1. LÄKEMEDLETS 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. LÄKEMEDELSFORM

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).

Pediatrisk population

Opsumit, som monoterapi eller i kombination, är indicerat för långtidsbehandling av pulmonell arteriell hypertension (PAH) hos pediatriska 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 administreringssätt

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

Dosering

Vuxna och pediatriska 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 pediatriska patienter som väger minst 40 kg. För pediatriska 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 × 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 × 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 × ULN) (se avsnitt 4.2 och 4.3) och rekommenderas inte till patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning. Analys av leverenzymer 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 relevant förhöjda aminotransferasvärden, eller om höjningarna åtföljs av förhöjt bilirubinvärde > 2 × 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. itrakonazol, 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, 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-enzymer.

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 bröstmjölk. Hos råtta 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 spermatogenesen 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 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 (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100, < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100); sällsynta (≥ 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

Blodkärl	Vanliga	Hypotoni[2], blodvallning
Andningsvägar, bröstkorg 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 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 17×10^9/l jämfört med en minskning på 11×10^9/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 pediatriska 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 pediatriska populationen med den som observerats hos den vuxna populationen. Förutom de biverkningar som anges ovan rapporterades följande pediatriska 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 pediatriska population med den som observerats hos den vuxna populationen och den pediatriska 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 pediatriska 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 till

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdosering

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 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 (försämrad 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 oblindat 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.

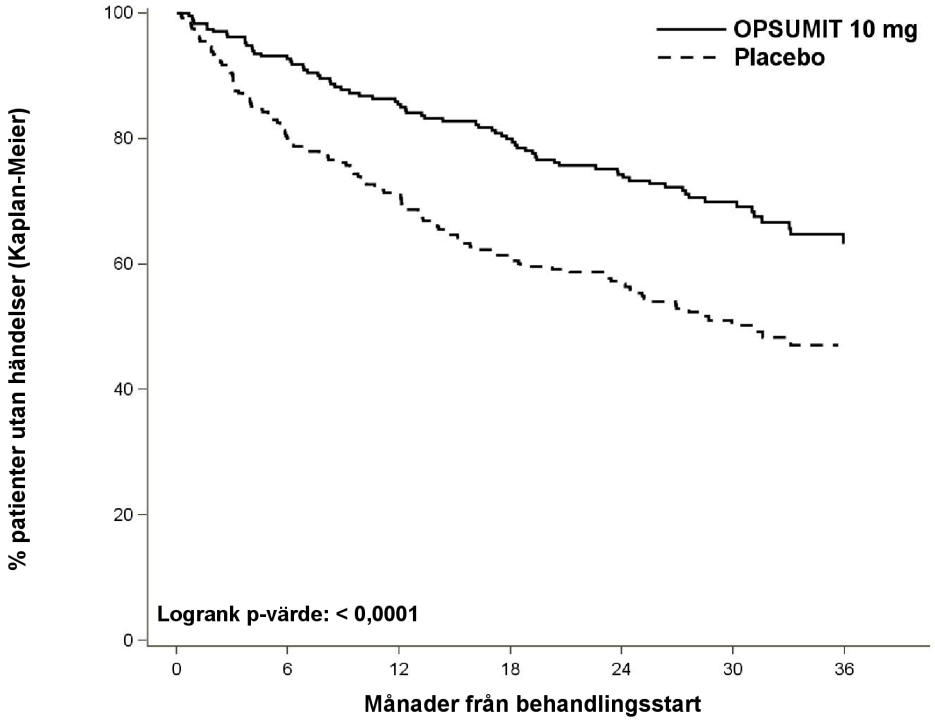
Idiopatisk eller ärftlig PAH var den vanligaste etiologin i studiepopulationen (57 %), följt av PAH orsakad av bindvävssjukdomar (31 %), PAH associerad med korrigerade enkla kongenitala hjärtfel (8 %) och PAH med annan etiologi (läkemedel och toxiner [3 %] och HIV [1 %]).

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 risk-reduktion	Relativ riskreduktion (97,5 % CI)	HR [a] (97,5 % CI)	Logrank p-värde
Morbiditet/mortalitets-händelser [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

Försämrad 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 × (1 - 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/m^2 (97,5 % CI: 0,28 till 0,93 l/min/m^2) 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 pediatriska 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 pediatriska 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 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.

<u>Absorption</u>

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 binds i hög grad till plasmaproteiner (> 99 %), främst till albumin och i mindre utsträckning till alfa-1-glykoproteinsyra. Macitentan och dess aktiva metabolit ACT-132577 distribueras väl i vävnaderna vilket visas av den skenbara distributionsvolymen (Vss/F) på cirka 50 l för macitentan och 40 l för ACT-132577.

Metabolism

Macitentan har fyra primära metaboliseringsvägar. Oxidativ depropylering av sulfamiden resulterar i en farmakologiskt aktiv metabolit. 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).

Pediatrisk population (≥ 1 månad till under 18 år)

Farmakokinetiken för macitentan och dess aktiva metabolit aprocitentan karaktäriserades hos 47 pediatriska 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 pediatriska 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 upprepad dos 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 försämrad 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 testikelnervandring, 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

<u>Tablettkärna</u>
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

04/2025

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