

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Opsumit 10 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 10 mg macitentan.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukken tablet indeholder cirka 37 mg lactose (som monohydrat) og cirka 0,06 mg sojalecithin (E322).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet).

5,5 mm, runde, bikonvekse, hvide til råhvide, filmovertrukne tabletter, der er præget med "10" på begge sider.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Opsumit er indiceret som monoterapi eller i kombination med andre lægemidler til langvarig behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH) hos voksne patienter i WHO-funktionsklasse II eller III.

Der er påvist effekt i en PAH-population, der omfattede idiopatisk og arvelig PAH, PAH forbundet med bindevævssygdomme og PAH forbundet med korrigeret simpel kongenit hjertesygdom (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør kun indledes og monitoreres af en læge med erfaring i behandling af PAH.

Dosering

Den anbefalede dosis er 10 mg én gang dagligt.

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter over 65 år (se pkt. 5.2). Der er begrænset klinisk erfaring med patienter over 75 år. Opsumit bør derfor anvendes med forsigtighed i denne population (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

Baseret på farmakokinetiske data er det ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med mild, moderat eller svær leverinsufficiens (se pkt. 4.4 og 5.2). Der er imidlertid ingen klinisk erfaring med brug af macitentan hos PAH-patienter med moderat eller svær leverinsufficiens. Opsumit må ikke

påbegyndes hos patienter med svær leverinsufficiens eller klinisk signifikant forhøjede leveraminotransferaser (over 3 gange den øvre normalgrænse ($> 3 \times \text{ULN}$); se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Baseret på farmakokinetiske data er det ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nyreinsufficiens. Der er ingen klinisk erfaring med brug af macitentan hos PAH-patienter med svær nyreinsufficiens. Det frarådes at bruge Opsumit hos patienter, der er i dialyse (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Macitentan's sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

De filmovertrukne tabletter kan ikke deles. De skal synkes hele med vand. De kan tages sammen med eller uden føde.

Opsumit skal tages hver dag på cirka samme tidspunkt. Hvis patienten glemmer en dosis af Opsumit, instrueres patienten i at tage den så hurtigt som muligt og derefter tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Patienten skal gives besked om at ikke tage to doser på samme tid, hvis en dosis er glemt.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof, soja eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Graviditet (se pkt. 4.6).
- Kvinder i den fertile alder, der ikke anvender sikker kontraception (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Amning (se pkt. 4.6).
- Patienter med svær leverinsufficiens (med eller uden cirrose) (se pkt. 4.2).
- Leveraminotransferaseniveauer ved baseline (aspartataminotransferaser (ASAT) og/eller alaninaminotransferaser (ALAT) $> 3 \times \text{ULN}$) (se pkt. 4.2 og 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Benefit/risk-forholdet af macitentan er ikke klarlagt hos patienter med pulmonal arteriel hypertension i WHO-funktionsklasse I.

Leverfunktion

Stigninger i leveraminotransferaser (ASAT, ALAT) er blevet forbundet med PAH og med endothelinreceptorantagonister (ERA'er). Opsumit må ikke initieres hos patienter, der har svær leverinsufficiens eller forhøjede aminotransferaseniveauer ($> 3 \times \text{ULN}$) (se pkt. 4.2 og 4.3), og anvendelse frarådes hos patienter med moderat leverinsufficiens. Der skal indhentes leverenzymprøver inden indledning af Opsumit.

Patienter bør monitoreres for tegn på leverskade, og det anbefales at kontrollere ALAT og ASAT en gang om måneden. Hvis der opstår vedvarende, uforklarlige, klinisk relevante stigninger i aminotransferaseniveauerne, eller hvis stigninger er ledsaget af en stigning i bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ eller af kliniske symptomer på leverskade (f.eks. ikterus), skal behandlingen med Opsumit seponeres.

Det kan overvejes at genoptage behandlingen med Opsumit, når leverenzymniveauerne igen ligger inden for normalområdet hos patienter, der ikke har haft kliniske symptomer på leverskade. Det anbefales at søge rådgivning hos en hepatolog.

Hæmoglobinkoncentration

Endothelinreceptorantagonister (ERA'er), herunder macitentan, er blevet forbundet med fald i hæmoglobinkoncentrationen (se pkt. 4.8). I placebokontrollerede studier var macitentanrelaterede fald i hæmoglobinkoncentrationen ikke-progressive. De var stabiliseret efter de første 4 til 12 ugers behandling og forblev stabile under kronisk behandling. Der er rapporteret om tilfælde af anæmi, der krævede transfusion af blodceller, med macitentanog andre ERA'er. Det frarådes at påbegynde behandling med Opsumit hos patienter med svær anæmi. Det anbefales at måle hæmoglobinkoncentrationerne før indledning af behandlingen og at gentage sådanne målinger efter klinisk behov under behandlingen.

Pulmonal veno-okklusiv sygdom

Der er rapporteret om tilfælde af lungeødemer i forbindelse med brug af vasodilatorer (hovedsageligt prostacykliner) hos patienter med pulmonal veno-okklusiv sygdom. Som følge heraf skal der tages højde for muligheden for pulmonal veno-okklusiv sygdom, hvis der opstår tegn på lungeødemer, når macitentanadministreres til patienter med PAH.

Brug hos kvinder i den fertile alder

Behandling med Opsumit bør først indledes hos kvinder i den fertile alder, når graviditet er blevet udelukket, når der er givet tilstrækkelig rådgivning om kontrception, og kvinden anvender sikker kontrception (se pkt. 4.3 og 4.6). Kvinder skal undgå graviditet i en måned efter seponering af Opsumit. Det anbefales at foretage månedlige graviditetstest under behandlingen med Opsumit med henblik på tidlig konstatering af graviditet.

Samtidig brug af stærke CYP3A4-induktorer

Stærke CYP3A4-induktorer kan nedsætte effekten af macitentan. Kombination af macitentanog stærke CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, hypericum perforatum, carbamazepin og phenytoin) bør undgås (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af stærke CYP3A4-hæmmere

Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af macitentan og stærke CYP3A4-hæmmere (f.eks. itraconazol, ketoconazol, voriconazol, clarithromycin, telithromycin, nefazodon, ritonavir og saquinavir) (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af moderate dobbelte eller kombinerede CYP3A4- og CYP2C9-hæmmere

Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af macitentan og moderate dobbelte CYP3A4- og CYP2C9-hæmmere (f.eks. fluconazol og amiodaron) (se pkt. 4.5).

Der skal også udvises forsigtighed ved samtidig administration af macitentan og både en moderat CYP3A4-hæmmer (f.eks. ciprofloxacin, ciclosporin, diltiazem, erythromycin, verapamil) og en moderat CYP2C9-hæmmer (f.eks. miconazol, piperin) (se pkt. 4.5).

Nedsat nyrefunktion

Patienter med nyreinsufficiens kan have større risiko for at opleve hypotension og anæmi under behandlingen med macitentan. Det bør derfor overvejes at monitorere blodtryk og hæmoglobin. Der er ingen klinisk erfaring med brug af macitentan hos PAH-patienter med svær nyreinsufficiens. Det anbefales at udvise forsigtighed i denne population. Der er ingen erfaring med brug af Opsumit hos patienter, der er i dialyse. Det frarådes derfor at anvende Opsumit i denne population (se pkt. 4.2 og 5.2).

Ældre

Der er begrænset klinisk erfaring med macitentan hos patienter over 75 år. Opsumit bør derfor anvendes med forsigtighed i denne population (se pkt. 4.2).

Hjælpstoffer

Opsumit indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Opsumit indeholder sojalecithin. Hvis en patient er overfølsom over for soja, må Opsumit ikke anvendes (se pkt. 4.3).

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

In vitro-studier

Cytochrom P450 CYP3A4 er det vigtigste enzym, der er involveret i metabolismen af macitentan og i dannelsen af dets aktive metabolit, med mindre bidrag fra CYP2C8-, CYP2C9- og CYP2C19-enzymene (se pkt. 5.2). Macitentan og dets aktive metabolit har ingen klinisk relevante hæmmende eller inducerende effekter på cytochrom P450-enzymene.

Macitentan og dets aktive metabolit er ikke hæmmere af hepatiske eller renale optagstransportører i klinisk relevante koncentrationer, herunder de organiske aniontransporterende polypeptider (OATP1B1 og OATP1B3). Macitentan og dets aktive metabolit er ikke relevante substrater af OATP1B1 og OATP1B3 men overføres til leveren via passiv diffusion.

Macitentan og dets aktive metabolit i klinisk relevante koncentrationer hæmmer ikke hepatiske eller renale effluxpumper, herunder det multilægemiddelresistente protein (P-gp, MDR-1) og multilægemiddel- og toksinekstrusionstransportørerne (MATE1 og MATE2-K). Macitentan er ikke et substrat for P-gp/MDR-1.

Macitentan og dets aktive metabolit i klinisk relevante koncentrationer interagerer ikke med de proteiner, der er involveret i den hepatiske galdesalttransport, dvs. Galdesalteksporthumpen (BSEP) og det natriumafhængige taurocholat-co-transporterende polypeptid (NTCP).

In vivo-studier

Stærke CYP3A4-induktorer: Samtidig behandling med rifampicin (potent CYP3A4-induktor) 600 mg dagligt reducerede steady-state-eksponeringen for macitentan med 79 % men påvirkede ikke eksponeringen for den aktive metabolit. Der skal tages højde for nedsat effekt af macitentan ved samtidig brug af en stærk CYP3A4-induktor, såsom rifampicin. Kombination af macitentan og stærke CYP3A4-induktorer bør undgås (se pkt. 4.4).

Ketoconazol: Ved brug af 400 mg ketoconazol, der er en stærk CYP3A4-hæmmer, én gang dagligt steg eksponeringen for macitentan ca. to gange. Den forventede stigning var cirka tre gange højere ved administration af ketoconazol 200 mg to gange dagligt ved brug af en fysiologisk baseret farmakokinetisk (PBPK) model. Der skal tages højde for usikkerheden ved sådanne modeller. Eksponeringen for macitentans aktive metabolit faldt med 26 %: Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af macitentan og stærke CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.4).

Fluconazol: Ved brug af 400 mg fluconazol, der er en moderat dobbelt CYP3A4- og CYP2C9-hæmmer, dagligt kan eksponeringen for macitentan stige ca. 3,8 gange baseret på PBPK modellering. Der var dog ingen klinisk relevant ændring i eksponering for macitentans aktive

metabolit. Der skal tages højde for usikkerheden ved sådanne modeller. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af macitentan og moderate dobbelte CYP3A4- og CYP2C9-hæmmere (f.eks. fluconazol og amiodaron) (se pkt. 4.4).

Der skal også udvises forsigtighed ved samtidig administration af macitentan og både en moderat CYP3A4-hæmmer (f.eks. ciprofloxacin, ciclosporin, diltiazem, erythromycin, verapamil) og en moderat CYP2C9-hæmmer (f.eks. miconazol, piperin) (se pkt. 4.4).

Warfarin: Gentagne doser af 10 mg macitentan én gang dagligt havde ingen effektpå eksponeringen for S-warfarin (CYP2C9-substrat) eller R-warfarin (CYP3A4-substrat) efter en enkelt dosis af 25 mg warfarin. Den farmakodynamiske effekt af warfarin på INR (international normaliseret ratio) blev ikke påvirket af macitentan. Farmakokinetikken af macitentan og dets aktive metabolit blev ikke påvirket af warfarin.

Sildenafil: Ved steady-state var eksponeringen for sildenafil 20 mg tre gange dagligt øget med 15 % ved samtidig administration af macitentan 10 mg én gang dagligt. Sildenafil, der er et CYP3A4-substrat, påvirkede ikke farmakokinetikken af macitentan, men der blev set en reduktion på 15 % i eksponeringen for den aktive metabolit af macitentan. Disse ændringer anses ikke for at være af klinisk relevans. I et placebokontrolleret forsøg med patienter med PAH blev der påvist effekt og sikkerhed af macitentan i kombination med sildenafil.

Ciclosporin A: Samtidig behandling med ciclosporin A (kombineret CYP3A4- og OATP-hæmmer) 100 mg to gange dagligt ændrede ikke steady-state-eksponeringen for macitentan og dets aktive metabolit i klinisk relevant omfang.

Hormonelle antikonceptiva: Macitentan 10 mg én gang dagligt påvirkede ikke farmakokinetikken af et oralt antikonceptivum (norethisteron 1 mg og ethinylestradiol 35 µg).

Lægemedler, der er substrat for brystcancerresistent protein (BCRP): Macitentan 10 mg én gang dagligt påvirkede ikke farmakokinetikken af lægemedler, der er substrat for BCRP (riociguat 1 mg; rosuvastatin 10 mg).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Brug hos kvinder i den fertile alder/Kontraktion hos mænd og kvinder

Behandling med Opsumit må først indledes hos kvinder i den fertile alder, når graviditet er blevet udelukket, når der er givet tilstrækkelig rådgivning om kontraktion, og når kvinden anvender sikker kontraktion (se pkt. 4.3 og 4.4). Kvinder skal undgå graviditet i en måned efter seponering af Opsumit. Det anbefales at foretage månedlige graviditetstest under behandlingen med Opsumit, så eventuel graviditet kan konstateres så hurtigt som muligt.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af macitentan til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er stadig ukendt. Opsumit er kontraindiceret under graviditeten og hos fertile kvinder, der ikke anvender sikker kontraktion (se pkt. 4.3).

Amning

Det er ukendt, om macitentan udskilles i human mælk. Hos rotter udskilles macitentan og dets metabolitter i mælken under diegivning (se pkt. 5.3). Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko hos ammede børn. Opsumit er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

Mandlig fertilitet

Der er set udvikling af testikulær tubulær atrofi hos handyr efter behandling med macitentan (se pkt. 5.3). Det er uvist, hvilken relevans dette har hos mennesker, men en forringelse af spermatogenesisen kan ikke udelukkes.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Macitentan påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er ikke udført studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan imidlertid forekomme bivirkninger (f.eks. hovedpine og hypotension), som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen.

De hyppigst indberettede bivirkninger er nasofaryngitis (14 %), hovedpine (13,6 %) og anæmi (13,2 %, se pkt. 4.4). Størstedelen af bivirkningerne er af mild til moderat sværhedsgrad.

Bivirkningsliste i tabelform

Sikkerheden af macitentan er blevet vurderet i et langvarigt placebokontrolleret forsøg med 742 patienter med symptomatisk PAH (SERAPHIN-studiet). Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 103,9 uger i den gruppe, der fik macitentan 10 mg, og 85,3 uger i placebogruppen. Bivirkninger forbundet med macitentan i dette kliniske studie er angivet i tabellen nedenfor.

Hyppighederne er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældent ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Nasofaryngitis
	Meget almindelig	Bronchitis
	Almindelig	Faryngitis
	Almindelig	Influenza
	Almindelig	Urinvejsinfektion
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Anæmi, fald i hæmoglobin ⁵
	Almindelig	Leukopeni ⁶
	Almindelig	Trombocytopeni ⁷
Lever og galdeveje	Almindelig	Øgede aminotransferaser ⁴
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhedsreaktioner (f.eks. angioødem, pruritus, udslæt) ¹

Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypotension ²
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Nasal obstruktion ¹
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Ødem, væskeretention ³

¹ Data udledt fra samlede placebokontrollerede studier.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

² Hypotension er blevet forbundet med brug af ERA'er, herunder macitentan. I et langvarigt dobbeltblindet studie hos patienter med PAH blev der rapporteret om hypotension hos 7,0 % og 4,4 % af de patienter, der fik hhv. macitentan 10 mg og placebo. Det svarede til 3,5 hændelser / 100 patientår med macitentan 10 mg vs. 2,7 hændelser / 100 patientår med placebo.

³ Ødem/væskeretention er blevet forbundet med brug af ERA'er, herunder macitentan. I et langvarigt dobbeltblindet studie hos patienter med PAH var forekomsten af ødemrelaterede bivirkninger i den gruppe, der fik macitentan 10 mg, og i placebogruppen henholdsvis 21,9 % og 20,5 %. I et dobbeltblindet studie hos patienter med idiopatisk lungefibrose var forekomsten af bivirkninger i form af perifere ødemer i macitengruppen og placebogruppen henholdsvis 11,8 % og 6,8 %. I to dobbeltblindede kliniske studier hos patienter med fingersåri forbindelse med systemisk sklerose var forekomsten af bivirkninger i form af perifere ødemer fra 13,4 % til 16,1 % i de grupper, der fik macitentan 10 mg, og fra 6,2 % til 4,5 % i placebo grupperne.

Abnorme laboratorieværdier

⁴Leveraminotransferaser

Forekomsten af øgede aminotransferaser (ALAT/ASAT) > 3 x ULN var 3,4 % med macitentan 10 mg og 4,5 % med placebo i et dobbeltblindet studie med PAH-patienter. Øgninger > 5 x ULN optrådte hos 2,5 % af de patienter, der fik macitentan 10 mg, og hos 2 % af de patienter, der fik placebo.

⁵Hæmoglobin

I et dobbeltblindet studie hos patienter med PAH var macitentan 10 mg forbundet med et gennemsnitligt fald i hæmoglobin på 0,62 mmol/l i forhold til placebo. Der blev rapporteret om et fald i hæmoglobinkoncentration i forhold til udgangsvurderingen til under 6,2 mmol/l hos 8,7 % af de patienter, der blev behandlet med macitentan 10 mg, og hos 3,4 % af de patienter, der blev behandlet med placebo.

⁶Hvide blodlegemer

I et dobbeltblindet studie hos patienter med PAH var macitentan 10 mg forbundet med et fald i det gennemsnitlige leukocytaltal i forhold til udgangsvurderingen på $0,7 \times 10^9/l$, hvorimod der ikke var nogen ændringer hos de patienter, der blev behandlet med placebo.

⁷Trombocytter

I et dobbeltblindet studie hos patienter med PAH var macitentan 10 mg forbundet med et fald i det gennemsnitlige trombocytaltal på $17 \times 10^9/l$ vs. et gennemsnitligt fald på $11 \times 10^9/l$ hos de patienter, der blev behandlet med placebo.

Langtidssikkerhed

Ud af 742 patienter, som deltog i det pivotale, dobbeltblindede SERAPHIN-studie, indgik 550 patienter i et langvarigt åbent (OL – open label) forlængelsesstudie. OL-kohorten omfattede 182 patienter, som fortsatte med macitentan 10 mg, og 368 patienter, som fik placebo eller macitentan 3 mg og krydsede over til macitentan 10 mg.

Langtidsopfølgningen på disse 550 patienter over en gennemsnitlig eksponering på 3,3 år og en maksimal eksponering på 10,9 år viste en sikkerhedsprofil, som svarede til den, der er beskrevet herover for SERAPHIN-studiets dobbeltblindede fase.

Pædiatrisk population

Sikkerhed af macitentan hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Macitentan er blevet administreret som en enkelt dosis på op til 600 mg hos raske personer. Der blev set bivirkninger i form af hovedpine, kvalme og opkastning. I tilfælde af overdosering skal der gives almen understøttende behandling efter behov. Da macitentan har en høj proteinbindingsgrad er dialyse sandsynligvis uden virkning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antihypertensiva, antihypertensiva til pulmonal arteriel hypertension. ATC-kode: C02KX04.

Virkningsmekanisme

Endothelin (ET)-1 og dets receptorer (ET_A og ET_B) medierer en række virkninger, såsom vasokonstriktion, fibrose, proliferation, hypertrofi og inflammation. Ved sygdomstilstande såsom PAH er det lokale ET-system opreguleret og involveret i vaskulær hypertrofi og organbeskadigelse.

Macitentan er en oralt aktiv, potent endothelinreceptorantagonist med virkning på både ET_A- og ET_B-receptorer og cirka 100 gange mere selektiv over for ET_A end over for ET_B *in vitro*. Macitentan udviser høj affinitet til og vedvarende okkupation af ET-receptorerne i cellerne i den glatte muskulatur i lungearterierne hos mennesker. Dette forhindrer endothelinmedieret aktivering af sekundære beskedsystemer, der resulterer i vasokonstriktion og proliferation af glatte muskelceller.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkning hos patienter med pulmonal arteriel hypertension

Et dobbeltblindet, placebokontrolleret, hændelsesstyret, udfaldsstudie i fase III udført på flere centre ('multicenter') og med parallelgrupper (AC-055-302/SERAPHIN) inkluderede i alt 742 patienter med symptomatisk PAH, der blev randomiseret til tre behandlingsgrupper (placebo [N = 250], 3 mg [N = 250] eller 10 mg [N = 242] macitentan én gang dagligt), med henblik på at vurdere den langsigtede virkning på morbiditet og mortalitet.

Størstedelen af de inkluderede patienter (64 %) var ved udgangspunktet ('baseline') i behandling med en stabil dosis af en specifik PAH-behandling, enten orale phosphodiesterasehæmmere (61 %) og/eller inhalerede/orale prostanoider (6 %).

Det primære endepunkt var tid til første forekomst af en morbiditets- eller mortalitetshændelse indtil afslutningen af dobbeltblindet behandling. Dette var defineret som død eller atrieseptostomi eller lungetransplantation eller indledning af intravenøse (i.v.) eller subkutane (s.c.) prostanoider eller anden forværring af PAH. Anden forværring af PAH var defineret som forekomst af alle tre af følgende komponenter: et vedvarende fald i 6-minutters gangdistance (6MWD) på mindst 15 % i forhold til udgangsværdien, forværring af PAH-symptomer (forværring af WHO-funktionsklasse eller højresidigt hjertesvigt) og behov for ny behandling mod PAH. Alle hændelser blev bekræftet af en uafhængig bedømmelseskomité, der var blindet over for behandlingstildelingen.

Alle patienter blev fulgt med henblik på vital status indtil studiets afslutning. Studiet blev afsluttet, da det prædefinerede antal af primære endepunkter var nået. I den periode, der lå imellem behandlingens afslutning og studiets afslutning, kunne patienterne få åben macitentan 10 mg eller anden PAH-behandling. Den samlede, gennemsnitlige varighed af blindet behandling var 115 uger (op til højst 188 uger med macitentanbehandling).

Den gennemsnitlige alder af samtlige patienter var 46 år (aldersområde: 12-85 år, herunder 20 patienter under 18 år, 706 patienter i alderen 18-74 år og 16 patienter på 75 år eller derover), og størstedelen af forsøgsdeltagerne var kaukasere (55 %) og kvinder (77 %). Cirka hhv. 52 %, 46 % og 2 % af patienterne var i WHO-funktionsgruppe II, III og IV

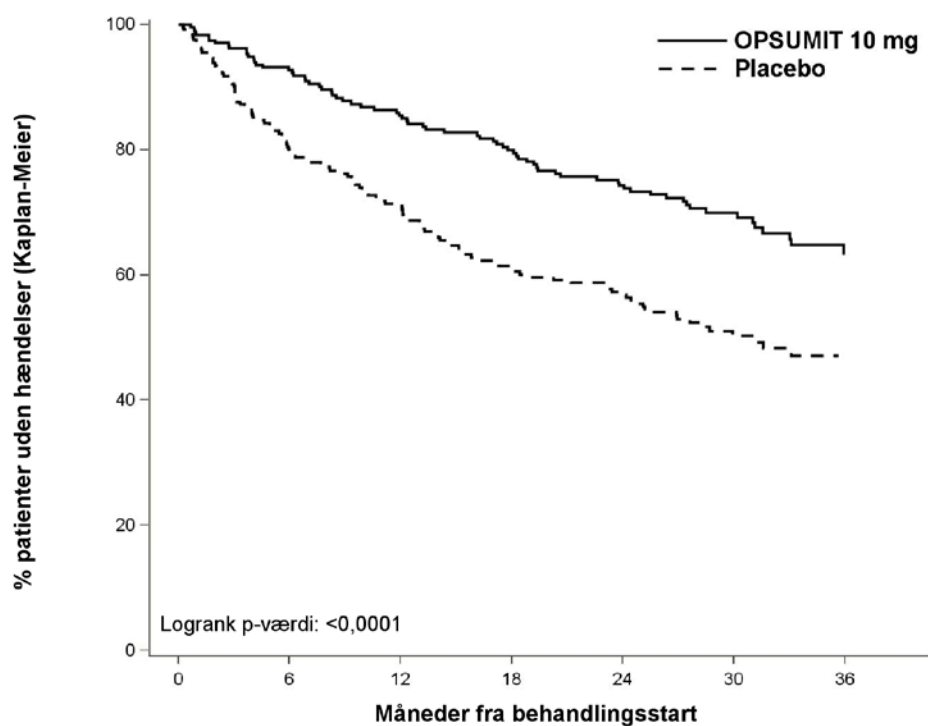
Idiopatisk eller arvelig PAH var den mest almindelige ætiologi i studiepopulationen (57 %) efterfulgt af PAH på grund af bindevævssygdom (31 %), PAH forbundet med korrigeret simpel kongenit hjertesygdom (8 %) og PAH forbundet med andre ætiologier (lægemidler og toksiner [3 %] og hiv [1 %]).

Udfaldsrelaterede endepunkter

Behandling med macitentan 10 mg resulterede i en risikoreduktion på 45 % (risikoforhold [HR] 0,55; 97,5 % CI: 0,39 til 0,76; logrank $p < 0,0001$) i det sammensatte endepunkt bestående af morbiditet-mortalitet indtil behandlingens afslutning sammenlignet med placebo [Figur 1 og Tabel 1]. Behandlingens effekt indsatte tidligt og blev opretholdt.

Effekten af macitentan 10 mg på det primære endepunkt var konsekvent på tværs af undergrupper af alder, køn, etnisk oprindelse, geografisk region, ætiologi og WHO-funktionsklasse (I/II og III/IV), både som monoterapi og i kombination med anden PAH-behandling.

Figur 1 Kaplan-Meier-estimer af første morbiditets-mortalitetshændelse i SERAPHIN



Antal i risikogruppen

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

TABEL 1 Opsummering af udfaldsrelaterede hændelser

Endepunkter og statistik	Patienter med hændelser		Behandlingssammenligning: macitentan 10 mg vs. placebo			
	Placebo (N = 250)	Macitentan 10 mg (N = 242)	Absolut risiko-reduktion	Relativ risiko-reduktion (97,5 % CI)	HR ^a (97,5 % CI)	Logrank-p-værdi
Morbiditets-mortalitets-hændelse ^b	53 %	37 %	16 %	45 % (24 %; 61 %)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Dødsfald ^c n (%)	19 (7,6 %)	14 (5,8 %)	2 %	36 % (-42 %; 71 %)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Forværring af PAH n (%)	93 (37,2 %)	59 (24,4 %)	13 %	49 % (27 %; 65 %)	0,51 (0,35; 0,73)	<0,0001
indledning af i.v./s.c. prostanoid n (%)	6 (2,4 %)	1 (0,4 %)	2 %			

^a = baseret på Cox' proportionelle risikomodel
^b = % af patienter med en hændelse efter 36 måneder = 100 × (1 - KM-estimat)
^c = dødsfald af enhver årsag indtil behandlingens afslutning uanset tidligere forværring

Antallet af dødsfald af enhver årsag frem til forsøgets afslutning var 35 med macitentan 10 mg vs. 44 med placebo (Risikoforhold 0,77; 97,5 % CI: 0,46 til 1,28).

Risikoen for PAH-relateret dødsfald eller hospitalisering på grund af PAH frem til behandlingens afslutning var nedsat med 50 % (risikoforhold 0,50; 97,5 % CI: 0,34 til 0,75; logrank p < 0,0001) hos

de patienter, der fik macitentan 10 mg (50 hændelser), sammenlignet med placebo (84 hændelser). Efter 36 måneder havde 44,6 % af patienterne på placebo og 29,4 % af patienterne på macitentan 10 mg (absolut risikoreduktion = 15,2 %) været indlagt for PAH eller var døde af PAH-relateret årsag.

Symptomatiske endepunkter

Motionskapaciteten blev vurderet som et sekundært endepunkt. Behandling med macitentan 10 mg i 6 måneder resulterede i en placebokorrigeret gennemsnitlig stigning i 6MWD på 22 meter (97,5 % CI: 3 til 41; $p = 0,0078$). Evaluering af 6MWD i henhold til funktionsklasse resulterede i en placebokorrigeret gennemsnitlig stigning fra udgangsvurderingen til måned 6 på 37 meter hos patienter i funktionsklasse III/IV (97,5 % CI: 5 til 69) og på 12 meter hos patienter i funktionsklasse I/II (97,5 % CI: -8 til 33).

Den øgning i 6MWD, der blev opnået med macitentan, blev fastholdt igennem hele studiets varighed.

Behandling med macitentan 10 mg i seks måneder medførte 74 % større chance for forbedring i WHO-funktionsklasse i forhold til placebo (risikoforhold 1,74; 97,5 % CI: 1,10 til 2,74; $p = 0,0063$).

Macitentan 10 mg forbedrede livskvaliteten, der blev vurderet på SF-36-spørgeskemaet.

Hæmodynamiske endepunkter

Der blev foretaget en vurdering af hæmodynamiske parametre i en undergruppe af patienter (placebo [N = 67], macitentan 10 mg [N = 57] efter 6 måneders behandling. De patienter, der blev behandlet med macitentan 10 mg, opnåede en gennemsnitlig reduktion på 36,5 % (97,5 % CI: 21,7 til 49,2 %) i den pulmonale vaskulære modstand og en stigning på 0,58 l/minut/m² (97,5 % CI: 0,28 til 0,93 l/minut/m²) i hjerteindeks sammenlignet med placebo.

Langtidsdata for PAH

Under langtidsopfølgningen af 242 patienter, som blev behandlet med macitentan 10 mg i den dobbeltblindede (DB) fase af SERAPHIN-studiet, af hvilke 182 fortsatte med macitentan i det åbne forlængelsesstudie (SERAPHIN OL) (DB/OL-kohorte), var Kaplan-Meier-estimerne for overlevelse efter 1, 2, 5, 7 og 9 år henholdsvis 95 %, 89 %, 73 %, 63 % og 53 %. Den mediane opfølgningstid var 5,9 år.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med macitentan i alle undergrupper af den pædiatriske population med PAH (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken af macitentan og dets aktive metabolit er primært blevet dokumenteret hos raske forsøgsparticipanter. Eksponeringen for macitentan hos patienter med PAH var cirka 1,2 gange højere end hos raske forsøgsparticipanter. Eksponeringen for den aktive metabolit, der er cirka 5 gange mindre potent end macitentan, var cirka 1,3 gange højere hos patienter end hos raske forsøgsparticipanter. Sygdommens sværhedsgrad påvirkede ikke farmakokinetikken af macitentan hos PAH-patienter.

Efter gentagen administration er farmakokinetikken af macitentan dosisproportionel til og med 30 mg.

Absorption

De maksimale plasmakoncentrationer af macitentan opnås cirka 8 timer efter administration. Derefter falder plasmakoncentrationerne af macitentan og dets aktive metabolit langsomt med en terminalhalveringstid på hhv. cirka 16 timer og 48 timer.

Hos raske forsøgsdeltagere påvirker føde ikke eksponeringen for macitentan og dets aktive metabolit. Macitentan kan derfor tages sammen med eller uden føde.

Fordeling

Macitentan og dets aktive metabolit bindes i høj grad til plasmaproteiner (99 %), primært til albumin og i mindre omfang til alfa1-surt glykoprotein. Macitentan og dets aktive metabolit, ACT-132577, fordeles godt til vævene, hvilket viser sig ved et tilsyneladende fordelingsvolumen (F_{ss}/F) af macitentan og ACT-132577 på hhv. cirka 50 l og 40 l.

Biotransformation

Macitentan har fire primære metaboliseringsveje. Oxidativ depropylering af sulfamidet frembringer en farmakologisk aktiv metabolit. Denne reaktion er afhængig af cytochrom P450-systemet, hovedsageligt CYP3A4 (ca. 99 %) med mindre bidrag fra CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19. Den aktive metabolit cirkulerer i humant plasma og kan medvirke til den farmakologiske virkning. Øvrige metaboliseringsveje frembringer produkter uden farmakologisk aktivitet. For disse veje spiller CYP2C9 en dominerende rolle med mindre bidrag fra CYP2C8, CYP2C19 og CYP3A4.

Elimination

Macitentan udskilles først efter omfattende metabolisering. Den primære udskillelsesvej er via urinen, hvor ca. 50 % af dosis genfindes.

Særlige populationer

Alder, køn og etnisk oprindelse har ingen klinisk relevant indvirkning på farmakokinetikken af macitentan og dets aktive metabolit.

Nyreinsufficiens

Eksponeringen for macitentan og dets aktive metabolit var hhv. 1,3 og 1,6 gange højere hos patienter med svær nyreinsufficiens. Denne stigning anses ikke for at være klinisk relevant (se pkt. 4.2 og 4.4).

Leverinsufficiens

Hos patienter med mild, moderat eller svær leverinsufficiens var eksponeringen for macitentan nedsat med hhv. 21 %, 34 % og 6 %, og eksponeringen for den aktive metabolit var nedsat med hhv. 20 %, 25 % og 25 %. Dette fald anses ikke for at være klinisk relevant (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Hos hunde sænkede macitentan blodtrykket ved eksponeringer, der svarede til den terapeutiske eksponering hos mennesker. Der blev set intimafortykkelse af koronararterierne ved eksponeringer, der var 17 gange højere end eksponeringen hos mennesker, efter 4 til 39 ugers behandling. På grund af den artsspecifikke følsomhed og sikkerhedsmargin anses dette fund ikke for at være af relevans hos mennesker.

Der blev set øget levervægt og hepatocellulær hypertrofi hos mus, rotter og hunde efter behandling med macitentan. Disse forandringer var stort set reversible og anses for at være ikke-negative tilpasninger af leveren til øget metabolisk behov.

Macitentan forårsagede minimal til let slimhindehyperplasi og inflammatorisk infiltration i submucosa i næsehulen i alle doser i karcinogenicitetsstudierne med mus. Der blev ikke set nogen effekter i næsehulen i musetoksicitetsstudiet af tre måneders varighed eller i rotte- og hundestudier.

Macitentan var ikke genotoksisk i en række standardprøver *in vitro* og *in vivo*. Macitentan var ikke fototoksisk *in vivo* efter enkelt dosering ved eksponeringer, der var op til 24 gange højere end eksponeringen hos mennesker.

Karcinogenicitetsstudier af 2 års varighed viste intet karcinogent potentiale ved eksponeringer hos rotter og mus, der var hhv. 18 gange og 116 gange højere end eksponeringen hos mennesker.

Der blev set testikulær tubulær dilatation i kroniske toksicitetsstudier med hanrotter og -hunde med sikkerhedsmarginer på hhv. 11,6 og 5,8. Tubulær dilatation var fuldstændigt reversibel. Efter to års behandling blev der set testikulær tubulær atrofi hos rotter ved eksponeringer, der var 4 gange højere end eksponeringen hos mennesker. Der blev set hypospermatogenese i det livslange karcinogenicitetsstudie med rotter og i studiet af toksicitet efter gentagen administration hos hunde ved eksponeringer, der giver sikkerhedsmarginer på 9,7 hos rotter og 23 hos hunde. Sikkerhedsmarginerne vedrørende fertiliteten var 18 hos hanrotter og 44 hos hunrotter. Der blev ikke noteret testikulære påvirkninger hos mus efter behandling af op til 2 års varighed. Effekten af macitentan på den mandlige fertilitet hos mennesker kendes ikke (se pkt. 4.6).

Macitentan var teratogent hos kaniner og rotter i alle afprøvede doser. Hos begge arter blev der set kardiovaskulære abnormiteter og fusion af arcus mandibularis.

Administration af macitentan til hunrotter i maternelle eksponeringer, der var fem gange højere end den humane eksponering, fra den sene drægtighedsperiode til og med den diegivende periode forårsagede nedsat overlevelse hos afkommet og nedsat reproduktionsevne hos afkom, der blev eksponeret for macitentan sent i fostertilværelsen og via mælken i dieperioden.

Behandling af unge rotter fra dag 4 til dag 114 efter fødslen forårsagede nedsat legemsvægtøgning, der medførte sekundære virkninger på udviklingen (let forsinket descensus testium, reversibel reduktion af længden af os longum, forlænget østruscyklus). Der blev set et let forøget præ- og postimplantationstab, fald i gennemsnitligt antal unger og nedsat vægt af testis og epididymis ved eksponeringer, der var 7 gange højere end den humane eksponering. Der blev registreret testikulær tubulær atrofi og minimale virkninger på reproduktionsvariabler og sædmorfologi ved eksponeringer, der var 3,8 gange højere end den humane eksponering.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Lactosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460i)
Natriumstivelsesglycolat Type A
Povidon K-30
Magnesiumstearat (E572)
Polysorbat 80 (E433)

Filmovertræk

Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titandioxid (E171)
Talcum (E553b)
Sojalecithin (E322)
Xanthangummi (E415)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hvide, uigennemsigtige PVC-/PE-/PVdC-/alublister i kartoner indeholdende 15 eller 30 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. december 2013.

Dato for seneste fornyelse: 23. august 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

01/2022

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.