaktas. Macitentan i kombination med starka CYP3A4-inducerare ska undvikas (se avsnitt 4.4).

Ketokonazol

I närvaro av ketokonazol 400 mg en gång dagligen, en stark CYP3A4-hämmare, ökade exponeringen för macitentan till ungefär det dubbla. I närvaro av ketokonazol 200 mg 2 gånger dagligen var den förutspådda ökningen 3-faldig i en fysiologiskt baserad farmakokinetisk-modell (PBPK). Osäkerheten med denna modell bör beaktas. Exponeringen för macitentans aktiva metabolit minskade med 26 %. Försiktighet ska iakttas när macitentan administreras samtidigt med starka CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.4).

Flukonazol

I närvaro av flukonazol 400 mg dagligen, en måttlig kombinerad hämmare av CYP3A4 och CYP2C9, kan exponeringen för macitentan öka ungefär 3,8 gånger baserat på PBPK-modellen. Dock sågs ingen kliniskt relevant förändring i exponeringen för den aktiva metaboliten av macitentan. Osäkerheten med denna modell bör beaktas. Försiktighet ska iakttas när macitentan administreras samtidigt med måttliga kombinerade hämmare av CYP3A4 och CYP2C9 (t.ex. flukonazol och amiodaron) (se avsnitt 4.4).

Försiktighet ska också iakttas när macitentan administreras samtidigt med både en måttlig CYP3A4-hämmare (t.ex. ciprofloxacin, ciklosporin, diltiazem, erytromycin, verapamil) och en måttlig CYP2C9-hämmare (t.ex. mikonazol, piperin) (se avsnitt 4.4).

Warfarin

Macitentan i upprepade doser om 10 mg en gång dagligen hade ingen effekt på exponeringen för S-warfarin (CYP2C9-substrat) eller R-warfarin (CYP3A4-substrat) efter en enkeldos om 25 mg warfarin. Den farmakodynamiska effekten av warfarin på International Normalised Ratio (INR) påverkades inte av macitentan. Farmakokinetiken för macitentan och dess aktiva metabolit påverkades inte av warfarin.

Sildenafil

Vid steady-state ökade exponeringen för sildenafil 20 mg tre gånger dagligen med 15 % vid samtidig administrering av macitentan 10 mg en gång dagligen. Sildenafil, ett CYP3A4-substrat, påverkade inte macitentans farmakokinetik, men man såg en 15 % lägre exponering för den aktiva metaboliten av macitentan. Dessa förändringar anses inte vara kliniskt relevanta. I en placebokontrollerad studie av patienter med PAH kunde man visa effekt och säkerhet av macitentan i kombination med sildenafil.

Ciklosporin A

Samtidig administrering av ciklosporin A 100 mg två gånger dagligen, en kombinerad CYP3A4- och OATP-hämmare, förändrade inte exponeringen vid steady-state för macitentan eller dess aktiva metabolit i någon kliniskt relevant utsträckning.

Hormonella preventivmedel

Macitentan 10 mg en gång dagligen påverkade inte farmakokinetiken för ett oralt preventivmedel (noretisteron 1 mg och etinylestradiol 35 µg).

Bröstcancerresistent protein (BCRP)-substratläkemedel

Macitentan 10 mg en gång dagligen påverkade inte farmakokinetiken för ett BCRP-substratläkemedel (riociguat 1 mg; rosuvastatin 10 mg).

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Användning hos fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Hos fertila kvinnor ska behandling med Opsumit endast påbörjas då negativt graviditetstest erhållits, när rekommendationer om lämpliga preventivmedel har lämnats och ett tillförlitligt preventivmedel används (se avsnitt 4.3 och 4.4). Kvinnor ska inte bli gravida den första månaden efter utsättning av Opsumit. Månatliga graviditetstester rekommenderas under behandlingen med Opsumit för att möjliggöra tidig upptäckt av graviditet.

Graviditet

Det finns inga data från användning av macitentan hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är fortfarande

okänd. Opsumit är kontraindicerat under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder tillförlitliga preventivmedel (se avsnitt 4.3).

Amning

Det är okänt om macitentan utsöndras i bröstmjölkl. Hos råttor utsöndras macitentan och dess metaboliter i mjölk under laktation (se avsnitt 5.3). En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Opsumit är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Manlig fertilitet

Utvecklingen av testikulär tubulär atrofi hos handjur observerades efter användning av macitentan (se avsnitt 5.3). Reducerat spermieantal har observerats hos patienter som tar ERA. Macitentan kan, liksom andra ERA, ha en negativ effekt på spermatogenesis hos män.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Macitentan har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Inga studier av effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Biverkningar kan dock förekomma (t.ex. huvudvärk, hypotoni) som kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna i SERAPHIN-studien var nasofaryngit (14 %), huvudvärk (13,6 %) och anemi (13,2 %, se avsnitt 4.4).

Tabell med lista över biverkningar

Säkerheten hos macitentan har undersökts i en placebokontrollerad långtidsstudie omfattande 742 vuxna och ungdomspatienter med symptomatisk PAH (SERAPHIN-studien). Behandlingen pågick i genomsnitt i 103,9 veckor i gruppen som fick macitentan 10 mg och 85,3 veckor i placebogruppen. Biverkningar från denna kliniska studie som sätts i samband med macitentan redovisas i tabellen nedan. Biverkningar efter marknadsintroduktion är också inkluderade.

Frekvensen delas in i: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Nasofaryngit
	Mycket vanliga	Bronkit
	Vanliga	Faryngit
	Vanliga	Influensa
	Vanliga	Urinvägsinfektion
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Anemi, sänkt hemoglobinvärde ⁵
	Vanliga	Leukopeni ⁶
	Vanliga	Trombocytopeni ⁷
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktioner (t.ex. angioödem, klåda, hudutslag) ¹
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk

Blodkärll	Vanliga	Hypotoni ² , blodvallning
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga	Nästappa ¹
Lever och gallvägar	Vanliga	Förhöjda aminotransferaser ⁴
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Ökad uterin blödning ⁸
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Ödem, vätskeretention ³

¹ Uppgifter kommer från sammanslagna placebo-kontrollerade studier.

⁸ Inkluderar fall av kraftig menstruationsblödning, onormal uterin blödning, intermenstruell blödning, uterin/vaginal blödning, polymenorré och oregelbunden menstruation. Frekvens baserad på exponering hos kvinnor.

Beskrivning av ett urval biverkningar

² Hypotoni har associerats med användning av ERA, däribland macitentan. I SERAPHIN, en dubbelblind långtidsstudie av patienter med PAH rapporterades hypotoni hos 7,0 % av patienterna som fick macitentan 10 mg och hos 4,4 % av placebopatienterna. Detta motsvarar 3,5 händelser/100 patientår för macitentan 10 mg och 2,7 händelser/100 patientår för placebo.

³ Ödem/vätskeretention har associerats med användning av ERA, däribland macitentan. I SERAPHIN, en dubbelblind långtidsstudie av patienter med PAH var incidensen av ödem som biverkning i behandlingsgrupperna med macitentan 10 mg och placebo 21,9 % respektive 20,5 %. I en dubbelblind studie av vuxna patienter med idiopatisk lungfibros var incidensen av perifert ödem som biverkning i behandlingsgrupperna med macitentan och placebo 11,8 % respektive 6,8 %. I två dubbelblindade kliniska studier av vuxna patienter med digitala sår associerat med systemisk skleros, var incidensen av perifert ödem som biverkning mellan 13,4 % och 16,1 % i behandlingsgrupperna med macitentan 10 mg och mellan 6,2 % och 4,5 % i placebogrupperna.

Laboratorieavvikelser

⁴ Leveraminotransferaser

I SERAPHIN, en dubbelblind studie av patienter med PAH var incidensen av förhöjda aminotransferaser (ALAT/ASAT > 3 × ULN) 3,4 % för macitentan 10 mg och 4,5 % för placebo. Förhöjda värden av > 5 × ULN inträffade hos 2,5 % av patienterna som fick macitentan 10 mg och hos 2 % av patienterna som fick placebo.

⁵ Hemoglobin

I SERAPHIN, en dubbelblind studie av patienter med PAH associerades macitentan 10 mg med en genomsnittlig minskning av hemoglobinvärdet på 1 g/dl jämfört med placebo. En minskning av hemoglobinkoncentrationen från baseline till mindre än 10 g/dl rapporterades hos 8,7 % av patienterna som fick macitentan 10 mg och hos 3,4 % av placebopatienterna.

⁶ Vita blodkroppar

I SERAPHIN, en dubbelblind studie av patienter med PAH associerades macitentan 10 mg med en minskning av genomsnittligt leukocytantal från baseline med $0,7 \times 10^9/l$, medan ingen förändring sågs hos placebopatienterna.

⁷ Trombocyter

I SERAPHIN, en dubbelblind studie av patienter med PAH associerades macitentan 10 mg med en minskning av genomsnittligt trombocytantal på $17 \times 10^9/l$ jämfört med en minskning på $11 \times 10^9/l$ hos placebopatienterna.

Långtidssäkerhet

Av de 742 patienter som deltog i den pivotala dubbelblinda SERAPHIN-studien, gick 550 patienter in i en långsiktig, öppen (OL) förlängningsstudie. (OL-kohorten inkluderade 182 patienter som fortsatte med macitentan 10 mg och 368 patienter som fick placebo eller macitentan 3 mg och sattes över till macitentan 10 mg.)

Långtidsuppföljning av dessa 550 patienter med en medianexponering på 3,3 år och en maximal exponering på 10,9 år visade en säkerhetsprofil som överensstämde med den som beskrivits ovan för SERAPHIN-studiens dubbelblinda fas.

Pediatrisk population (från 2 år till under 18 år)

Säkerheten för macitentan utvärderades i TOMORROW, en fas 3-studie på pediatrika patienter med PAH. Totalt 72 patienter i åldern ≥ 2 år till under 18 år randomiserades och fick Opsumit. Medelåldern vid rekryteringen var 10,5 år (intervall 2,1 år-17,9 år). Medianbehandlingstiden i den randomiserade studien var 168,4 veckor (intervall 12,9 veckor-312,4 veckor) i Opsumit-armen.

Sammantaget överensstämde säkerhetsprofilen hos den pediatrika populationen med den som observerats hos den vuxna populationen. Förutom de biverkningar som anges ovan rapporterades följande pediatrika biverkningar: övre luftvägsinfektion (31,9 %), rinit (8,3 %) och gastroenterit (11,1 %).

Pediatrisk population (från 1 månad till under 2 år)

Ytterligare 11 patienter i åldern ≥ 1 månad till under 2 år rekryterades för att få Opsumit utan randomisering, 9 patienter från den öppna armen av TOMORROW-studien och 2 japanska patienter från PAH3001-studien. Vid rekryteringen var åldersintervallet för patienterna från TOMORROW-studien 1,2 år till 1,9 år och medianbehandlingstiden var 37,1 veckor (intervall 7,0-72,9 veckor). Vid rekryteringen var åldern på de två patienterna från PAH3001 21 månader respektive 22 månader.

Sammantaget överensstämde säkerhetsprofilen hos denna pediatrika population med den som observerats hos den vuxna populationen och den pediatrika populationen i åldern ≥ 2 år till under 18 år, men det finns ytterst begränsade kliniska säkerhetsdata tillgängliga för att fastställa en robust säkerhetsslutsats för den pediatrika populationen under 2 år.

Säkerheten för macitentan hos barn under 2 år har inte fastställts (se avsnitt 4.2).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Macitentan har administrerats som enkeldos upp till 600 mg till friska vuxna försökspersoner. Biverkningar som huvudvärk, illamående och kräkningar observerades. I händelse av en överdosering måste understödjande rutinåtgärder vidtas efter behov. Dialys har sannolikt ingen effekt på grund av den höga proteinbindningsgraden av macitentan.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antihypertensiva medel, antihypertensiva medel för pulmonell arteriell hypertension. ATC-kod: C02KX04

Verkningsmekanism

Endotelin (ET)-1 och dess receptorer (ET_A och ET_B) medierar flera olika effekter såsom vasokonstriktion, fibros, proliferation, hypertrofi och inflammation. Vid sjukdomstillstånd som PAH är det lokala ET-systemet uppreglerat och är involverat i kärlhypertrofi och organskador.

Macitentan är en oralt aktiv potent endotelinreceptorantagonist med verkan på både ET_A- och ET_B-receptorer och ungefär 100 gånger mer selektiv för ET_A jämfört med ET_B *in vitro*. Macitentan uppvisar hög affinitet och ihållande bindning till ET-receptorerna i glatta muskelceller i lungartärerna hos människa. Blockeringen förhindrar den endotelinmedierade aktiveringen av sekundära budbärarsystem som resulterar i vasokonstriktion och proliferation av glatta muskelceller.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt hos patienter med pulmonell arteriell hypertension

En multicenter-, dubbelblind, placebokontrollerad, event-driven utfallsstudie med parallella grupper i fas III (AC-055-302/SERAPHIN) utfördes på 742 patienter med symtomatisk PAH som randomiserades till tre behandlingsgrupper (placebo [N = 250], 3 mg macitentan [N = 250] eller 10 mg [N = 242] macitentan en gång dagligen). Långtidseffekten på morbiditet och mortalitet utvärderades.

Vid baseline behandlades majoriteten (64 %) av patienterna i studien med en stabil dos av en specifik PAH-behandling, som antingen var en fosfodiesterashämmare (61 %) och/eller inhalerade/perorala prostanoider (6 %).

Primär endpoint var tid till första morbiditets- eller mortalitetshändelse, fram till slutet av den dubbelblinda behandlingsperioden, definierat som dödsfall eller förmaksseptostomi eller lungtransplantation eller påbörjande av intravenös eller subkutan prostanoïdbehandling eller annan försämring av PAH. Annan försämring av PAH definierades som förekomst av samtliga följande tre komponenter: varaktig minskning av 6 minuters gångsträcka (6MWD) med minst 15 % jämfört med baseline och försämring av PAH-symtom (försämrade WHO-funktionsklass eller högerhjärtsvikt) och behov av ny behandling av PAH. Samtliga händelser bekräftades av en oberoende endpointkommitté blindad för behandlingstilldelning.

Samtliga patienter följdes avseende vitalstatus fram till studiens slut. Studien förklarades vara avslutad när det förutbestämda antalet händelser som utgjorde primär endpoint hade uppnåtts. I perioden mellan behandlingsavslut (End Of Treatment - EOT) och studiens slut (End Of Study - EOS) kunde patienterna oblandat få macitentan 10 mg eller annan alternativ PAH-behandling. Total behandlingsduration för den dubbelblinda behandlingen var 115 veckor i median (upp till som mest 188 veckor för macitentan).

Medelåldern för samtliga patienter var 46 år (intervall 12-85 år; inklusive 20 patienter under 18 år, 706 patienter mellan 18-74 år och 16 patienter i åldern 75 år och äldre). Majoriteten av deltagarna var kaukasier (55 %) och kvinnor (77 %). Cirka 52 % av patienterna var i WHO-funktionsklass II, 46 % i funktionsklass III och 2 % i funktionsklass IV.

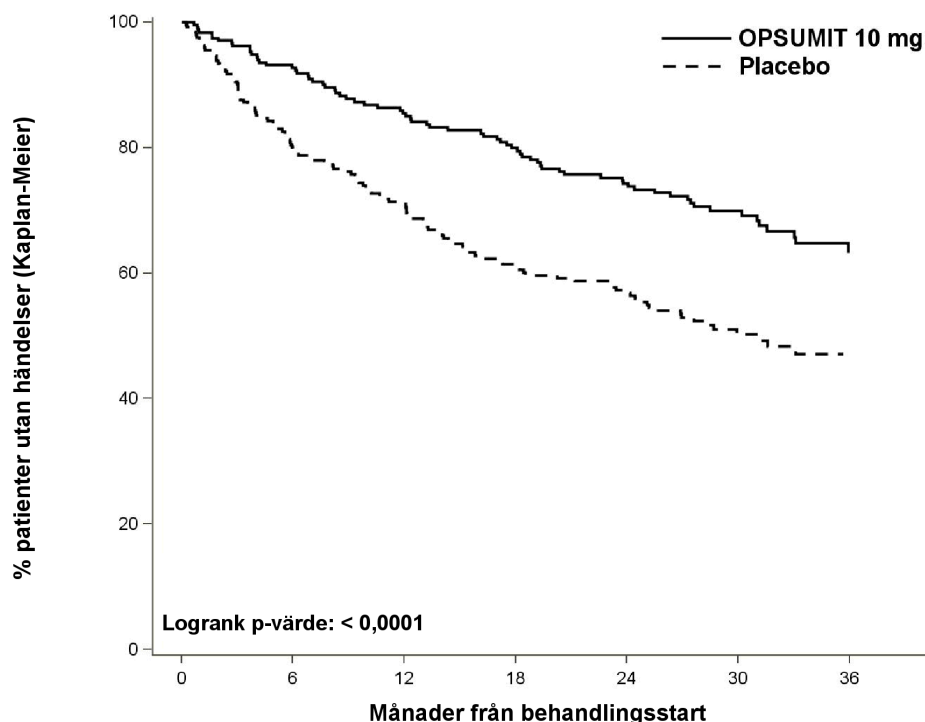
Idiopatisk eller ärftlig PAH var den vanligaste etiologin i studiepopulationen (57 %), följt av PAH orsakad av bindvävssjukdomar (31 %), PAH associerad med korrigerade enkla kongenitala hjärtfel (8 %) och PAH med annan etiologi (läkemedel och toxiner [3 %] och HIV [1 %]).

Resultat

Behandling med macitentan 10 mg resulterade i en 45 % riskreduktion (riskkvot [HR] 0,55; 97,5 % CI: 0,39 till 0,76; logrank $p < 0,0001$) för den kombinerade endpointen morbiditet-mortalitet fram till EOT i jämförelse med placebo (figur 1 och tabell 1). Behandlingseffekten inträdde tidigt och var kvarstående.

Effekten av macitentan 10 mg avseende den primära endpointen var konsekvent i undergrupperna; ålder, kön, etniskt ursprung, geografiskt område, etiologi, monoterapi, i kombinationsbehandling med annan PAH-behandling och WHO-funktionsklass (I/II och III/IV).

Figur 1 Kaplan-Meier-skattning av första morbiditets-mortalitetshändelsen i SERAPHIN



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

Tabell 1: Sammanfattning av utfallshändelser

Endpoints & statistik	Patienter med händelser		Behandlingsjämförelse: macitentan 10 mg jämfört med placebo			
	Placebo (N = 250)	Macitentan 10 mg (N = 242)	Absolut riskreduktion	Relativ riskreduktion (97,5 % CI)	HR ^a (97,5 % CI)	Logrank p-värde
Morbiditet/mortalitetshändelser ^b	53 %	37 %	16 %	45 % (24 %; 61 %)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Dödsfall ^c (%)	19 (7,6 %)	14 (5,8 %)	2 %	36 % (-42 %; 71 %)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Försämrad PAH (%)	93 (37,2 %)	59 (24,4 %)	13 %	49 % (27 %; 65 %)	0,51	< 0,0001

Initiering av prostanoid i.v./s.c. n (%)	6 (2,4 %)	1 (0,4 %)	2 %		(0,35; 0,73)	
---	-----------	-----------	-----	--	--------------	--

^a = baserat på Cox modell för proportionell risk

^b = % av patienterna med en händelse vid 36 månader = $100 \times (1 - \text{KM-skattning})$

^c = dödsfall av alla orsaker upp till EOT oavsett tidigare försämring

Antalet dödsfall av alla orsaker fram till EOS var 35 för macitentan 10 mg och 44 för placebo (HR 0,77; 97,5 % CI: 0,46 till 1,28).

Risken för PAH-relaterad död eller sjukhusinläggning på grund av PAH fram till EOT minskade med 50 % hos patienterna (HR 0,50; 97,5% CI: 0,34 till 0,75; logrank $p < 0,0001$) som fick macitentan 10 mg (50 händelser) jämfört med placebo (84 händelser). Vid 36 månader hade 44,6 % av patienterna som fått placebo och 29,4 % av patienterna som fått macitentan 10 mg (Absolut Riskreduktion = 15,2 %) varit inlagda på sjukhus till följd av PAH eller avlidit till följd av PAH-relaterade orsaker.

Symtomatiska endpoints

Arbetskapacitet utvärderades som en sekundär endpoint. Behandling med macitentan 10 mg resulterade vid månad 6 i en placebokorrigerad genomsnittlig ökning av 6MWD med 22 meter (97,5 % CI: 3 till 41; $p = 0,0078$). Bedömning av 6MWD per funktionsklass resulterade i en placebokorrigerad genomsnittlig ökning från baseline till månad 6 hos patienter i funktionsklass III/IV på 37 meter (97,5 % CI: 5 till 69) och i funktionsklass I/II på 12 meter (97,5 % CI: -8 till 33). Ökningen av 6MWD vid användning av macitentan kvarstod under hela studien.

Behandling med macitentan 10 mg resulterade vid månad 6 i 74 % större chans till förbättrad WHO funktionsklass jämfört med placebo (riskkvot 1,74; 97,5 % CI: 1,10 till 2,74; $p = 0,0063$).

Macitentan 10 mg förbättrade livskvaliteten enligt frågeformuläret SF-36.

Hemodynamiska endpoints

Hemodynamiska parametrar bedömdes i en subgrupp av patienter (placebo [N = 67], macitentan 10 mg [N = 57]) efter 6 månaders behandling. Patienterna som behandlades med macitentan 10 mg fick en genomsnittlig minskning av pulmonell vaskulär resistans med 36,5 % (97,5 % CI: 21,7 till 49,2 %) och en ökning av hjärtindex (CI) med 0,58 l/min/m² (97,5 % CI: 0,28 till 0,93 l/min/m²) jämfört med placebo.

Långtidsdata vid PAH

Vid långtidsuppföljning av 242 patienter som behandlades med macitentan 10 mg i den dubbelblinda (DB) fasen av SERAPHIN-studien, varav 182 patienter fortsatte med macitentan i den öppna (OL) förlängningsstudien (SERAPHIN OL) (DB/OL-kohort), var Kaplan-Meier-skattningen av överlevnad efter 1, 2, 5, 7 och 9 år 95 %, 89 %, 73 %, 63 % respektive 53 %. Medianuppföljningstiden var 5,9 år.

Pediatrisk population

Effekten hos den pediatrika populationen baseras huvudsakligen på en extrapolering baserad på exponeringsmatchning till det effektiva dosintervallet för vuxna givet likheten mellan sjukdomen hos barn och vuxna, samt på stödjande effekt- och säkerhetsdata från fas 3-studien TOMORROW som beskrivs nedan.

En öppen, randomiserad, multicenter-, fas 3-studie med en öppen enarmad förlängningsperiod (TOMORROW) genomfördes för att bedöma farmakokinetik, effekt och säkerhet för macitentan hos pediatrika patienter med symtomatisk PAH.

Primär endpoint var karaktärisering av farmakokinetik (se avsnitt 5.2).

Den viktigaste sekundära kombinerade endpointen var tiden till den första av kommittén för kliniska händelser (CEC) bekräftade sjukdomsprogressionen som inträffade mellan randomiseringen och besöket i slutet av kärnperioden (EOCP), definierad som dödsfall (alla orsaker), eller förmaksseptostomi eller Potts anastomos, eller registrering på lungtransplantationslistan, eller sjukhusinläggning på grund av försämrad PAH eller klinisk försämring av PAH. Klinisk försämring av PAH definierades som: behov av eller initiering av ny PAH-specifik behandling eller IV-diuretika eller kontinuerlig syrgasanvändning OCH minst 1 av följande: försämring av WHO-funktionsklass, eller ny förekomst eller försämring av synkope, eller ny förekomst eller försämring av minst 2 PAH-symtom eller ny förekomst eller försämring av tecken på höger hjärtsvikt som inte svarar på orala diuretika.

Andra sekundära endpoints inkluderade tid till första CEC-bekräftade sjukhusinläggning för PAH, tid till CEC-bekräftad död på grund av PAH både mellan randomisering och EOCP, tid till dödsfall av alla orsaker mellan randomisering och EOCP, förändring av WHO-funktionsklass och data för N-terminal prohormon av hjärtans natriuretiska peptid (NT-proBNP) data.

Pediatrik population (från 2 år till under 18 år)

Totalt 148 patienter i åldern ≥ 2 år till < 18 år randomiserades 1:1 till att få antingen macitentan eller standardbehandling (SoC). SoC inkluderade icke-specifik PAH-behandling och/eller upp till 2 PAH-specifika läkemedel (inklusive en annan ERA) och exkluderade macitentan och IV/SC-prostanoider. Medelåldern var 9,8 år (intervall 2,1 år-17,9 år), med 35 (23,6 %) i åldern ≥ 2 till < 6 år, 61 (41,2 %) i åldern ≥ 6 till < 12 år och 52 (35,1 %) i åldern ≥ 12 till < 18 år. Majoriteten av patienterna var vita (51,4 %) och kvinnor (59,5 %). Patienterna var antingen i WHO-funktionsklass I (25,0 %), funktionsklass II (56,1 %) eller funktionsklass III (18,9 %).

Idiopatisk PAH var den vanligaste etiologin i studiepopulationen (48,0 %), följt av PAH associerad med postoperativ medfödd hjärtsjukdom (28,4 %), PAH med samtidig medfödd hjärtsjukdom (17,6 %), ärftlig PAH (4,1 %) och PAH associerad med bindvävssjukdom (2,0 %). Samtidig medfödd hjärtsjukdom inkluderade endast typiskt små samtidigt förekommande defekter såsom pre-trikuspid, post-trikuspid shunt, förmaksseptumdefekt, ventrikelseptumdefekt, öppen ductus arteriosus, vilka inte ansågs orsaka graden av PAH.

Den genomsnittliga behandlingstiden i den randomiserade studien var 183,4 veckor i macitentan-armen och 130,6 veckor i SoC-armen.

Färre händelser för den viktiga sekundära endpointen CEC-bekräftad sjukdomsprogression observerades i macitentan-armen (21 händelser/73 patienter, 29 %) jämfört med SoC-armen (24 händelser/75 patienter, 32 %), en absolut riskminskning på 3 %. Riskkvoten var 0,828 (95 % CI 0,460; 1,492; 2-sidigt stratifierat p-värde = 0,567). Den numeriska trenden mot nytta drevs huvudsakligen av den kliniska försämringen av PAH.

Andra sekundära effektanalyser

Samma antal händelser för första bekräftade sjukhusinläggning för PAH observerades i båda grupperna (macitentan 11 jämfört med SoC 11; justerad HR = 0,912, 95 % CI = [0,393; 2,118]). När det gäller tiden till CEC-bekräftade dödsfall på grund av PAH och dödsfall av alla orsaker observerades totalt 7 dödsfall (varav 6 berodde på PAH enligt CEC) i macitentan-armen jämfört med 6 dödsfall (varav 4 berodde på PAH enligt CEC) i SoC-armen.

En numeriskt högre andel patienter med WHO-funktionsklass I eller II rapporterades vid vecka 12 i macitentan-armen jämfört med SoC-armen (88,7 % i macitentan-armen jämfört med 81,7 % i SoC-armen) och vid vecka 24 (90,0 % i macitentan-armen jämfört med 82,5 % i SoC-armen).

Behandling med macitentan tenderade att minska procentandelen av NT-proBNP (pmol/l) vid baseline vid vecka 12 jämfört med SoC-armen (geometriskt medelvärde: 0,72; 95 % CI: 0,49 till 1,05) men resultaten var inte statistiskt signifikanta (2-sidigt p-värde på 0,086). Den icke-signifikanta trenden var mindre uttalad vid vecka 24 (geometriskt medelvärde: 0,97; 95 % CI: 0,66 till 1,43; 2-sidigt p-värde på 0,884).

Effektresultaten hos patienter i åldern ≥ 2 år till under 18 år liknande dem hos vuxna patienter.

Pediatrisk population (≥ 1 månad till under 2 år)

Ytterligare 11 patienter i åldern ≥ 1 månad till under 2 år rekryterades för att få macitentan utan randomisering, 9 patienter från den öppna armen av TOMORROW-studien och 2 japanska patienter från PAH3001-studien. PAH3001 var en öppen, multicenter-, enarmad fas 3-studie med japanska pediatrika deltagare (mellan ≥ 3 månader och < 15 år) med PAH, som genomfördes för att bedöma farmakokinetiken och effekten av macitentan.

Vid baseline stod 6 patienter från TOMORROW-studien på PDE5i-behandling. Vid rekryteringen varierade patienternas ålder mellan 1,2 år och 1,9 år. Patienterna var antingen i WHO-funktionsklass II (4) eller funktionsklass I (5). PAH associerad med medfödd hjärtsjukdom var den vanligaste etiologin (5 patienter), följt av idiopatisk PAH (4 patienter). Den initialt administrerade dagliga dosen var 2,5 mg macitentan tills patienterna uppnådde 2 års ålder. Efter en medianuppföljning på 37,3 veckor hade ingen av patienterna upplevt en CEC-bekräftad sjukdomsprogression, en CEC-bekräftad sjukhusinläggning för PAH, ett CEC-bekräftat dödsfall på grund av PAH eller något dödsfall av alla orsaker. NT-proBNP minskade med 42,9 % (n = 6) vid vecka 12, 53,2 % (n = 5) vid vecka 24 och 26,1 % (n = 6) vid vecka 36.

Vid baseline stod 1 japansk patient från PAH3001-studien på PDE5i-behandling. Båda de japanska patienterna var pojkar och deras ålder vid rekryteringen var 21 månader respektive 22 månader. Båda patienterna var i Panama-funktionsklass I och II och den ledande etiologin var postoperativ PAH. Vid vecka 24 observerades en minskning av baselin nivåerna av NT-proBNP med -3,894 pmol/l och -16,402 pmol/l.

Exponeringsmatchning med vuxna patienter har inte fastställts för denna åldersgrupp (se avsnitt 4.2 och 5.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska data för macitentan och dess aktiva metabolit har främst dokumenterats hos friska vuxna försökspersoner. Exponeringen för macitentan hos patienter med PAH var cirka 1,2 gånger högre än hos friska försökspersoner. Exponeringen för den aktiva metaboliten, som är cirka 5 gånger mindre potent än macitentan, var hos patienter cirka 1,3 gånger högre än hos friska försökspersoner. Farmakokinetiska data för macitentan hos patienter med PAH påverkades inte av sjukdomens allvarlighetsgrad.

Efter upprepad administrering är farmakokinetiken för macitentan dosproportionell upp till och med 30 mg.

Absorption

Maximala plasmakoncentrationer av macitentan uppnås cirka 8-9 timmar efter administreringen för filmdragerade tabletter och dispergerbara tabletter. Därefter minskar plasmakoncentrationen av macitentan och dess aktiva metabolit långsamt, med en skenbar halveringstid på omkring 16 timmar respektive 48 timmar.

Hos friska försökspersoner är exponeringen för macitentan och dess aktiva metabolit oförändrad i närvaro av föda. Macitentan kan därför tas med eller utan föda.

Distribution

Macitentan och dess aktiva metabolit aprocitentan binds i hög grad till plasmaproteiner (> 99 %), främst till albumin och i mindre utsträckning till alfa-1-glykoproteinsyra. Macitentan och dess aktiva metabolit aprocitentan distribueras väl i vävnaderna vilket visas av den skenbara distributionsvolymen (V_{ss}/F) på cirka 50 l för macitentan och 40 l för aprocitentan.

Metabolism

Macitentan har fyra primära metaboliseringsvägar. Oxidativ depropylering av sulfamiden resulterar i en farmakologiskt aktiv metabolit, aprocitentan. Denna reaktion är avhängig cytokrom P450-systemet, främst CYP3A4 (cirka 99 %) med ett mindre bidrag från CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19. Den aktiva metaboliten cirkulerar i human plasma och kan bidra till den farmakologiska effekten. Övriga metaboliseringsvägar resulterar i produkter utan farmakologisk aktivitet. För dessa vägar spelar CYP2C9 en dominerande roll med mindre bidrag från CYP2C8, CYP2C19 och CYP3A4.

Eliminering

Macitentan utsöndras först efter omfattande metabolism. Utsöndring sker främst via urinen som står för cirka 50 % av dosen.

Jämförelse mellan filmdragerade och dispergerbara tablettformuleringar

Bioekvivalens för macitentan 10 mg fastställdes mellan den filmdragerade tabletten och 4 x 2,5 mg dispergerbara tabletter i en studie med 28 friska försökspersoner.

Särskilda populationer

Det finns ingen kliniskt relevant effekt av ålder, kön eller etniskt ursprung på farmakokinetiken för macitentan och dess aktiva metabolit.

Nedsatt njurfunktion

Exponeringen för macitentan och dess aktiva metabolit ökade med 1,3 respektive 1,6 gånger hos vuxna patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning. Denna ökning anses inte vara kliniskt relevant (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Exponeringen för macitentan minskade med 21 % hos vuxna patienter med lätt nedsatt leverfunktion, med 34 % hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och med 6 % hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion. För den aktiva metaboliten var motsvarande siffror 20 %, 25 % och 25 %. Denna minskning anses inte vara kliniskt relevant (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Pediatrik population (≥ 1 månad till under 18 år)

Farmakokinetiken för macitentan och dess aktiva metabolit aprocitentan karaktäriserades hos 47 pediatrika patienter som var ≥ 2 år och hos 11 patienter som var ≥ 1 månad till under 2 år gamla. Viktbaserade dosregimer av macitentan resulterade i observerade/simulerade exponeringar hos pediatrika patienter i åldern 2 år till under 18 år som var jämförbara med de exponeringar som observerades hos vuxna PAH-patienter och friska försökspersoner som fick 10 mg en gång dagligen. Exponeringar av macitentan som var jämförbara med den hos vuxna PAH-patienter som fick 10 mg en gång dagligen uppnåddes inte för åldersgruppen ≥ 1 månad till under 2 år (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos hund sänkte macitentan blodtrycket vid exponeringar motsvarande den terapeutiska exponeringen hos människa. Förtjockad intima i kransartärerna observerades efter 4 till 39 veckors behandling vid en exponering som var 17 gånger högre än exponeringen hos människa. På grund av artspecifik känslighet och på grund av säkerhetsmarginalen anses detta fynd inte vara relevant för människa.

Ökad levervikt och hepatocellulär hypertrofi observerades hos mus, råtta och hund efter behandling med macitentan. Dessa förändringar var till stor del reversibla och ansågs bero på leverns icke skadliga anpassning till den ökade metabolismen.

I en karcinogenicitetsstudie på mus orsakade macitentan minimal till lätt slemhinnehyperplasi och inflammationsinfiltrat i submukosan i näshålan vid samtliga doser. Inga fynd i näshålan observerades vid den 3 månader långa toxicitetsstudien på mus och inte heller i studier av råtta och hund.

Macitentan var inte gentoxiskt i standardanalyser *in vitro* och *in vivo*. Macitentan var inte fototoxiskt *in vivo* efter en enkeldos vid exponeringar på upp till 24 gånger exponeringen hos människa. Karcinogenicitetsstudier som pågick i 2 år visade inte någon karcinogen potential vid exponeringar hos råtta och mus som var 18 respektive 116 gånger exponeringen hos människa.

Tubulär dilatation i testis observerades vid långtidsstudier av toxicitet hos hanråtta och hanhund med säkerhetsmarginaler på 11,6 respektive 5,8. Tubulär dilatation var helt reversibel. Efter 2 års behandling sågs tubulär atrofi i testis vid en exponering som var 4 gånger högre hos råtta än hos människa. Hypospermatogenes observerades vid en livslång karcinogenicitetsstudie hos råttor och toxicitetsstudier med upprepade doser hos hundar vid exponeringar med säkerhetsmarginaler på 9,7 hos råttor och 23 hos hundar. Säkerhetsmarginalerna för fertilitet hos råtta var 18 för hanar och 44 för honor. Inga fynd i testiklar noterades hos mus efter behandling i upp till 2 år.

Macitentan var teratogent hos kanin och råtta i samtliga undersökta doser. Hos båda arterna fann man kardiovaskulära missbildningar och missbildningar i underkäken (fusion av underkäksbågen).

Administrering av macitentan till honråttor från sen dräktighet och under laktationsperioden med exponeringar hos moderdjuret motsvarande 5 gånger exponeringen hos människa, orsakade minskad överlevnad för ungarna och försämrade reproduktionsförmåga hos avkomman, som exponerades för macitentan under senare delen i fosterlivet och via mjölken under digivningsperioden.

Behandling av unga råttor från dag 4 till dag 114 efter födelsen resulterade i långsammare ökning av kroppsvikten som i sin tur fick sekundära effekter på utvecklingen (lätt försenad testikelnervvandring, reversibel förkortning av långa rörben, förlängd östrogencykel). En lätt ökning av förluster före och efter implantation, minskat genomsnittligt antal ungar, samt minskad testikel- och bitestikelvikt, sågs vid exponeringar som var 7 gånger högre än exponeringen hos människa. Tubulär atrofi i testis och minimala effekter på reproduktionsvariabler och spermiemorfologi noterades vid exponeringar som var 3,8 gånger högre än den hos människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa (E460i)

Natriumstärkelseglykolat typ A

Povidon

Magnesiumstearat (E470b)

Polysorbat 80 (E433)

Filmdragering

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioxid (E171)

Talk (E553b)

Sojalecitin (E322)

Xantangummi (E415)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vita ogenomskinliga blisterkartor av PVC/PE/PVdC/aluminium i kartonger innehållande 15 eller 30 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 december 2013

Datum för den senaste förnyelsen: 23 augusti 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Opsumit 2,5 mg dispergerbara tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje dispergerbar tablett innehåller 2,5 mg macitentan.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje dispergerbar tablett innehåller cirka 25 mg isomalt.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Dispergerbar tablett.

Rund (9 mm) vit till nästan vit dispergerbar tablett, präglad med "2.5" på ena sidan och "Mn" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Opsumit, som monoterapi eller i kombination, är indicerat för långtidsbehandling av pulmonell arteriell hypertension (PAH) hos pediatrika patienter från 2 år till under 18 år med WHO-funktionsklass II till III (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling ska endast inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av att behandla PAH.

Dosering

Pediatrik population (≥ 2 år till under 18 år)

Rekommenderad daglig dos baseras på kroppsvikt (tabell 1). Opsumit ska tas varje dag vid ungefär samma tidpunkt.

Tabell 1: Dosregim baserad på kroppsvikt

Kroppsvikt (kg)	Daglig dos	Rekommenderat antal tabletter som ska dispergeras
≥ 10 och < 20	5 mg	2 × 2,5 mg
≥ 20 och < 40	7,5 mg	3 × 2,5 mg
≥ 40	10 mg	4 × 2,5 mg*

*Opsumit finns också tillgängligt som en 10 mg filmdragerad tablett. Opsumit administrerat i form av en 10 mg filmdragerad tablett är bioekvivalent med fyra 2,5 mg dispergerbara tabletter. Därför kan en filmdragerad tablett användas som direkt ersättning för pediatrika patienter som väger minst 40 kg och är 2 år eller äldre (se avsnitt 5.2). Se produktresumén för Opsumit filmdragerade tabletter.

Om patienten missar en dos ska denna administreras så snart som möjligt och sedan ta nästa dos vid den vanliga schemalagda tiden. Patienter ska inte ta två doser samtidigt om en dos har missats.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för patienter över 65 år (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Baserat på farmakokinetiska (PK) data krävs ingen dosjustering för patienter med lätt, måttlig eller allvarlig leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.4 och 5.2). Det finns dock ingen klinisk erfarenhet av användning av macitentan till PAH-patienter med måttlig till allvarlig leverfunktionsnedsättning. Behandling med Opsumit ska inte påbörjas hos patienter med allvarlig leverfunktionsnedsättning eller kliniskt signifikant förhöjda leveraminotransferaser (högre än 3 gånger den övre normalgränsen ($> 3 \times \text{ULN}$), se avsnitt 4.3 och 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Baserat på PK-data krävs ingen dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion. Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning av macitentan till PAH-patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning. Opsumit rekommenderas inte till patienter som genomgår dialys (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Dosering och effekt av macitentan hos barn under 2 års ålder har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Opsumit ska tas oralt en gång dagligen med eller utan mat.

Opsumit dispergerbara tabletter måste dispergeras i rumstempererade vätskor och får endast tas som en oral suspension. Den orala suspensionen ska beredas och administreras med hjälp av antingen en sked eller ett litet glas. Försiktighet ska iaktas för att säkerställa att hela dosen av läkemedlet har tagits. Om läkemedlet inte administreras omedelbart ska det kasseras och en ny dos av läkemedlet ska beredas. Händerna måste tvättas och torkas noggrant före och efter beredning av läkemedlet (se avsnitt 6.6).

Administrering med sked

Den föreskrivna dagliga dosen av dispergerbara tabletter ska tillsättas till rumstempererat dricksvatten i en sked så att en vit, grumlig vätska bildas. Vätskan kan omröras försiktigt i 1 till 3 minuter med hjälp av en knivspets för att påskynda upplösningen. Ge antingen läkemedlet till patienten direkt eller blanda det ytterligare med en liten portion äppelmos eller yoghurt för att underlätta administreringen. Lite mer vatten eller äppelmos eller yoghurt ska läggas i skeden och administreras till patienten för att säkerställa att hela dosen av läkemedlet har tagits.

Som alternativ till att dricka vatten kan den orala suspensionen beredas i apelsinjuice, äppeljuice eller minimjölk.

Administrering i glas

Den föreskrivna dagliga dosen av dispergerbara tabletter ska läggas i ett litet glas som innehåller en liten volym (högst 100 ml) rumstempererat dricksvatten så att en vit grumlig vätska bildas. Vätskan kan omröras försiktigt med en sked i 1 till 2 minuter. Administrera läkemedlet till patienten direkt. Tillsätt lite mer vatten i glaset och rör om med samma sked för att återsuspendera eventuellt kvarvarande läkemedel. Hela innehållet i glaset ska administreras till patienten för att säkerställa att allt läkemedel har tagits.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Gravitet (se avsnitt 4.6).

- Fertila kvinnor som inte använder tillförlitliga preventivmedel (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Amning (se avsnitt 4.6).
- Patienter med allvarlig leverfunktionsnedsättning (med eller utan cirros) (se avsnitt 4.2).
- Baselinevärden av leveraminotransferas (aspartataminotransferas (ASAT) och/eller alaninaminotransferas (ALAT) $> 3 \times \text{ULN}$) (se avsnitt 4.2 och 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Nytta-riskförhållande för macitentan har inte fastställts hos patienter med WHO-funktionsklass I av pulmonell arteriell hypertension.

Leverfunktion

Förhöjda leveraminotransferaser (ASAT, ALAT) har associerats med PAH och med endotelinreceptorantagonister (ERA). Behandling med Opsumit ska inte inledas hos patienter med allvarlig leverfunktionsnedsättning eller förhöjda aminotransferaser ($> 3 \times \text{ULN}$) (se avsnitt 4.2 och 4.3) och rekommenderas inte till patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning. Analys av leverenzymerna ska göras innan behandling med Opsumit inleds.

Patienter bör observeras avseende tecken på leverskada och månatlig kontroll av ALAT och ASAT rekommenderas. Vid ihållande, oförklarliga, kliniskt relevanta förhöjda aminotransferasvärden, eller om höjningarna åtföljs av förhöjt bilirubinvärde $> 2 \times \text{ULN}$, eller vid kliniska symtom på leverskada (t.ex. ikterus), ska behandlingen med Opsumit avbrytas.

Återinsättning av Opsumit kan övervägas när leverenzymerna återgått till normalvärdena hos patienter som inte har haft kliniska symtom på leverskada. Konsultation med hepatolog rekommenderas.

Hemoglobinkoncentration

Sänkt hemoglobinkoncentration har associerats med endotelinreceptorantagonister (ERA), däribland macitentan (se avsnitt 4.8). I placebokontrollerade studier var macitentanrelaterade sänkningar av hemoglobinkoncentrationen inte progressiva, stabiliserades efter de första 4-12 behandlingsveckorna och förblev stabila vid långtidsbehandling. Fall av anemi som krävt blodtransfusion har rapporterats med macitentan och andra ERA. Opsumit rekommenderas inte till patienter med svår anemi. Mätning av hemoglobinkoncentrationen rekommenderas innan behandling inleds och upprepade provtagningar under behandlingen, när så är kliniskt indicerat.

Pulmonell veno-ocklusiv sjukdom

Vid användning av vasodilaterande läkemedel (främst prostacykliner) till patienter med pulmonell veno-ocklusiv sjukdom har fall av lungödem rapporterats. Om tecken på lungödem uppstår när macitentan ges till patienter med PAH ska därför möjligheten av pulmonell veno-ocklusiv sjukdom övervägas.

Användning hos fertila kvinnor

Hos fertila kvinnor ska behandling med Opsumit endast påbörjas då negativt graviditetstest erhållits, när rekommendationer om lämpliga preventivmedel har lämnats och ett tillförlitligt preventivmedel används (se avsnitt 4.3 och 4.6). Kvinnor ska inte bli gravida den första månaden efter utsättning av Opsumit. Månatliga graviditetstester rekommenderas under behandlingen med Opsumit för att möjliggöra tidig upptäckt av graviditet.

Samtidig användning med starka CYP3A4-inducerare

I närvaro av starka CYP3A4-inducerare kan effekten av macitentan reduceras. Macitentan i kombination med starka CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, johannesört, karbamazepin och fenytoin) ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning med starka CYP3A4-hämmare

Försiktighet ska iakttas när macitentan administreras samtidigt med starka CYP3A4-hämmare (t.ex. itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon, ritonavir och sakvinavir) (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning med måttliga kombinerade eller kombination av CYP3A4- och CYP2C9-hämmare

Försiktighet ska iakttas när macitentan administreras samtidigt med måttliga kombinerade hämmare av CYP3A4 och CYP2C9 (t.ex. flukonazol och amiodaron) (se avsnitt 4.5).

Försiktighet ska också iakttas när macitentan administreras samtidigt med både en måttlig CYP3A4-hämmare (t.ex. ciprofloxacin, ciklosporin, diltiazem, erytromycin, verapamil) och en måttlig CYP2C9-hämmare (t.ex. mikonazol, piperin) (se avsnitt 4.5).

Nedsatt njurfunktion

Patienter med njurfunktionsnedsättning kan löpa högre risk att drabbas av hypotoni och anemi under behandling med macitentan. Monitorering av blodtryck och hemoglobinvärde ska därför övervägas. Klinisk erfarenhet vid användning av macitentan hos PAH-patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning saknas. Försiktighet rekommenderas till denna population. Det finns ingen erfarenhet vid användning av macitentan till patienter som genomgår dialys och Opsumit rekommenderas därför inte till denna population (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Hjälpämnen med känd effekt

Opsumit dispergerbara tabletter innehåller isomalt. Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd med fruktosintolerans ska inte använda detta läkemedel.

Andra hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro-studier

Cytokrom P450 CYP3A4 är det huvudsakliga enzym som är involverat i metabolismen av macitentan och i bildningen av dess aktiva metabolit aprocitentan, med mindre bidrag från enzymerna CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19 (se avsnitt 5.2). Macitentan och dess aktiva metabolit har inte några kliniskt relevanta hämmande eller inducerande effekter på cytokrom P450-enzymen.

Varken macitentan eller dess aktiva metabolit hämmar transportörer vid hepatiskt eller renalt upptag vid kliniskt relevanta koncentrationer, vilket även inkluderar organiska anjontransporterande polypeptider (OATP1B1 och OATP1B3). Macitentan och dess aktiva metabolit är inte relevanta substrat för OATP1B1 eller OATP1B3 utan kommer in i levern genom passiv diffusion.

Macitentan och dess aktiva metabolit hämmar inte hepatiska eller renala effluxpumpar vid kliniskt relevanta koncentrationer, däribland multiläkemedelsresistent protein (P-gp, MDR-1) och multiläkemedels- och toxinutdrivande transportörer (MATE1 och MATE2-K). Macitentan är inte substrat för P-gp/MDR-1.

Macitentan eller dess aktiva metabolit interagerar inte, vid kliniskt relevanta koncentrationer, med proteiner som deltar i transport av gallsalter dvs. BSEP (Bile Salt Export Pump) och den natriumberoende taurokolat-co-transporterande polypeptiden (NTCP).

In vivo-studier

Starka CYP3A4-inducerare

Samtidig behandling med rifampicin 600 mg dagligen, en potent inducerare av CYP3A4, minskade exponeringen vid steady-state för macitentan med 79 %, men påverkade inte exponeringen för den aktiva metaboliten. Den reducerade effekten av macitentan i närvaro av en potent CYP3A4-inducerare som t.ex. rifampicin ska beaktas. Macitentan i kombination med starka CYP3A4-inducerare ska undvikas (se avsnitt 4.4).

Ketokonazol

I närvaro av ketokonazol 400 mg en gång dagligen, en stark CYP3A4-hämmare, ökade exponeringen för macitentan till ungefär det dubbla. I närvaro av ketokonazol 200 mg 2 gånger dagligen var den förutspådda ökningen 3-faldig i en fysiologiskt baserad farmakokinetisk modell (PBPK). Osäkerheten med denna modell bör beaktas. Exponeringen för macitentas aktiva metabolit minskade med 26 %. Försiktighet ska iakttas när macitentan administreras samtidigt med starka CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.4).

Flukonazol

I närvaro av flukonazol 400 mg dagligen, en måttlig kombinerad hämmare av CYP3A4 och CYP2C9, kan exponeringen för macitentan öka ungefär 3,8 gånger baserat på PBPK-modellen. Dock sågs ingen kliniskt relevant förändring i exponeringen för den aktiva metaboliten av macitentan. Osäkerheten med denna modell bör beaktas. Försiktighet ska iakttas när macitentan administreras samtidigt med måttliga kombinerade hämmare av CYP3A4 och CYP2C9 (t.ex. flukonazol och amiodaron) (se avsnitt 4.4).

Försiktighet ska också iakttas när macitentan administreras samtidigt med både en måttlig CYP3A4-hämmare (t.ex. ciprofloxacin, ciklosporin, diltiazem, erytromycin, verapamil) och en måttlig CYP2C9-hämmare (t.ex. mikonazol, piperin) (se avsnitt 4.4).

Warfarin

Macitentan i upprepade doser om 10 mg en gång dagligen hade ingen effekt på exponeringen för S-warfarin (CYP2C9-substrat) eller R-warfarin (CYP3A4-substrat) efter en enkeldos om 25 mg warfarin. Den farmakodynamiska effekten av warfarin på International Normalised Ratio (INR) påverkades inte av macitentan. Farmakokinetiken för macitentan och dess aktiva metabolit påverkades inte av warfarin.

Sildenafil

Vid steady-state ökade exponeringen för sildenafil 20 mg tre gånger dagligen med 15 % vid samtidig administrering av macitentan 10 mg en gång dagligen. Sildenafil, ett CYP3A4-substrat, påverkade inte macitentas farmakokinetik, men man såg en 15 % lägre exponering för den aktiva metaboliten av macitentan. Dessa förändringar anses inte vara kliniskt relevanta. I en placebokontrollerad studie av patienter med PAH kunde man visa effekt och säkerhet av macitentan i kombination med sildenafil.

Ciklosporin A

Samtidig administrering av ciklosporin A 100 mg två gånger dagligen, en kombinerad CYP3A4- och OATP-hämmare, förändrade inte exponeringen vid steady-state för macitentan eller dess aktiva metabolit i någon kliniskt relevant utsträckning.

Hormonella preventivmedel

Macitentan 10 mg en gång dagligen påverkade inte farmakokinetiken för ett oralt preventivmedel (noretisteron 1 mg och etinylestradiol 35 µg).

Bröstcancerresistent protein (BCRP)-substratläkemedel

Macitentan 10 mg en gång dagligen påverkade inte farmakokinetiken för ett BCRP-substratläkemedel (riociguat 1 mg; rosuvastatin 10 mg).

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Användning hos fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Hos fertila kvinnor ska behandling med Opsumit endast påbörjas då negativt graviditetstest erhållits, när rekommendationer om lämpliga preventivmedel har lämnats och ett tillförlitligt preventivmedel används (se avsnitt 4.3 och 4.4). Kvinnor ska inte bli gravida den första månaden efter utsättning av Opsumit. Månatliga graviditetstester rekommenderas under behandlingen med Opsumit för att möjliggöra tidig upptäckt av graviditet.

Graviditet

Det finns inga data från användning av macitentan hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är fortfarande okänd. Opsumit är kontraindicerat under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder tillförlitliga preventivmedel (se avsnitt 4.3).

Amning

Det är okänt om macitentan utsöndras i bröstmjölk. Hos råttor utsöndras macitentan och dess metaboliter i mjölk under laktation (se avsnitt 5.3). En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Opsumit är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Manlig fertilitet

Utvecklingen av testikulär tubulär atrofi hos handjur observerades efter användning av macitentan (se avsnitt 5.3). Reducerat spermieantal har observerats hos patienter som tar ERA. Macitentan kan, liksom andra ERA, ha en negativ effekt på spermatogenesisen hos män.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Macitentan har mindre effekt på förmågan att cykla, framföra fordon och använda maskiner. Inga studier av effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Biverkningar kan dock förekomma (t.ex. huvudvärk, hypotoni) som kan påverka förmågan att cykla, framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna i SERAPHIN-studien var nasofaryngit (14 %), huvudvärk (13,6 %) och anemi (13,2 %, se avsnitt 4.4).

Tabell med lista över biverkningar

Säkerheten hos macitentan har undersökts i en placebokontrollerad långtidsstudie omfattande 742 vuxna och ungdomspatienter med symtomatisk PAH (SERAPHIN-studien). Behandlingen pågick i genomsnitt i 103,9 veckor i gruppen som fick macitentan 10 mg och 85,3 veckor i placebogruppen. Biverkningar från denna kliniska studie som sätts i samband med macitentan redovisas i tabellen nedan. Biverkningar efter marknadsintroduktion är också inkluderade.

Frekvensen delas in i: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Nasofaryngit
	Mycket vanliga	Bronkit
	Vanliga	Faryngit
	Vanliga	Influensa
	Vanliga	Urinvägsinfektion
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Anemi, sänkt hemoglobinvärde ⁵
	Vanliga	Leukopeni ⁶
	Vanliga	Trombocytopeni ⁷
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktioner (t.ex. angioödem, klåda, hudutslag) ¹
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
Blodkärll	Vanliga	Hypotoni ² , blodvällning
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Nästäppa ¹
Lever och gallvägar	Vanliga	Förhöjda aminotransferaser ⁴
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Ökad uterin blödning ⁸
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Ödem, vätskeretention ³

¹ Uppgifter kommer från sammanslagna placebo-kontrollerade studier.

⁸ Inkluderar fall av kraftig menstruationsblödning, onormal uterin blödning, intermenstruell blödning, uterin/vaginal blödning, polymenorré och oregelbunden menstruation. Frekvens baserad på exponering hos kvinnor.

Beskrivning av ett urval biverkningar

² Hypotoni har associerats med användning av ERA, däribland macitentan. I SERAPHIN, en dubbelblind långtidsstudie av patienter med PAH, rapporterades hypotoni hos 7,0 % av patienterna som fick macitentan 10 mg och hos 4,4 % av placebopatienterna. Detta motsvarar 3,5 händelser/100 patientår för macitentan 10 mg och 2,7 händelser/100 patientår för placebo.

³ Ödem/vätskeretention har associerats med användning av ERA, däribland macitentan. I SERAPHIN, en dubbelblind långtidsstudie av patienter med PAH, var incidensen av ödem som biverkning i behandlingsgrupperna med macitentan 10 mg och placebo 21,9 % respektive 20,5 %. I en dubbelblind studie av vuxna patienter med idiopatisk lungfibros var incidensen av perifert ödem som biverkning i behandlingsgrupperna med macitentan och placebo 11,8 % respektive 6,8 %. I två dubbelblindade kliniska studier av vuxna patienter med digitala sår associerat med systemisk skleros, var incidensen av perifert ödem som biverkning mellan 13,4 % och 16,1 % i behandlingsgrupperna med macitentan 10 mg och mellan 6,2 % och 4,5 % i placebogruppen.

Laboratorieavvikelser

⁴ Leveraminotransferaser

I SERAPHIN, en dubbelblind studie av vuxna patienter med PAH, var incidensen av förhöjda aminotransferaser (ALAT/ASAT $> 3 \times \text{ULN}$) 3,4 % för macitentan 10 mg och 4,5 % för placebo. Förhöjda värden av $> 5 \times \text{ULN}$ inträffade hos 2,5 % av patienterna som fick macitentan 10 mg och hos 2 % av patienterna som fick placebo.

⁵ Hemoglobin

I SERAPHIN, en dubbelblind studie av vuxna patienter med PAH, associerades macitentan 10 mg med en genomsnittlig minskning av hemoglobinvärdet på 1 g/dl jämfört med placebo. En minskning av hemoglobinkoncentrationen från baseline till mindre än 10 g/dl rapporterades hos 8,7 % av patienterna som fick macitentan 10 mg och hos 3,4 % av placebopatienterna.

⁶ Vita blodkroppar

I SERAPHIN, en dubbelblind studie av vuxna patienter med PAH, associerades macitentan 10 mg med en minskning av genomsnittligt leukocytantal från baseline med $0,7 \times 10^9/\text{l}$, medan ingen förändring sågs hos placebopatienterna.

⁷ Trombocyter

I SERAPHIN, en dubbelblind studie av vuxna patienter med PAH, associerades macitentan 10 mg med en minskning av genomsnittligt trombocytantal på $17 \times 10^9/\text{l}$ jämfört med en minskning på $11 \times 10^9/\text{l}$ hos placebopatienterna.

Långtidssäkerhet

Av de 742 patienter som deltog i den pivotala dubbelblinda SERAPHIN-studien, gick 550 patienter in i en långsiktig, öppen (OL) förlängningsstudie. (OL-kohorten inkluderade 182 patienter som fortsatte med macitentan 10 mg och 368 patienter som fick placebo eller macitentan 3 mg och sattes över till macitentan 10 mg.)

Långtidsuppföljning av dessa 550 patienter med en medianexponering på 3,3 år och en maximal exponering på 10,9 år visade en säkerhetsprofil som överensstämde med den som beskrivits ovan för SERAPHIN-studiens dubbelblinda fas.

Pediatrik population (från 2 år till under 18 år)

Säkerheten för macitentan utvärderades i TOMORROW, en fas 3-studie på pediatrika patienter med PAH. Totalt 72 patienter i åldern ≥ 2 år till under 18 år randomiserades och fick Opsumit. Medelåldern vid rekryteringen var 10,5 år (intervall 2,1 år-17,9 år). Medianbehandlingstiden i den randomiserade studien var 168,4 veckor (intervall 12,9 veckor-312,4 veckor) i Opsumit-armen.

Sammantaget överensstämde säkerhetsprofilen hos denna pediatrika population med den som observerats hos den vuxna populationen. Förutom de biverkningar som anges ovan rapporterades följande pediatrika biverkningar: övre luftvägsinfektion (31,9 %), rinit (8,3 %) och gastroenterit (11,1 %).

Pediatrik population (från 1 månad till under 2 år)

Ytterligare 11 patienter i åldern ≥ 1 månad till under 2 år rekryterades för att få Opsumit utan randomisering, 9 patienter från den öppna armen av TOMORROW-studien och 2 japanska patienter från PAH3001-studien. Vid rekryteringen var åldersintervallet för patienterna från TOMORROW-

studien 1,2 år till 1,9 år och medianbehandlingstiden var 37,1 veckor (intervall 7,0-72,9 veckor). Vid rekryteringen var åldern på de två patienterna från PAH3001 21 månader respektive 22 månader.

Sammantaget överensstämde säkerhetsprofilen hos den pediatrika populationen med den som observerats hos den vuxna populationen och den pediatrika populationen i åldern ≥ 2 år till under 18 år, men det finns mycket begränsade kliniska säkerhetsdata tillgängliga för att fastställa en robust säkerhetsslutsats för den pediatrika populationen under 2 år.

Säkerheten för macitentan hos barn under 2 år har inte fastställts (se avsnitt 4.2).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Macitentan har administrerats som enkeldos upp till 600 mg till friska vuxna försökspersoner. Biverkningar som huvudvärk, illamående och kräkningar observerades. I händelse av en överdosering måste understödjande rutinåtgärder vidtas efter behov. Dialys har sannolikt ingen effekt på grund av den höga proteinbindningsgraden av macitentan.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antihypertensiva medel, antihypertensiva medel för pulmonell arteriell hypertension. ATC-kod: C02KX04

Verkningsmekanism

Endotelin (ET)-1 och dess receptorer (ET_A och ET_B) medierar flera olika effekter såsom vasokonstriktion, fibros, proliferation, hypertrofi och inflammation. Vid sjukdomstillstånd som PAH är det lokala ET-systemet uppreglerat och är involverat i kärlhypertrofi och organskador.

Macitentan är en oralt aktiv potent endotelinreceptorantagonist med verkan på både ET_A- och ET_B-receptorer och ungefär 100 gånger mer selektiv för ET_A jämfört med ET_B *in vitro*. Macitentan uppvisar hög affinitet och ihållande bindning till ET-receptorerna i glatta muskelceller i lungartärerna hos människa. Blockeringen förhindrar den endotelinmedierade aktiveringen av sekundära budbärarsystem som resulterar i vasokonstriktion och proliferation av glatta muskelceller.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt hos patienter med pulmonell arteriell hypertension

En multicenter-, dubbelblind, placebokontrollerad, event-driven utfallsstudie med parallella grupper i fas 3 (AC-055-302/SERAPHIN) utfördes på 742 patienter med symtomatisk PAH som randomiserades till tre behandlingsgrupper (placebo [N = 250], 3 mg macitentan [N = 250] eller 10 mg [N = 242] macitentan en gång dagligen). Långtidseffekten på morbiditet och mortalitet utvärderades.

Vid baseline behandlades majoriteten (64 %) av patienterna i studien med en stabil dos av en specifik PAH-behandling, som antingen var en fosfodiesterashämmare (61 %) och/eller inhalerade/perorala prostanoider (6 %).

Primär endpoint var tid till första morbiditets- eller mortalitetshändelse, fram till slutet av den dubbelblinda behandlingsperioden, definierat som dödsfall eller förmaksseptostomi eller lungtransplantation eller påbörjande av intravenös eller subkutan prostanoidbehandling eller annan försämring av PAH. Annan försämring av PAH definierades som förekomst av samtliga följande tre komponenter: varaktig minskning av 6 minuters gångsträcka (6MWD) med minst 15 % jämfört med baseline och försämring av PAH-symtom (försämrade WHO-funktionsklass eller höger hjärtsvikt) och behov av ny behandling av PAH. Samtliga händelser bekräftades av en oberoende endpointkommitté blindad för behandlingstilldelning.

Samtliga patienter följdes avseende vitalstatus fram till studiens slut. Studien förklarades vara avslutad när det förutbestämde antalet händelser som utgjorde primär endpoint hade uppnåtts. I perioden mellan behandlingsavslut (End Of Treatment - EOT) och studiens slut (End Of Study - EOS) kunde patienterna oblandat få macitentan 10 mg eller annan alternativ PAH-behandling. Total behandlingsduration för den dubbelblinda behandlingen var 115 veckor i median (upp till som mest 188 veckor för macitentan).

Medelåldern för samtliga patienter var 46 år (intervall 12-85 år; inklusive 20 patienter under 18 år, 706 patienter mellan 18-74 år och 16 patienter i åldern 75 år och äldre). Majoriteten av deltagarna var kaukasier (55 %) och kvinnor (77 %). Cirka 52 % av patienterna var i WHO-funktionsklass II, 46 % i funktionsklass III och 2 % i funktionsklass IV.

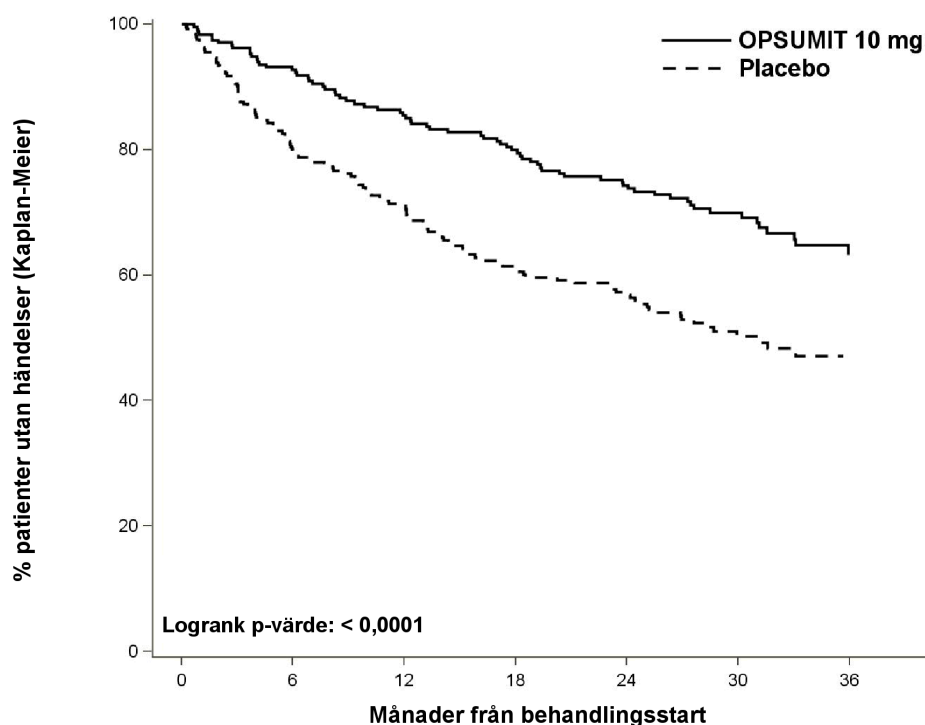
Idiopatisk eller ärftlig PAH var den vanligaste etiologin i studiepopulationen (57 %), följt av PAH orsakad av bindvävssjukdomar (31 %), PAH associerad med korrigerade enkla kongenitala hjärtfel (8 %) och PAH med annan etiologi (läkemedel och toxiner [3 %] och HIV [1 %]).

Resultat

Behandling med macitentan 10 mg resulterade i en 45 % riskreduktion (riskkvot [HR] 0,55; 97,5 % CI: 0,39 till 0,76; logrank $p < 0,0001$) för den kombinerade endpointen morbiditet-mortalitet fram till EOT i jämförelse med placebo (figur 1 och tabell 2). Behandlingseffekten inträdde tidigt och var kvarstående.

Effekten av macitentan 10 mg avseende den primära endpointen var konsekvent i undergrupperna; ålder, kön, etniskt ursprung, geografiskt område, etiologi, monoterapi, i kombinationsbehandling med annan PAH-behandling och WHO-funktionsklass (I/II och III/IV).

Figur 1 Kaplan-Meier-skattning av första morbiditets-mortalitetshändelsen i SERAPHIN



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

Tabell 2: Sammanfattning av utfallshändelser

Endpoints & statistik	Patienter med händelser		Behandlingsjämförelse: macitentan 10 mg jämfört med placebo			
	Placebo (N = 250)	Macitentan 10 mg (N = 242)	Absolut riskreduktion	Relativ riskreduktion (97,5 % CI)	HR ^a (97,5 % CI)	Logrank p-värde
Morbiditet/mortalitetshändelser^b	53 %	37 %	16 %	45 % (24 %; 61 %)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Dödsfall^c n (%)	19 (7,6 %)	14 (5,8 %)	2 %	36 % (-42 %; 71 %)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Försämrade PAH n (%)	93 (37,2 %)	59 (24,4 %)	13 %	49 % (27 %; 65 %)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
Initiering av prostanoid i.v./s.c. n (%)	6 (2,4 %)	1 (0,4 %)	2 %			

^a = baserat på Cox modell för proportionell risk

^b = % av patienterna med en händelse vid 36 månader = $100 \times (1 - \text{KM-skattning})$

^c = dödsfall av alla orsaker upp till EOT oavsett tidigare försämring

Antalet dödsfall av alla orsaker fram till EOS var 35 för macitentan 10 mg och 44 för placebo (HR 0,77; 97,5 % CI: 0,46 till 1,28).

Risken för PAH-relaterad död eller sjukhusinläggning på grund av PAH fram till EOT minskade med 50 % hos patienterna (HR 0,50; 97,5% CI: 0,34 till 0,75; logrank $p < 0,0001$) som fick macitentan 10 mg (50 händelser) jämfört med placebo (84 händelser). Vid 36 månader hade 44,6 % av patienterna som fått placebo och 29,4 % av patienterna som fått macitentan 10 mg (Absolut Riskreduktion = 15,2 %) varit inlagda på sjukhus till följd av PAH eller avlidit till följd av PAH-relaterade orsaker.

Symtomatiska endpoints

Arbetskapacitet utvärderades som en sekundär endpoint. Behandling med macitentan 10 mg resulterade vid månad 6 i en placebokorrigerad genomsnittlig ökning av 6MWD med 22 meter (97,5 % CI: 3 till 41; $p = 0,0078$). Bedömning av 6MWD per funktionsklass resulterade i en placebokorrigerad genomsnittlig ökning från baseline till månad 6 hos patienter i funktionsklass III/IV på 37 meter (97,5 % CI: 5 till 69) och i funktionsklass I/II på 12 meter (97,5 % CI: -8 till 33). Ökningen av 6MWD vid användning av macitentan kvarstod under hela studien.

Behandling med macitentan 10 mg resulterade vid månad 6 i 74 % större chans till förbättrad WHO-funktionsklass jämfört med placebo (riskkvot 1,74; 97,5 % CI: 1,10 till 2,74; $p = 0,0063$).

Macitentan 10 mg förbättrade livskvaliteten enligt frågeformuläret SF-36.

Hemodynamiska endpoints

Hemodynamiska parametrar bedömdes i en subgrupp av patienter (placebo [N = 67], macitentan 10 mg [N = 57]) efter 6 månaders behandling. Patienterna som behandlades med macitentan 10 mg fick en genomsnittlig minskning av pulmonell vaskulär resistans med 36,5 % (97,5 % CI: 21,7 till 49,2 %) och en ökning av hjärtindex (CI) med 0,58 l/min/m² (97,5 % CI: 0,28 till 0,93 l/min/m²) jämfört med placebo.

Långtidsdata vid PAH

Vid långtidsuppföljning av 242 patienter som behandlades med macitentan 10 mg i den dubbelblinda (DB) fasen av SERAPHIN-studien, varav 182 patienter fortsatte med macitentan i den öppna (OL) förlängningsstudien (SERAPHIN OL) (DB/OL-kohort), var Kaplan-Meier-skattningen av överlevnad efter 1, 2, 5, 7 och 9 år 95 %, 89 %, 73 %, 63 % respektive 53 %. Medianuppföljningstiden var 5,9 år.

Pediatrisk population

Effekten hos den pediatrika populationen baseras huvudsakligen på en extrapolering baserad på exponeringsmatchning till det effektiva dosintervallet för vuxna givet likheten mellan sjukdomen hos barn och vuxna, samt på stödjande effekt- och säkerhetsdata från fas 3-studien TOMORROW som beskrivs nedan.

En öppen, randomiserad, multicenter-, fas 3-studie med en öppen enarmad förlängningsperiod (TOMORROW) genomfördes för att bedöma farmakokinetik, effekt och säkerhet för macitentan hos pediatrika patienter med symtomatisk PAH.

Primär endpoint var karaktärisering av farmakokinetik (se avsnitt 5.2).

Den viktigaste sekundära kombinerade endpointen var tiden till den första av kommittén för kliniska händelser (CEC) bekräftade sjukdomsprogressionen som inträffade mellan randomiseringen och besöket i slutet av kärnperioden (EOCP), definierad som dödsfall (alla orsaker), eller förmaksseptostomi eller Potts anastomos, eller registrering på lungtransplantationslistan, eller sjukhusinläggning på grund av försämrad PAH eller klinisk försämring av PAH. Klinisk försämring av PAH definierades som: behov av eller initiering av ny PAH-specifik behandling eller IV-diuretika eller kontinuerlig syrgasanvändning OCH minst 1 av följande: försämring av WHO-funktionsklass, eller ny förekomst eller försämring av synkope, eller ny förekomst eller försämring av minst 2 PAH-

symtom eller ny förekomst eller försämring av tecken på höger hjärtsvikt som inte svarar på orala diuretika.

Andra sekundära endpoints inkluderade tid till första CEC-bekräftade sjukhusinläggning för PAH, tid till CEC-bekräftad död på grund av PAH både mellan randomisering och EOCP, tid till dödsfall av alla orsaker mellan randomisering och EOCP, förändring av WHO-funktionsklass och data för N-terminal prohormon av hjärnans natriuretiska peptid (NT-proBNP)-data.

Pediatrisk population (från 2 år till under 18 år)

Totalt 148 patienter i åldern ≥ 2 år till < 18 år randomiserades 1:1 till att få antingen macitentan eller standardbehandling (SoC). SoC inkluderade icke-specifik PAH-behandling och/eller upp till 2 PAH-specifika läkemedel (inklusive en annan ERA) och exkluderade macitentan och IV/SC-prostanoider. Medelåldern var 9,8 år (intervall 2,1 år-17,9 år), med 35 (23,6 %) i åldern ≥ 2 till < 6 år, 61 (41,2 %) i åldern ≥ 6 till < 12 år och 52 (35,1 %) i åldern ≥ 12 till < 18 år. Majoriteten av patienterna var vita (51,4 %) och kvinnor (59,5 %). Patienterna var antingen i WHO-funktionsklass I (25,0 %), funktionsklass II (56,1 %) eller funktionsklass III (18,9 %).

Idiopatisk PAH var den vanligaste etiologin i studiepopulationen (48,0 %), följt av PAH associerad med postoperativ medfödd hjärtsjukdom (28,4 %), PAH med samtidig medfödd hjärtsjukdom (17,6 %), ärftlig PAH (4,1 %) och PAH associerad med bindvävssjukdom (2,0 %). Samtidig medfödd hjärtsjukdom inkluderade endast typiskt små samtidigt förekommande defekter såsom pre-trikuspid, post-trikuspid shunt, förmaksseptumdefekt, ventrikelseptumdefekt, öppen ductus arteriosus, vilka inte ansågs orsaka graden av PAH.

Den genomsnittliga behandlingstiden i den randomiserade studien var 183,4 veckor i macitentan-armen och 130,6 veckor i SoC-armen.

Färre händelser för den viktiga sekundära endpointen CEC-bekräftad sjukdomsprogression observerades i macitentan-armen (21 händelser/73 patienter, 29 %) jämfört med SoC-armen (24 händelser/75 patienter, 32 %), en absolut riskminskning på 3 %. Riskkvoten var 0,828 (95 % CI 0,460; 1,492; 2-sidigt stratifierat p-värde = 0,567). Den numeriska trenden mot nytta drevs huvudsakligen av den kliniska försämringen av PAH.

Andra sekundära effektanalyser

Samma antal händelser för första bekräftade sjukhusinläggning för PAH observerades i båda grupperna (macitentan 11 jämfört med SoC 11; justerad HR=0,912, 95 % CI= [0,393; 2,118]). När det gäller tiden till CEC-bekräftade dödsfall på grund av PAH och dödsfall av alla orsaker observerades totalt 7 dödsfall (varav 6 berodde på PAH enligt CEC) i macitentan-armen jämfört med 6 dödsfall (varav 4 berodde på PAH enligt CEC) i SoC-armen.

En numeriskt högre andel patienter med WHO-funktionsklass I eller II rapporterades vid vecka 12 i macitentan-armen jämfört med SoC-armen (88,7 % i macitentan-armen jämfört med 81,7 % i SoC-armen) och vid vecka 24 (90,0 % i macitentan-armen jämfört med 82,5 % i SoC-armen).

Behandling med macitentan tenderade att minska procentandelen av NT-proBNP (pmol/l) vid baseline vid vecka 12 jämfört med SoC-armen (geometriskt medelvärde: 0,72; 95 % CI: 0,49 till 1,05) men resultaten var inte statistiskt signifikanta (2-sidigt p-värde på 0,086). Den icke-signifikanta trenden var mindre uttalad vid vecka 24 (geometriskt medelvärde: 0,97; 95 % CI: 0,66 till 1,43; 2-sidigt p-värde på 0,884).

Effektresultaten hos patienter i åldern ≥ 2 år till under 18 år liknande dem hos vuxna patienter.

Pediatrisk population (≥ 1 månad till under 2 år)

Ytterligare 11 patienter i åldern ≥ 1 månad till under 2 år rekryterades för att få macitentan utan randomisering, 9 patienter från den öppna armen av TOMORROW-studien och 2 japanska patienter från PAH3001-studien. PAH3001 var en öppen, multicenter-, enarmad fas 3-studie med japanska pediatriska deltagare (mellan ≥ 3 månader och < 15 år) med PAH, som genomfördes för att bedöma farmakokinetiken och effekten av macitentan.

Vid baseline stod 6 patienter från TOMORROW-studien på PDE5i-behandling. Vid rekryteringen varierade patienternas ålder mellan 1,2 år och 1,9 år. Patienterna var antingen i WHO-funktionsklass II (4) eller funktionsklass I (5). PAH associerad med medfödd hjärtsjukdom var den vanligaste etiologin (5 patienter), följt av idiopatisk PAH (4 patienter). Den initialt administrerade dagliga dosen var 2,5 mg macitentan tills patienterna uppnådde 2 års ålder. Efter en medianuppföljning på 37,3 veckor hade ingen av patienterna upplevt en CEC-bekräftad sjukdomsprogression, en CEC-bekräftad sjukhusinläggning för PAH, ett CEC-bekräftat dödsfall på grund av PAH eller något dödsfall av alla orsaker. NT-proBNP minskade med 42,9 % (n = 6) vid vecka 12, 53,2 % (n = 5) vid vecka 24 och 26,1 % (n = 6) vid vecka 36.

Vid baseline stod 1 japansk patient från PAH3001-studien på PDE5i-behandling. Båda de japanska patienterna var pojkar och deras ålder vid rekryteringen var 21 månader respektive 22 månader. Båda patienterna var i Panama-funktionsklass I och II och den ledande etiologin var postoperativ PAH. Vid vecka 24 observerades en minskning av baselinenivåerna av NT-proBNP med -3,894 pmol/l och -16,402 pmol/l.

Exponeringsmatchning med vuxna patienter har inte fastställts för denna åldersgrupp (se avsnitt 4.2 och 5.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska data för macitentan och dess aktiva metabolit har främst dokumenterats hos friska vuxna försökspersoner. Exponeringen för macitentan hos vuxna patienter med PAH var cirka 1,2 gånger högre än hos friska försökspersoner. Exponeringen för den aktiva metaboliten, som är cirka 5 gånger mindre potent än macitentan, var hos patienter cirka 1,3 gånger högre än hos friska försökspersoner. Farmakokinetiska data för macitentan hos patienter med PAH påverkades inte av sjukdomens allvarlighetsgrad.

Efter upprepad administrering är farmakokinetiken för macitentan dosproportionell upp till och med 30 mg.

Absorption

Maximala plasmakoncentrationer av macitentan uppnås cirka 8-9 timmar efter administreringen för filmdragerade tabletter och dispergerbara tabletter. Därefter minskar plasmakoncentrationen av macitentan och dess aktiva metabolit långsamt, med en skenbar halveringstid på omkring 16 timmar respektive 48 timmar.

Hos friska vuxna försökspersoner är exponeringen för macitentan och dess aktiva metabolit oförändrad i närvaro av föda. Macitentan kan därför tas med eller utan föda.

Distribution

Macitentan och dess aktiva metabolit aprocitentan binds i hög grad till plasmaproteiner (> 99 %), främst till albumin och i mindre utsträckning till alfa-1-glykoproteinsyra. Macitentan och dess aktiva metabolit aprocitentan distribueras väl i vävnaderna vilket visas av den skenbara distributionsvolymen (V_{ss}/F) på cirka 50 l för macitentan och 40 l för aprocitentan.

Metabolism

Macitentan har fyra primära metaboliseringsvägar. Oxidativ depropylering av sulfamiden resulterar i en farmakologiskt aktiv metabolit, aprocitentan. Denna reaktion är avhängig cytokrom P450-systemet, främst CYP3A4 (cirka 99 %) med ett mindre bidrag från CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19. Den aktiva metaboliten cirkulerar i human plasma och kan bidra till den farmakologiska effekten. Övriga metaboliseringsvägar resulterar i produkter utan farmakologisk aktivitet. För dessa vägar spelar CYP2C9 en dominerande roll med mindre bidrag från CYP2C8, CYP2C19 och CYP3A4.

Eliminering

Macitentan utsöndras först efter omfattande metabolism. Utsöndring sker främst via urinen som står för cirka 50 % av dosen.

Jämförelse mellan filmdragerade och dispergerbara tablettformuleringar

Bioekvivalens för macitentan 10 mg fastställdes mellan den filmdragerade tabletten och 4 x 2,5 mg dispergerbara tabletter i en studie med 28 friska försökspersoner.

Särskilda populationer

Det finns ingen kliniskt relevant effekt av kön eller etniskt ursprung på farmakokinetiken för macitentan och dess aktiva metabolit.

Nedsatt njurfunktion

Exponeringen för macitentan och dess aktiva metabolit ökade med 1,3 respektive 1,6 gånger hos vuxna patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning. Denna ökning anses inte vara kliniskt relevant (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Exponeringen för macitentan minskade med 21 % hos vuxna patienter med lätt nedsatt leverfunktion, med 34 % hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och med 6 % hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion. För den aktiva metaboliten var motsvarande siffror 20 %, 25 % och 25 %. Denna minskning anses inte vara kliniskt relevant (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Pediatrik population (≥ 1 månad till under 18 år)

Farmakokinetiken för macitentan och dess aktiva metabolit aprocitentan karaktäriserades hos 47 pediatrika patienter som var ≥ 2 år och hos 11 patienter som var ≥ 1 månad till under 2 år gamla. Viktbaserade dosregimer av macitentan resulterade i observerade/simulerade exponeringar hos pediatrika patienter i åldern 2 år till under 18 år som var jämförbara med de exponeringar som observerades hos vuxna PAH-patienter och friska försökspersoner som fick 10 mg en gång dagligen. Exponeringar av macitentan som var jämförbara med den hos vuxna PAH-patienter som fick 10 mg en gång dagligen uppnåddes inte för åldersgruppen ≥ 1 månad till under 2 år (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos hund sänkte macitentan blodtrycket vid exponeringar motsvarande den terapeutiska exponeringen hos människa. Förtjockad intima i kransartärerna observerades efter 4 till 39 veckors behandling vid en exponering som var 17 gånger högre än exponeringen hos människa. På grund av artspecifik känslighet och på grund av säkerhetsmarginalen anses detta fynd inte vara relevant för människa.

Ökad levervikt och hepatocellulär hypertrofi observerades hos mus, råtta och hund efter behandling med macitentan. Dessa förändringar var till stor del reversibla och ansågs bero på leverns icke skadliga anpassning till den ökade metabolismen.

I en karcinogenicitetsstudie på mus orsakade macitentan minimal till lätt slemhinnehyperplasi och inflammationsinfiltrat i submukosan i näshålan vid samtliga doser. Inga fynd i näshålan observerades vid den 3 månader långa toxicitetsstudien på mus och inte heller i studier av råtta och hund.

Macitentan var inte gentoxiskt i standardanalyser *in vitro* och *in vivo*. Macitentan var inte fototoxiskt *in vivo* efter en enkeldos vid exponeringar på upp till 24 gånger exponeringen hos människa. Karcinogenicitetsstudier som pågick i 2 år visade inte någon karcinogen potential vid exponeringar hos råtta och mus som var 18 respektive 116 gånger exponeringen hos människa.

Tubulär dilatation i testis observerades vid långtidsstudier av toxicitet hos hanråtta och hanhund med säkerhetsmarginaler på 11,6 respektive 5,8. Tubulär dilatation var helt reversibel. Efter 2 års behandling sågs tubulär atrofi i testis vid en exponering som var 4 gånger högre hos råtta än hos människa. Hypospermatogenes observerades vid en livslång karcinogenicitetsstudie hos råttor och toxicitetsstudier med upprepade doser hos hundar vid exponeringar med säkerhetsmarginaler på 9,7 hos råttor och 23 hos hundar. Säkerhetsmarginalerna för fertilitet hos råtta var 18 för hanar och 44 för honor. Inga fynd i testiklar noterades hos mus efter behandling i upp till 2 år.

Macitentan var teratogent hos kanin och råtta i samtliga undersökta doser. Hos båda arterna fann man kardiovaskulära missbildningar och missbildningar i underkäken (fusion av underkäksbågen).

Administrering av macitentan till honråttor från sen dräktighet och under laktationsperioden med exponeringar hos moderdjuret motsvarande 5 gånger exponeringen hos människa, orsakade minskad överlevnad för ungarna och försämrade reproduktionsförmåga hos avkomman, som exponerades för macitentan under senare delen i fosterlivet och via mjölken under digivningsperioden.

Behandling av unga råttor från dag 4 till dag 114 efter födelsen resulterade i långsammare ökning av kroppsvikten som i sin tur fick sekundära effekter på utvecklingen (lätt försenad testikelnervvandring, reversibel förkortning av långa rörben, förlängd östrogencykel). En lätt ökning av förluster före och efter implantation, minskat genomsnittligt antal ungar, samt minskad testikel- och bitestikelvikt, sågs vid exponeringar som var 7 gånger högre än exponeringen hos människa. Tubulär atrofi i testis och minimala effekter på reproduktionsvariabler och spermiemorfologi noterades vid exponeringar som var 3,8 gånger högre än den hos människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)
Isomalt (E953)
Kroskarmellosnatrium (E468)
Magnesiumstearat (E470b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 x 1 dispergerbara tabletter i aluminium/aluminium-perforerade endosblister bestående av en kallformad film i aluminium med integrerat torkmedel och en genomtryckbar folie.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den orala suspensionen måste beredas genom att tillsätta den dispergerbara tabletten/tabletterna till lite rumstempererad vätska på en sked eller i ett litet glas för att få ett flytande läkemedel. När tabletten har dispergerats helt, ge den resulterande vätskan till patienten (se avsnitt 4.2).

Händerna måste tvättas och torkas noggrant före och efter beredning av läkemedlet.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/893/004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 december 2013
Datum för den senaste förnyelsen: 23 augusti 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilans-aktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att i varje medlemsstat där Opsumit marknadsförs, ska alla patienter som förväntas använda Opsumit förses med följande utbildningsmaterial:

- Patientkort.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG för BLISTER****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Opsumit 10 mg filmdragerade tabletter
macitentan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg macitentan.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos och sojalecitin (E322). Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

15 filmdragerade tabletter

30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/893/001
EU/1/13/893/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Opsumit 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG för BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Opsumit 2,5 mg dispergerbara tabletter
macitentan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje dispergerbar tablett innehåller 2,5 mg macitentan.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även isomalt. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Dispergerbara tabletter

30 x 1 dispergerbara tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/893/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Opsumit 2,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Opsumit 10 mg tabletter
macitentan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Janssen-Cilag Int

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Opsumit 2,5 mg dispergerbara tabletter
macitentan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Janssen-Cilag Int

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Patientkort

Sida 1

Patientkort

Det här kortet innehåller viktig säkerhetsinformation som du behöver känna till när du behandlas med Opsumit. Bär alltid med dig det här kortet och visa det för alla läkare som är involverade i din vård.

Opsumit
macitentan

SV

Sida 2

Det är viktigt att du omedelbart rapporterar graviditet eller eventuella biverkningar som inträffar under behandling med Opsumit till din förskrivande läkare.

Vårdinrättning: _____

Namn på förskrivande läkare: _____

Telefonnummer till förskrivande läkare: _____

Sida 3

Graviditet

Opsumit kan skada utvecklingen av fostret. Därför ska du inte ta Opsumit om du är gravid och du ska heller inte bli gravid medan du tar Opsumit.

Dessutom, om du har pulmonell arteriell hypertension (høgt blodtryck i lungorna), kan en graviditet allvarligt försämra dina sjukdomssymtom.

Preventivmedel

Du måste använda ett tillförlitligt preventivmedel medan du tar Opsumit. Tala med din läkare om du har frågor om detta.

Sida 4

Du måste göra ett graviditetstest innan du börjar ta Opsumit och varje månad under behandlingen, även om du inte tror att du är gravid.

Liksom andra läkemedel i denna grupp kan Opsumit påverka levern. Din läkare kommer att ta blodprover innan du påbörjar behandlingen med Opsumit och under behandlingen, för att kontrollera om din leverfunktion är normal.

Sida 5

Tecken på att din lever kanske inte fungerar normalt kan vara:

- Illamående (önskan att kräkas)
- kräkningar
- feber (høg temperatur)
- mag-/buksmärta
- gulst (guldfärgning av hud och øgonvitor)
- mörkfärgad urin
- kliande hud
- dvalliknande tillstånd eller trötthet (ovanlig trötthet eller utmattning)
- influensaliknande symtom (led- och muskelsmärter med feber)

Sida 6

Om du märker något av dessa tecken ska du omedelbart tala om detta för din läkare. Om du har frågor om din behandling, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: information till användaren

Opsumit 10 mg filmdragerade tabletter macitentan

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Opsumit är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Opsumit
3. Hur du tar Opsumit
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Opsumit ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Opsumit är och vad det används för

Opsumit innehåller den aktiva substansen macitentan och tillhör en grupp av läkemedel som kallas ”endotelinreceptorantagonister”.

Opsumit används för långtidsbehandling av pulmonell arteriell hypertension (PAH):

- hos vuxna med WHO-funktionsklass II till III
- hos barn under 18 år och som väger minst 40 kg med WHO-funktionsklass II till III.

Det kan användas ensamt eller i kombination med andra läkemedel för PAH. PAH är högt blodtryck i blodkärlen som leder blod från hjärtat till lungorna (lungartärerna). Hos personer med PAH blir dessa artärer snävare och hjärtat måste arbeta hårdare för att pumpa blod genom dem. Det gör att man känner sig trött, yr och andfädd.

Opsumit vidgar lungartärerna och gör det lättare för hjärtat att pumpa blod genom dem. Blodtrycket sänks, symtomen lindras och sjukdomen får en gynnsammare utveckling.

2. Vad du behöver veta innan du tar Opsumit

Ta inte Opsumit

- om du är allergisk mot macitentan, soja eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är gravid, planerar att bli gravid eller skulle kunna bli gravid på grund av att du inte använder ett tillförlitligt preventivmedel. Se avsnittet ”Graviditet och amning”.
- om du ammar. Se avsnittet ”Graviditet och amning”.
- om du har en leversjukdom eller om du har mycket höga nivåer av leverenzymerna i blodet. Tala med din läkare, som bestämmer om detta läkemedel är lämpligt för dig.

Berätta för din läkare om något av detta gäller dig.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Opsumit.

Din läkare kommer att besluta om vissa blodprover:

Blodprover kommer att tas innan behandlingen med Opsumit startar och under behandlingen, för att kontrollera:

- om du har anemi (minskat antal röda blodkroppar)
- om din leverfunktion är normal.

Följande kan vara tecken på anemi (dvs. minskat antal röda blodkroppar):

- yrsel
- trötthet/sjukdomskänsla/svaghet
- snabb puls, hjärklappning
- blekhet.

Om du märker något av dessa tecken, **tala om det för din läkare.**

Tecken på att din lever kanske inte fungerar normalt kan vara:

- illamående
- kräkningar
- feber
- mag-/buksmärta
- gulfärgning av hud och ögonvitor (gulsot)
- mörkfärgad urin
- kliande hud
- ovanlig trötthet eller utmattning (dvalliknande tillstånd eller trötthet)
- influensaliknande symtom (led- och muskelsmärter med feber).

Om du märker något av dessa tecken ska **du omedelbart tala om detta för din läkare.**

Om du har njurproblem, tala med din läkare innan du börjar använda Opsumit. Macitentan kan leda till en ytterligare minskning i blodtryck och minskning av hemoglobin hos patienter med njurproblem.

Hos patienter med venös ocklusiv lungsjukdom (obstruktion av lungans vener) kan användning av läkemedel mot PAH, t.ex. Opsumit, leda till lungödem. Om du får tecken på lungödem när du använder Opsumit, t.ex. en plötslig och kraftig andfäddhet och syrebrist, **tala om det för läkaren omedelbart.** Läkaren kan göra fler tester och bestämmer sedan vilken behandling som lämpar sig bäst för dig.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn under 2 år eftersom effekt och säkerhet inte har fastställts.

Andra läkemedel och Opsumit

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta något annat läkemedel. Opsumit kan påverka andra läkemedel.

Om du tar Opsumit tillsammans med andra läkemedel, inklusive de som nämns nedan kan effekten av Opsumit eller andra läkemedel förändras. Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder något av följande läkemedel:

- rifampicin, klaritromycin, telitromycin, ciprofloxacin, erytromycin (antibiotika som används vid behandling av infektioner)
- fenytoin (ett läkemedel som används vid behandling av krampanfall)
- karbamazepin (används vid behandling av depression och epilepsi)

- Johannesört (ett traditionellt växtbaserat läkemedel som används vid behandling av lätt nedstämdhet)
- ritonavir, sakvinavir (används vid behandling av HIV-infektioner)
- nefazodon (används vid behandling av depression)
- ketokonazol (undantaget schampo), flukonazol, itrakonazol, mikonazol, vorikonazol (läkemedel som används mot svampinfektioner)
- amiodaron (för att kontrollera hjärtrytmen)
- ciklosporin (används för att förebygga avstötning av organ efter en transplantation)
- diltiazem, verapamil (för att behandla högt blodtryck eller specifika hjärtproblem).

Opsumit med mat

Om du tar piperin som kosttillskott kan detta förändra hur kroppen svarar på vissa läkemedel, däribland Opsumit. Tala med läkare eller apotekspersonal om detta gäller dig.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Opsumit kan skada fostret om du blev gravid före, under eller strax efter behandlingen.

- Om du kan bli gravid ska du använda ett tillförlitligt preventivmedel medan du tar Opsumit. Tala med din läkare om detta.
- Ta inte Opsumit om du är gravid eller planerar att bli gravid.
- Om du blir gravid eller tror att du kan vara gravid under tiden som du tar Opsumit, eller kort tid efter att du slutat ta Opsumit (upp till en månad), ska du omedelbart kontakta din läkare.

Om du är kvinna och kan bli gravid, kommer läkaren att vilja göra ett graviditetstest innan du börjar med Opsumit och med jämna mellanrum (en gång i månaden) medan du tar Opsumit.

Det är okänt om Opsumit utsöndras i bröstmjölk. Du ska inte amma medan du tar Opsumit. Tala med din läkare om detta.

Fertilitet

Om du är man och tar Opsumit är det möjligt att detta läkemedel kan minska antalet spermier. Tala med din läkare om du har några frågor eller funderingar kring detta.

Körförmåga och användning av maskiner

Opsumit kan orsaka biverkningar som huvudvärk och lågt blodtryck (se avsnitt 4) och symtomen på ditt tillstånd kan också göra att du är mindre lämplig att köra bil eller använda maskiner.

Opsumit innehåller laktos, sojalecitin och natrium

Opsumit innehåller sockerarten laktos. Om du inte tål vissa sockerarter bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Opsumit innehåller lecitin från soja. Ta inte detta läkemedel om du är allergisk mot soja (se avsnitt 2 ”Ta inte Opsumit”).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs. är nästintill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Opsumit

Opsumit ska endast förskrivas av läkare som har erfarenhet av att behandla pulmonell arteriell hypertension.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Vuxna och barn under 18 år som väger minst 40 kg

Rekommenderad dos av Opsumit är en 10 mg tablett en gång dagligen. Svälj tablett hel med ett glas vatten. Tabletten får inte tuggas eller delas. Du kan ta Opsumit med eller utan mat. Det är bäst om du tar tablett vid samma tid varje dag.

För barn som väger under 40 kg finns Opsumit som 2,5 mg dispergerbara tabletter. Läkaren kommer att ge dig råd om dosering.

Om du har tagit för stor mängd av Opsumit

Om du har tagit fler tabletter än du ska, kan du drabbas av huvudvärk, illamående eller kräkningar. Rådfråga din läkare.

Om du har glömt att ta Opsumit

Om du har glömt att ta Opsumit ska du ta dosen så snart du kommer ihåg det. Fortsätt sedan ta tabletterna vid vanlig tid. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du slutar att ta Opsumit

Opsumit är en behandling som du behöver ta hela tiden för att din PAH ska hållas under kontroll. Sluta inte ta Opsumit om du inte har kommit överens om det med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Mindre vanliga allvarliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Allergiska reaktioner (svullnad runt ögonen, i ansiktet, läpparna, tungan eller svalget, klåda och/eller hudutslag)

Om du märker något av dessa tecken, tala om det för läkaren omedelbart.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Anemi (långt antal röda blodkroppar) eller sänkt hemoglobinvärde
- Huvudvärk
- Bronkit (inflammation i luftvägarna)
- Nasofaryngit (inflammation i näsa och svalg)
- Ödem (svullnad), särskilt i anklar och fötter

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Faryngit (inflammation i svalget)
- Influensa
- Urinvägsinfektion
- Hypotoni (långt blodtryck)
- Nästäppa
- Förhöjda levervärden
- Leukopeni (minskat antal vita blodkroppar)
- Trombocytopeni (minskat antal blodplättar)
- Blodvallning (hudrodnad)
- Ökad blödning från livmodern

Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar

De biverkningar som anges ovan kan även förekomma hos barn. Ytterligare biverkningar som är mycket vanligt förekommande hos barn är övre luftvägsinfektion (infekterad näsa, bihålor eller hals) och gastroenterit (inflammerad mage och tarm). Rinit (kliande, rinnande eller täppt näsa) var vanligt förekommande hos barn.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Opsumit ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är macitentan. Varje tablett innehåller 10 mg macitentan.
- Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat (se avsnitt 2 ”Opsumit innehåller laktos, sojalecitin och natrium”), mikrokristallin cellulosa (E460i), povidon, natriumstärkelseglykolat typ A (se avsnitt 2 ”Opsumit innehåller laktos, sojalecitin och natrium”), magnesiumstearat (E470b), polysorbat 80 (E433), polyvinylalkohol (E1203), titandioxid (E171), talk (E553b), sojalecitin (E322) (se avsnitt 2 ”Opsumit innehåller laktos, sojalecitin och natrium”) och xantangummi (E415).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Opsumit 10 mg filmdragerade tabletter är vita till benvita, bikonvexa, runda, präglade med ”10” på båda sidor.

Opsumit tillhandahålls som 10 mg filmdragerade tabletter, förpackade i blisterkartor med 15 eller 30 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
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 Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: information till användaren

Opsumit 2,5 mg dispergerbara tabletter macitentan

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig. Den här bipacksedeln är skriven för patienten ("du/dig") och den förälder eller vårdgivare som ger läkemedlet till ett barn.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Opsumit är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar eller ger Opsumit
3. Hur du tar eller ger Opsumit
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Opsumit ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Opsumit är och vad det används för

Opsumit innehåller den aktiva substansen macitentan och tillhör en grupp av läkemedel som kallas "endotelinreceptorantagonister".

Opsumit används för långtidsbehandling av pulmonell arteriell hypertension (PAH) hos barn från 2 år till under 18 år med WHO-funktionsklass II till III.

Det kan användas ensamt eller i kombination med andra läkemedel för PAH. PAH är högt blodtryck i blodkärlen som leder blod från hjärtat till lungorna (lungartärerna). Hos personer med PAH blir dessa artärer snävare och hjärtat måste arbeta hårdare för att pumpa blod genom dem. Det gör att man känner sig trött, yr och andfädd.

Opsumit vidgar lungartärerna och gör det lättare för hjärtat att pumpa blod genom dem. Blodtrycket sänks, symtomen lindras och sjukdomen får en gynnsammare utveckling.

2. Vad du behöver veta innan du tar eller ger Opsumit

Ta eller ge inte Opsumit

- om du är allergisk mot macitentan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är gravid, planerar att bli gravid eller skulle kunna bli gravid på grund av att du inte använder ett tillförlitligt preventivmedel. Se avsnittet "Graviditet och amning".
- om du ammar. Se avsnittet "Graviditet och amning".
- om du har en leversjukdom eller om du har mycket höga nivåer av leverenzymmer i blodet. Tala med din läkare, som bestämmer om detta läkemedel är lämpligt för dig.

Berätta för din läkare om något av detta gäller dig.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar eller ger Opsumit.

Din läkare kommer att besluta om vissa blodprover:

Blodprover kommer att tas innan och under behandlingen med Opsumit för att kontrollera:

- om du har anemi (minskat antal röda blodkroppar)
- om din leverfunktion är normal.

Följande kan vara tecken på anemi (dvs. minskat antal röda blodkroppar):

- yrsel
- trötthet/sjukdomskänsla/svaghet
- snabb puls, hjärklappning
- blekhet.

Om du märker något av dessa tecken, **tala om det för din läkare.**

Tecken på att din lever kanske inte fungerar normalt kan vara:

- illamående
- kräkningar
- feber
- mag/buksmärta
- gulfärgning av hud och ögonvitor (gulsot)
- mörkfärgad urin
- kliande hud
- ovanlig trötthet eller utmattnings (dvalliknande tillstånd eller trötthet)
- influensaliknande symtom (led- och muskelsmärter med feber).

Om du märker något av dessa tecken ska **du omedelbart tala om detta för din läkare.**

Om du har njurproblem, tala med din läkare innan du börjar använda Opsumit. Macitentan kan leda till en ytterligare minskning i blodtryck och minskning av hemoglobin hos patienter med njurproblem.

Hos patienter med venös ocklusiv lungsjukdom (obstruktion av lungans vener) kan användning av läkemedel mot PAH, t.ex. Opsumit, leda till lungödem. Om du får tecken på lungödem när du använder Opsumit, t.ex. en plötslig och kraftig andfåddhet och syrebrist, **tala om det för läkaren omedelbart.** Läkaren kan göra fler tester och bestämmer sedan vilken behandling som lämpar sig bäst för dig.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn under 2 år eftersom effekt och säkerhet inte har fastställts.

Andra läkemedel och Opsumit

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du eller barnet tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta något annat läkemedel.

Opsumit kan påverka andra läkemedel.

Om du tar eller ger Opsumit tillsammans med andra läkemedel, inklusive de som nämns nedan, kan effekten av Opsumit eller andra läkemedel förändras. Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder något av följande läkemedel:

- rifampicin, klaritromycin, telitromycin, ciprofloxacin, erytromycin (antibiotika som används vid behandling av infektioner)
- fenytoin (ett läkemedel som används vid behandling av krampanfall)
- karbamazepin (används vid behandling av depression och epilepsi)

- johannesört (ett traditionellt växtbaserat läkemedel som används vid behandling av lätt nedstämdhet)
- ritonavir, sakvinavir (används vid behandling av HIV-infektioner)
- nefazodon (används vid behandling av depression)
- ketokonazol (undantaget schampo), flukonazol, itrakonazol, mikonazol, vorikonazol (läkemedel som används mot svampinfektioner)
- amiodaron (för att kontrollera hjärtrytmen)
- ciklosporin (används för att förebygga avstötning av organ efter en transplantation)
- diltiazem, verapamil (för att behandla högt blodtryck eller specifika hjärtproblem).

Opsumit med mat

Om du tar piperin som kosttillskott kan detta förändra hur kroppen svarar på vissa läkemedel, däribland Opsumit. Tala med läkare eller apotekspersonal om detta gäller dig.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Opsumit kan skada fostret om du blev gravid före, under eller strax efter behandlingen.

- Om du kan bli gravid ska du använda ett tillförlitligt preventivmedel medan du tar Opsumit. Tala med din läkare om detta.
- Ta inte Opsumit om du är gravid eller planerar att bli gravid.
- Om du blir gravid eller tror att du kan vara gravid under tiden som du tar Opsumit, eller kort tid efter att du slutat ta Opsumit (upp till en månad), ska du omedelbart kontakta din läkare.

Om du är kvinna och kan bli gravid, kommer läkaren att vilja göra ett graviditetstest innan du börjar med Opsumit och med jämna mellanrum (en gång i månaden) medan du tar Opsumit.

Det är okänt om Opsumit utsöndras i bröstmjölk. Du ska inte amma medan du tar Opsumit. Tala med din läkare om detta.

Fertilitet

Om du är man och tar Opsumit är det möjligt att detta läkemedel kan minska antalet spermier. Tala med din läkare om du har några frågor eller funderingar kring detta.

Körförmåga och användning av maskiner

Opsumit kan orsaka biverkningar som huvudvärk och lågt blodtryck (se avsnitt 4) och symtomen på ditt tillstånd kan också göra att du är mindre lämplig att cykla, köra bil eller använda maskiner.

Opsumit innehåller isomalt och natrium

Opsumit innehåller ett sockersubstitut som heter isomalt. Om du inte tål vissa sockerarter bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs. är nästintill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar eller ger Opsumit

Opsumit ska endast förskrivas av läkare som har erfarenhet av att behandla pulmonell arteriell hypertension.

Ta eller ge alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Rekommenderad dos

Läkaren bestämmer antalet Opsumit-tabletter utifrån barnets kroppsvikt.

Hur du tar eller ger detta läkemedel

- Ta eller ge Opsumit dispergerbara tabletter en gång dagligen.
- Ta eller ge dem vid ungefär samma tidpunkt varje dag.
- De kan tas eller ges med eller utan mat.

Ta eller ge Opsumit dispergerbara tabletter endast som en oral suspension

Opsumit dispergerbara tabletter måste lösas upp i vätska för att bilda en oral suspension innan de kan ges till patienter. Den orala suspensionen kan beredas antingen i en sked eller i ett litet glas. Var noga med att hela dosen sväljs. Händerna måste tvättas och torkas noggrant före och efter beredning av läkemedlet.

Hur du bereder och tar eller ger den orala suspensionen med hjälp av en sked

1. Bered den orala suspensionen genom att tillsätta det föreskrivna antalet dispergerbara tabletter i rumstempererat dricksvatten på en sked.
2. Rör försiktigt om vätskan i 1 till 3 minuter med hjälp av spetsen på en kniv. Ge antingen den vita grumliga vätskan till barnet direkt eller blanda den med en liten portion äppelmos eller yoghurt för att underlätta administreringen.
3. Tillsätt lite mer vatten, äppelmos eller yoghurt i skeden och låt barnet svälja det för att säkerställa att allt läkemedel har tagits.
4. Om läkemedlet inte tas direkt ska du kassera det och bereda en ny dos.

Som alternativ till att dricka vatten kan den orala suspensionen beredas i apelsinjuice, äppeljuice eller minimjölk.

Hur du bereder och tar eller ger den orala suspensionen med hjälp av ett litet glas

1. Bered den orala suspensionen genom att tillsätta det föreskrivna antalet dispergerbara tabletter i en liten mängd (högst 100 ml) rumstempererat dricksvatten i ett litet glas.
2. Rör försiktigt om med en sked i 1 till 2 minuter. Låt barnet dricka den resulterande vita grumliga vätskan direkt.
3. Tillsätt lite mer vatten i det lilla glaset och rör om med samma sked och låt barnet dricka upp hela innehållet i glaset för att kontrollera att allt läkemedel har tagits.
4. Om läkemedlet inte tas direkt ska det kasseras och en ny dos beredas.

Särskild information för vårdgivare

Vårdgivare uppmanas att undvika kontakt med suspensioner av Opsumit dispergerbara tabletter. Tvätta händerna noggrant före och efter beredning av suspensionen.

Om du har tagit eller gett för stor mängd av Opsumit

Om du har tagit eller gett fler tabletter än du ska, kan du drabbas av huvudvärk, illamående eller kräkningar. Rådfråga din läkare.

Om du har glömt att ta eller ge Opsumit

Om du har glömt att ta eller ge Opsumit ska du ta eller ge dosen så snart du kommer ihåg det. Fortsätt sedan ta eller ge tabletterna vid vanlig tid. Ta eller ge inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du slutar att ta eller ge Opsumit

Opsumit är en behandling som du behöver fortsätta ta för att din PAH ska hållas under kontroll. Sluta inte ta Opsumit om du inte har kommit överens om det med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Mindre vanliga allvarliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Allergiska reaktioner (svullnad runt ögonen, i ansiktet, läpparna, tungan eller svalget, klåda och/eller hudutslag)

Om du märker något av dessa tecken, tala om det för läkaren omedelbart.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Anemi (långt antal röda blodkroppar) eller sänkt hemoglobinvärde
- Huvudvärk
- Bronkit (inflammation i luftrören)
- Nasofaryngit (inflammation i näsa och svalg)
- Ödem (svullnad), särskilt i anklar och fötter

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Faryngit (inflammation i svalget)
- Influensa
- Urinvägsinfektion
- Hypotoni (långt blodtryck)
- Nästäppa
- Förhöjda levervärden
- Leukopeni (minskat antal vita blodkroppar)
- Trombocytopeni (minskat antal blodplättar)
- Blodvallning (hudrodnad)
- Ökad blödning från livmodern

Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar

De biverkningar som anges ovan kan även förekomma hos barn. Ytterligare biverkningar som är mycket vanligt förekommande hos barn är övre luftvägsinfektion (infekterad näsa, bihålor eller hals) och gastroenterit (inflammation i mage och tarm). Rinit (kliande, rinnande eller täppt näsa) var vanligt förekommande hos barn.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Opsumit ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är macitentan. Varje dispergerbar tablett innehåller 2,5 mg macitentan.
- Övriga innehållsämnen är mannitol (E421), isomalt (E953), kroskarmellosnatrium (E468), magnesiumstearat (E470b) (se avsnitt 2 "Opsumit innehåller isomalt och natrium").

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Opsumit 2,5 mg dispergerbara tabletter är vita till nästan vita, runda, med "2.5" på ena sidan och "Mn" på den andra.

Opsumit tillhandahålls som 2,5 mg dispergerbara tabletter, förpackade i perforerade endosblister (aluminium/aluminium) innehållande 30 x 1 dispergerbara tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
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: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
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 Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.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
JNJ-SI-safety@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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.