

## **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**

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

Effekt har påvisats i en PAH-population inkluderande idiopatisk och ärftlig PAH, PAH associerad med bindvävssjukdomar och PAH associerad med korrigerade enkla kongenitala hjärtfel (se avsnitt 5.1).

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

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

#### Dosering

Rekommenderad dos är 10 mg en gång dagligen.

#### 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*

Säkerhet och effekt för macitentan för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringssätt

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

Opsumit ska tas varje dag vid ungefär samma tid. 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.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, soja eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Graviditet (se avsnitt 4.6).
- Kvinnor i fertil ålder 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**

Risk/nyttabalansen 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 kvinnor i fertil ålder

Hos kvinnor i fertil ålder 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 iaktas 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 iaktas när macitentan administreras samtidigt med måttliga kombinerade hämmare av CYP3A4 och CYP2C9 (t.ex. flukonazol och amiodaron) (se avsnitt 4.5).

Försiktighet ska också iaktas när macitentan administreras samtidigt med både en måttlig CYP3A4-hämmare (t.ex. ciprofloxacin, cyklosporin, 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

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).

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-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 farmakokinetik-modell (PBPK). Osäkerheten med denna modell bör beaktas. Exponeringen för macitentans aktiva metabolit minskade med 26 %. Försiktighet ska iaktas 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 iaktas när macitentan administreras samtidigt med måttliga kombinerade hämmare av CYP3A4 och CYP2C9 (t.ex. flukonazol och amiodaron) (se avsnitt 4.4).

Försiktighet ska också iaktas när macitentan administreras samtidigt med både en måttlig CYP3A4-hämmare (t.ex. ciprofloxacin, cyklosporin, 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.

*Cyklosporin A:* Samtidig administrering av cyklosporin 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 kvinnor i fertil ålder/preventivmedel för män och kvinnor

Hos kvinnor i fertil ålder 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 kvinnor i fertil ålder som inte använder tillförlitliga preventivmedel (se avsnitt 4.3).

#### Amning

Det är okänt om macitentan utsöndras i bröstmjolk. 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 är nasofaryngit (14 %), huvudvärk (13,6 %) och anemi (13,2 %, se avsnitt 4.4). De flesta biverkningarna är lindriga till måttliga i intensitet.

##### Tabell med lista över biverkningar

Säkerheten hos macitentan har undersökts i en placebokontrollerad långtidsstudie omfattande 742 patienter 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 <sup>5</sup>                                  |
|   | Vanliga        | Leukopeni <sup>6</sup>   |
|   | Vanliga        | Trombocytopeni <sup>7</sup>  |
| Immunsystemet   | Mindre vanliga | Överkänslighetsreaktioner (t.ex. angioödem, klåda, hudutslag) <sup>1</sup> |
| Centrala och perifera nervsystemet                          | Mycket vanliga | Huvudvärk  |
| Blodkärl  | Vanliga        | Hypotoni <sup>2</sup> , blodvällning                                       |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum                     | Vanliga        | Nästappa <sup>1</sup>  |
| Lever och gallvägar   | Vanliga        | Förhöjda aminotransferaser <sup>4</sup>                                    |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Mycket vanliga | Ödem, vätskeretention <sup>3</sup>   |

<sup>1</sup> Uppgifter kommer från poolade placebo-kontrollerade studier.

### Beskrivning av ett urval biverkningar

<sup>2</sup> Hypotoni har associerats med användning av ERA, däribland macitentan. I 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.

<sup>3</sup> Ödem/vätskeretention har associerats med användning av ERA, däribland macitentan. I 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 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 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***

#### <sup>4</sup>Leveraminotransferaser

I 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.

#### <sup>5</sup>Hemoglobin

I 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.

#### <sup>6</sup>Vita blodkroppar

I 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.

#### <sup>7</sup>Trombocyter

I 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 långtids, 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

Säkerheten för macitentan hos barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts.

## 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](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Macitentan har administrerats som enkeldos upp till 600 mg till friska försökspersoner. Biverkningar som huvudvärk, illamående och kräkningar observerades. I händelse av en överdosering måste understödande 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<sub>A</sub> och ET<sub>B</sub>) 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 kärthypertrofi och organskador.

Macitentan är en oralt aktiv potent endotelinreceptorantagonist med verkan på både ET<sub>A</sub>- och ET<sub>B</sub>-receptorer och ungefär 100 gånger mer selektiv för ET<sub>A</sub> jämfört med ET<sub>B</sub> *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 oblandat få macitentan 10 mg eller annan alternativ PAH-behandling. Total behandlingduration 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 (FC) II, 46 % i FC III och 2 % i FC IV.

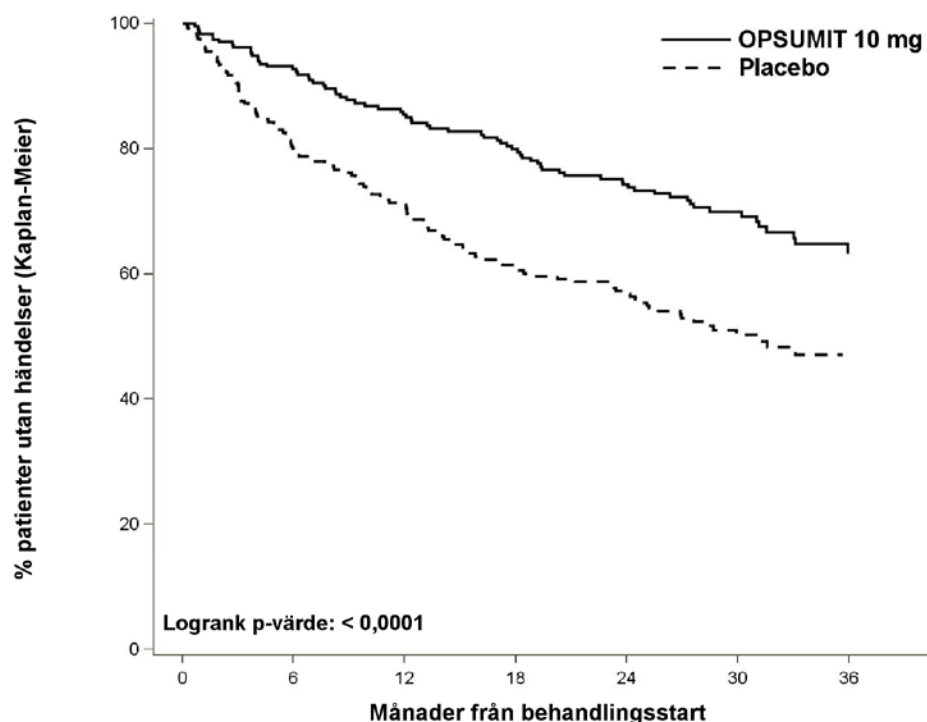
Idiopatisk eller ärftlig PAH var den vanligaste etiologin i studiepopulationen (57 %), följt av PAH orsakad av bindvävssjukdomar (31 %), PAH associerad med korrigerade enkla kongenitala hjärtfel (8 %) och PAH med annan etiologi (läkemedel och toxiner [3 %] och HIV [1 %]).

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

**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 <sup>a</sup> (97,5 % CI) | Logrank p-värde |
| Morbiditet/mortalitetshändelser <sup>b</sup> | 53 %                    | 37 %                       | 16 %  | 45 % (24 %; 61 %)                 | 0,55 (0,39; 0,76)           | < 0,0001        |
| Dödsfall <sup>c</sup> 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 %   |                                   |                             |                 |

<sup>a</sup> = baserat på Cox modell för proportionell risk  
<sup>b</sup> = % av patienterna med en händelse vid 36 månader = 100 × (1 - KM-skattning)  
<sup>c</sup> = 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<sup>2</sup> (97,5 % CI: 0,28 till 0,93 l/min/m<sup>2</sup>) 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

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för macitentan för alla grupper av den pediatrika populationen för PAH (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Farmakokinetiska data för macitentan och dess aktiva metabolit har främst dokumenterats hos friska 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 timmar efter administreringen. 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 (V<sub>ss</sub>/F) på cirka 50 l för macitentan och 40 l för ACT-132577.

### Metabolism

Macitentan har fyra primära metaboliseringsvägar. Oxidativ depropylering av sulfamidgruppen 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.

### 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 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 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).

## **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, råttor 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 slemhinnehypertrofi 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 råttor 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 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 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 spermimorfologi 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 K-30  
Magnesiumstearat (E572)  
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**

12/2022

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