

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Opsumit 10 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg macitentan.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder ca. 37 mg laktose (som monohydrat) og ca. 0,06 mg soyabønnelecitin (E322).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se punkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett).

5,5 mm, runde, bikonvekse, hvite til off-white, filmdrasjerte tabletter preget med "10" på begge sidene.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Opsumit, som monoterapi eller i kombinasjon, er indisert for langvarig behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) hos voksne pasienter i funksjonsklasse (FC) II til III.

Effekt er vist i en PAH-populasjon, inkludert idiopatisk og arvelig PAH, PAH relatert til bindevessykdom, og PAH relatert til korrigert og ukomplisert medfødt hjertesykdom (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør igangsettes og overvåkes av lege med erfaring i behandling av PAH.

Dosering

Anbefalt dose er 10 mg én gang daglig.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter over 65 år (se pkt. 5.2). Det er begrenset klinisk erfaring med pasienter over 75 år. Opsumit bør derfor brukes med forsiktighet hos denne populasjonen (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

På bakgrunn av farmakokinetiske data er ingen dosejustering nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Det er imidlertid ingen klinisk erfaring med bruk av macitentan hos PAH-pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Behandling med Opsumit må ikke igangsettes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller klinisk signifikant forhøyede leveraminotransferaser (høyere enn 3 ganger øvre normalverdi ($> 3 \times \text{ULN}$); se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

På bakgrunn av farmakokinetiske data er ingen dosejustering nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det er ingen klinisk erfaring med bruk av macitentan hos PAH-pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Bruk av Opsumit anbefales ikke hos pasienter som får dialysebehandling (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av macitentan hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Ingen data er tilgjengelige.

Administrasjonsmåte

De filmdrasjerte tablettene kan ikke deles og skal svelges hele med vann. De kan tas med eller uten mat.

Opsumit bør tas hver dag på omtrent samme tidspunkt. Dersom pasienten glemmer en dose med Opsumit, skal pasienten informeres om å ta den så snart som mulig og deretter ta neste dose til vanlig tid. Pasienten skal informeres om ikke å ta to doser samtidig dersom en dose er blitt glemt.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, soya eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Graviditet (se pkt. 4.6).
- Kvinner som kan bli gravide og som ikke bruker sikker prevensjon (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Amming (se pkt. 4.6).
- Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (med eller uten cirrhose) (se pkt. 4.2).
- Baselineverdier for leveraminotransferaser (aspartat-aminotransferase (ASAT) og/eller alanin-aminotransferase (ALAT) $> 3 \times \text{ULN}$) (se pkt. 4.2 og 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nytte/risiko-forholdet for macitentan er ikke fastslått hos pasienter med lungefunksjonsstatus WHO-klasse I ved pulmonal arteriell hypertensjon.

Leverfunksjon

Forhøyede leveraminotransferaser (ASAT, ALAT) har vært forbundet med PAH og med endotelinreseptor-antagonister (ERA-er). Behandling med Opsumit skal ikke igangsettes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller forhøyede aminotransferaser ($> 3 \times$ øvre normalverdi) (se pkt. 4.2 og 4.3) og anbefales ikke hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Leverenzymtester bør utføres før behandling igangsettes.

Pasientene bør overvåkes med hensyn til tegn på leverskade, og månedlig måling av ALAT og ASAT er anbefalt. Dersom vedvarende, uforklart, klinisk relevant økning av aminotransferase forekommer, eller dersom økningen er ledsaget av forhøyet bilirubin $> 2 \times$ øvre normalverdi, eller med kliniske symptomer på leverskade (f.eks. ikterus), bør behandlingen med Opsumit seponeres.

Hos pasienter som ikke har hatt kliniske symptomer på leverskade, kan behandlingen med Opsumit vurderes gjenopptatt etter at leverenzymnivået er gått tilbake til normalområdet. Konsultasjon med en hepatolog anbefales.

Hemoglobinkonsentrasjon

Redusert hemoglobinkonsentrasjon har vært forbundet med endotelinreseptor-antagonister (ERA-er) inkludert macitentan (se pkt. 4.8). I placebokontrollerte studier var macitentan-relatert reduksjon av hemoglobinkonsentrasjonen ikke progressiv, og den ble stabilisert etter de første 4-12 uker med behandling og forble stabil under kronisk behandling. Ved bruk av macitentan og andre ERA-er er det rapportert tilfeller av anemi der transfusjon av blodceller var nødvendig. Det anbefales ikke å igangsette behandling med Opsumit hos pasienter med alvorlig anemi. Det anbefales at hemoglobinkonsentrasjonen måles før igangsetting av behandling og flere ganger under behandlingen, alt etter hva som er klinisk indisert.

Venookklusiv lungesykdom

Det er rapportert tilfeller av lungeødem ved bruk av vasodilatorer (hovedsakelig prostacykliner) hos pasienter med venookklusiv lungesykdom. Muligheten for venookklusiv lungesykdom skal derfor tas i betraktning dersom tegn på lungeødem forekommer når macitentan blir administrert til pasienter med PAH.

Bruk hos kvinner som kan bli gravide

Hos kvinner som kan få barn, skal ikke behandling med Opsumit igangsettes før det er bekreftet at hun ikke er gravid, hensiktsmessig rådgivning om prevensjon er gitt og sikker prevensjon er tatt i bruk (se pkt. 4.3 og 4.6). Kvinner må ikke bli gravide den første måneden etter seponering av Opsumit. For å oppdage eventuell graviditet tidlig, er månedlig graviditetstesting under behandling med Opsumit anbefalt.

Samtidig bruk av sterke CYP3A4-induktorer

Ved samtidig bruk av sterke CYP3A4-induktorer kan effekten av macitentan bli redusert. Macitentan bør ikke kombineres med sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, johannesurt, karbamazepin og fenytoin) (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere

Det må utvises forsiktighet dersom macitentan blir administrert samtidig med sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon, ritonavir og saquinavir) (se pkt. 4.5).

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan ha høyere risiko for hypotensjon og anemi under behandling med macitentan. Det bør derfor vurderes å overvåke blodtrykk og hemoglobin. Det er ingen klinisk erfaring med bruk av macitentan hos PAH-pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet må utvises i denne populasjonen. Det er ingen erfaring med bruk av macitentan hos pasienter som får dialysebehandling, og Opsumit anbefales derfor ikke for denne populasjonen (se pkt. 4.2 og 5.2).

Eldre

Det er begrenset klinisk erfaring med macitentan hos pasienter over 75 år, og Opsumit bør derfor brukes med forsiktighet i denne populasjonen (se pkt. 4.2).

Hjelpestoffer

Opsumit inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon, bør ikke bruke dette legemidlet.

Opsumit inneholder soyabønnelecitin. Dersom en pasient er overfølsom for soya, må Opsumit ikke brukes (se pkt. 4.3).

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

In vitro-studier

Cytokrom P450-enzymene CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 er involvert i metaboliseringen av macitentan og dannelsen av forbindelsens metabolitter (se pkt. 5.2). Macitentan og den aktive metabolitten har ingen klinisk relevant hemmende eller induserende effekt på cytokrom P450-enzymene.

I klinisk relevante konsentrasjoner hemmer ikke macitentan og den aktive metabolitten hepatiske eller renale opptakstransportører, inkludert organisk anion-transporterende polypeptider (OATP1B1 og OATP1B3). Macitentan og den aktive metabolitten er ikke relevante substrater for OATP1B1 og OATP1B3, men tas opp i leveren via passiv diffusjon.

I klinisk relevante konsentrasjoner hemmer ikke macitentan og den aktive metabolitten hepatiske eller renale efflukspumper, inkludert MDR-1 (P-gp, multi-drug resistance protein) og MATE1 og MATE2-K (multi-drug and toxin extrusion transporters). Macitentan hemmer brystkreftresistensprotein (BCRP) ved klinisk relevante tarmkonsentrasjoner. Macitentan er ikke et substrat for P-gp/MDR-1.

I klinisk relevante konsentrasjoner interagerer ikke macitentan og den aktive metabolitten med proteiner som er involvert i leverens transport av gallsalter, dvs. BSEP (bile salt export pump) og NTCP (sodium-dependent taurocholate co-transporting polypeptide).

In vivo-studier

Sterke CYP3A4-induktorer: Samtidig behandling med rifampicin, en potent induktor av CYP3A4, 600 mg daglig, reduserte steady-state eksponering for macitentan med 79 %, men påvirket ikke eksponeringen for den aktive metabolitten. Ved samtidig bruk av en potent induktor av CYP3A4, som rifampicin, bør en redusert effekt av macitentan tas i betraktning. En kombinasjon av macitentan og sterke CYP3A4-induktorer bør unngås (se pkt. 4.4).

Ketokonazol: Ved samtidig administrering av 400 mg ketokonazol, en sterk CYP3A4-hemmer, én gang daglig, ble eksponeringen for macitentan nesten doblet. Ved bruk av fysiologisk basert farmakokinetisk (PBPK) modellering var den predikerte økning omtrent 3-foldig i nærvær av ketokonazol 200 mg to ganger daglig. Usikkerheten som er forbundet med slik modellering, bør tas i betraktning. Eksponeringen for den aktive metabolitten av macitentan ble redusert med 26 %. Det må utvises forsiktighet dersom macitentan blir administrert samtidig med sterke CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.4).

Warfarin: Flere doser av 10 mg macitentan én gang daglig hadde ingen effekt på eksponeringen for S-warfarin (CYP2C9-substrat) eller R-warfarin (CYP3A4-substrat) etter en enkeltdose av warfarin på 25 mg. Den farmakodynamiske effekten av warfarin på INR (International Normalised Ratio) ble ikke påvirket av macitentan. Farmakokinetikken til macitentan og den aktive metabolitten ble ikke påvirket av warfarin.

Sildenafil: Ved steady-state økte eksponeringen for 20 mg sildenafil tre ganger daglig med 15 % under samtidig administrering av 10 mg macitentan én gang daglig. Sildenafil, et CYP3A4-substrat, påvirket ikke farmakokinetikken til macitentan, mens eksponeringen for den aktive metabolitten av macitentan ble redusert med 15 %. Disse endringene betraktes ikke som klinisk relevante. Sikkerhet og effekt av macitentan i kombinasjon med sildenafil ble vist i en placebokontrollert studie med PAH-pasienter.

Ciklosporin A: Samtidig behandling med 100 mg ciklosporin, en kombinert CYP3A4- og OATP-hemmer, to ganger daglig, endret ikke steady-state eksponering for macitentan og den aktive metabolitten i klinisk relevant grad.

Hormonelle antikonseptiva: Macitentan 10 mg én gang om dagen påvirket ikke farmakokinetikken til et oralt antikonsepsjonsmiddel (noretisteron 1 mg og etinyløstradiol 35 mikrogram).

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier er bare utført med voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Bruk hos kvinner som kan få barn / prevensjon hos menn og kvinner

Hos kvinner som kan få barn, skal ikke behandling med Opsumit igangsettes før det er bekreftet at hun ikke er gravid, hensiktsmessig rådgivning om prevensjon er gitt og sikker prevensjon er tatt i bruk (se pkt. 4.3 og 4.4). Kvinner må ikke bli gravide den første måneden etter seponering av Opsumit. For å oppdage eventuell graviditet tidlig, er månedlig graviditetstesting under behandling med Opsumit anbefalt.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av macitentan hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ikke kjent. Opsumit er kontraindisert under graviditet og hos kvinner som kan få barn og som ikke bruker sikker prevensjon (se pkt. 4.3).

Amming

Det er ikke kjent om macitentan utskilles i brystmelk hos kvinner. Hos rotter blir macitentan og den aktive metabolitten utskilt i brystmelk under diegiving (se pkt. 5.3). En risiko for et diende barn kan ikke utelukkes. Opsumit er kontraindisert under amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet hos menn

Det ble observert utvikling av tubulær atrofi i testikler hos hannrotter etter behandling med macitentan (se pkt. 5.3). Det er ikke kjent hvorvidt dette har relevans for mennesker, men svekket spermatogenese kan ikke utelukkes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre og bruke maskiner

Macitentan har en liten påvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner. Det er ikke utført studier av påvirkningen av evnen til å kjøre og bruke maskiner. Det kan imidlertid forekomme uønskede bivirkninger (f.eks. hodepine, hypotensjon) som kan påvirke evnen til å kjøre og bruke maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen.

De vanligst rapporterte bivirkningene er nasofaryngitt (14 %), hodepine (13,6 %) og anemi (13,2 %, se pkt. 4.4). De fleste bivirkningene er lette til moderate.

Bivirkningstabell

Sikkerheten av macitentan er undersøkt i en langsiktig, placebokontrollert studie med 742 pasienter med symptomatisk PAH. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var 103,9 uker i gruppen på 10 mg macitentan, og 85,3 uker i placebogruppen. Bivirkninger forbundet med macitentan i denne kliniske studien, er oppgitt i tabellen nedenfor.

Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasser	Hyppighet	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Nasofaryngitt (betennelse i nese og svelg)
	Svært vanlige	Bronkitt
	Vanlige	Faryngitt (betennelse i svelget)
	Vanlige	Influenza
	Vanlige	Urinveisinfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Anemi, redusert hemoglobin ⁵
	Vanlige	Leukopeni ⁶
	Vanlige	Trombocytopeni ⁷
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Forhøyet aminotransferase ⁴
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. angioødem, pruritus, utslett) ¹
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
Karsykdommer	Vanlige	Hypotensjon ²
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Nesetetthet ¹
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Ødem, væskeretensjon ³

¹ Data utledet fra placebokontrollerte samlestudier.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

²Hypotensjon har vært forbundet med bruk av ERA-er, inkludert macitentan. I en langsiktig, dobbeltblindet studie med PAH-pasienter ble hypotensjon rapportert hos 7,0 % og 4,4 % av pasientene på henholdsvis 10 mg macitentan og placebo. Dette tilsvarer 3,5 hendelser/100 pasientår på 10 mg macitentan og 2,7 hendelser/100 pasientår på placebo.

³³ Ødem/væskeretensjon har vært forbundet med bruk av ERA-er, inkludert macitentan. I en langsiktig, dobbeltblindet studie med PAH-pasienter var insidensen av bivirkninger relatert til ødem i gruppen på 10 mg macitentan og placebogruppen, på henholdsvis 21,9 % og 20,5 %. I en dobbeltblindet studie med pasienter med idiopatisk pulmonal fibrose var insidensen av bivirkninger relatert til perifert ødem i macitentan-gruppen og placebogruppen på henholdsvis 11,8 % og 6,8 %. I

to dobbeltblindede kliniske studier med pasienter med digitale sår forbundet med systemisk sklerose var insidensen av bivirkninger relatert til perifert ødem på mellom 13,4 % og 16,1 % i gruppen på 10 mg macitentan og på mellom 6,2 % og 4,5 % hos placebogruppen.

Unormale laboratorieresultater

⁴Leveraminotransferaser

I en dobbeltblindet studie med PAH-pasienter var insidensen av forhøyede aminotransferaser (ALAT/ASAT) $> 3 \times$ øvre normalverdi, 3,4 % på 10 mg macitentan og 4,5 % på placebo. Økninger $> 5 \times$ øvre normalverdi forekom hos 2,5 % av pasientene på 10 mg macitentan mot 2 % av pasientene på placebo.

⁵Hemoglobin

I en dobbeltblindet studie med PAH-pasienter var 10 mg macitentan forbundet med en gjennomsnittlig reduksjon i hemoglobin i forhold til placebo på 1 g/dl. En reduksjon i hemoglobinkonsentrasjon fra baseline til under 10 g/dl ble rapportert hos 8,7 % av pasientene behandlet med 10 mg macitentan og hos 3,4 % av pasientene på placebo.

⁶Hvite blodceller

I en dobbeltblindet studie med PAH-pasienter var 10 mg macitentan forbundet med en reduksjon i gjennomsnittlig leukocyttall fra baseline på $0,7 \times 10^9$ /liter, mot ingen endring hos pasienter på placebo.

⁷Blodplater

I en dobbeltblindet studie med PAH-pasienter var 10 mg macitentan forbundet med en reduksjon i gjennomsnittlig blodplatetall på 17×10^9 /liter, mot en gjennomsnittlig reduksjon på 11×10^9 /liter hos pasienter på placebo.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet av macitentan hos barn og ungdom under 18 år er ennå ikke fastslått.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via:

Norge

Statens legemiddelverk

Nettside: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Macitentan har vært administrert i enkeltdoser på opptil 600 mg til friske personer. Det ble observert bivirkninger som hodepine, kvalme og oppkast. Ved overdose må standard støttetiltak iverksettes etter behov. På grunn av macitentans høye grad av proteinbinding, er det usannsynlig at dialyse vil være effektivt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antihypertensiver, antihypertensiver for pulmonal arteriell hypertensjon.
ATC-kode: C02KX04

Virkningsmekanisme

Endotelin (ET)-1 og dets reseptorer (ET_A og ET_B) medierer en rekke effekter, som vasokonstriksjon, fibrose, proliferasjon, hypertrofi og inflammasjon. Ved sykdomstilstander som PAH blir det lokale ET-systemet oppregulert og er involvert i vaskulær hypertrofi og organskade.

Macitentan er en peroralt aktiv og potent endotelinreseptor-antagonist som virker på både ET_A- og ET_B-reseptorer og er omtrent 100 ganger mer selektiv for ET_A enn for ET_B *in vitro*. Hos mennesker har macitentan høy affinitet for og langvarig binding til ET-reseptoren i lungearterienes glatte muskelceller. Dette hindrer endotelin-mediert aktivitet via sekundær budbringer-systemer som medfører vasokonstriksjon og proliferasjon av glatte muskelceller.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon

For å undersøke den langsiktige effekten på morbiditet eller mortalitet ble det utført en multisenter, dobbeltblindet, placebokontrollert, hendelsesstyrt endepunktstudie (fase 3) med parallelle grupper (AC-055-302/SERAPHIN) og 742 pasienter med symptomatisk PAH, som ble randomisert til tre behandlingsgrupper (placebo [N = 250], 3 mg [N = 250] eller 10 mg [N = 242] macitentan én gang daglig).

Ved baseline ble de fleste deltakende pasientene (64 %) behandlet med en fast dose som spesifikk behandling av PAH, enten peroral fosfodiesterasehemmere (61 %) og/eller inhalerte/perorale prostanoider (6 %).

Det primære endepunktet var tiden til første forekomst av en hendelse relatert til mortalitet eller mortalitet, inntil avsluttet dobbeltblindet behandling, definert som død eller ateriell septostomi, eller lungetransplantasjon, eller igangsetting av intravenøs (i.v.) eller subkutan (s.c.) behandling med prostanoider, eller annen forverring av PAH. Annen forverring av PAH var definert som forekomst av alle de tre følgende elementene: vedvarende reduksjon i 6-minutters gangavstand (6MWD) på minst 15 % fra baseline, forverring av PAH-symptomer (forverring av WHO FC eller høyresidig hjertesvikt) og behov for ny PAH-behandling. Alle hendelser ble bekreftet av en uavhengig beslutningskomité som var blindet for behandlingsallokering.

Alle pasienter ble fulgt opp til avslutning av studien (EOS/End Of Study) med hensyn til vital status. Studien ble avsluttet når det forhåndsdefinerte antall primære endepunkter var nådd. I perioden mellom avsluttet behandling (EOT/End Of Treatment) og EOS, kunne pasientene få ublandet 10 mg macitentan eller endring av PAH-behandling. Den totale varighet av den medisinske, dobbeltblindede behandlingen var 115 uker (maksimalt 188 uker på macitentan).

Gjennomsnittsalderen for alle pasienter var 46 år (12-85 år, inkludert 20 pasienter yngre enn 20 år, 706 pasienter mellom 18 og 74 år, og 16 pasienter i alderen 75 år og eldre), og de fleste var kaukasiere (55 %) og kvinner (77 %). Omtrent 52 %, 46 % og 2 % av pasientene var i henholdsvis WHO FC II, III og IV.

Idiopatisk eller arvelig PAH var vanligste etiologi i studiepopulasjonen (57 %), fulgt av PAH forårsaket av bindevevssykdom (31 %), PAH relatert til korrigert og ukomplisert medfødt hjertesykdom (8 %), og PAH relatert til annen etiologi (legemidler og toksiner [3 %] og HIV [1 %]).

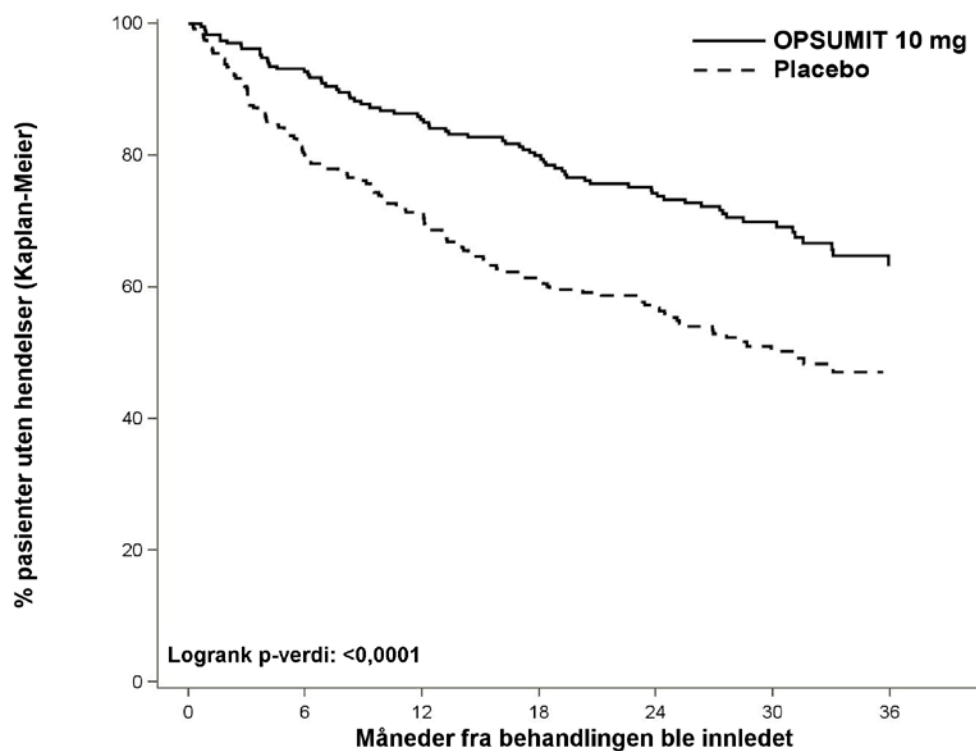
Utfall/endepunkter

Behandling med 10 mg macitentan førte til 45 % risikoreduksjon (risikoforhold [HR] 0,55; 97,5 % KI: 0,39 til 0,76; logrank p < 0,0001) av det sammensatte morbiditet/mortalitet-endepunktet

inntil EOT, sammenlignet med placebo [Figur 1 og Tabell 1]. Behandlingens effekt ble fastslått tidlig og ble opprettholdt.

Effekten av 10 mg macitentan på det primære endepunktet var konsistent på tvers av undergrupper for alder, kjønn, etnisk opprinnelser, geografisk område, etiologi, som monoterapi eller i kombinasjon med annen PAH-behandling og med WHO FC (I/II og III/IV).

Figur 1 Kaplan-Meier-estimer for første hendelse relatert til morbiditet-mortalitet i SERAPHIN



Antall utsatt for risiko

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

Tabell 1 Oppsummering av endepunktshendelser

Endpunkter og statistikk	Pasienter med hendelser		Sammenligning av behandling: 10 mg macitentan mot placebo			
	Placebo (N = 250)	Macitentan 10 mg (N = 242)	Absolutt risiko-reduksjon	Relativ risiko-reduksjon (97,5 % KI)	HR ^a (97,5 % KI)	Logrank p-verdi
Morbiditets/mortalitets-hendelse ^b	53 %	37 %	16 %	45 % (24 %; 61 %)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Død ^c n (%)	19 (7,6 %)	14 (5,8 %)	2 %	36 % (-42 %; 71 %)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Forverring av PAH n (%)	93 (37,2 %)	59 (24,4 %)	13 %	49 % (27 %, 65 %)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
Oppstart av i.v./s.c. prostanoid n (%)	6 (2,4 %)	1 (0,4 %)	2 %			
^a = basert på Coxs Proportional Hazards Model ^b = % av pasienter med en hendelse ved 36 måneder = 100 × (1 – KM-estimat) ^c = død uansett årsak inntil EOT, uavhengig av tidligere forverring						

Antall dødsfall av alle årsaker inntil EOS på 10 mg macitentan var 35 mot 44 på placebo (HR 0,77; 97,5 % KI: 0,46 til 1,28).

Risikoen for PAH-relatert død eller sykehusinnleggelse på grunn av PAH inntil EOT, ble redusert med 50 % (HR 0,50; 97,5 % KI: 0,34 til 0,75; logrank p < 0,0001) hos pasientene som fikk 10 mg macitentan (50 hendelser) i forhold til placebo (84 hendelser). Ved 36 måneder hadde 44,6 % av pasientene på placebo og 29,4 % av pasientene på macitentan 10 mg (Absolutt risiko-reduksjon = 15,2 %) vært sykehusinnlagt pga. PAH eller var døde av en PAH-relatert årsak.

Symptomatiske endepunkter

Treningskapasitet ble evaluert som et sekundært endepunkt. Behandling med 10 mg macitentan ved Måned 6 resulterte i en placebokontrollert gjennomsnittlig økning i 6MWD på 22 meter (97,5 % KI: 3 til 41; p = 0,0078). Evaluering av funksjonsklasse for 6MWD resulterte i en placebokontrollert gjennomsnittlig økning fra baseline til Måned 6 hos FC III/IV-pasienter på 37 meter (97,5 % KI: 5 til 69) og hos FC I/II-pasienter på 12 meter (97,5 % KI: -8 til 33). Økningen i 6MWD som ble oppnådd ved bruk av macitentan, ble opprettholdt under hele studien.

Behandling med 10 mg macitentan ved Måned 6 førte til en 74 % forbedring av WHO FC enn for placebo (risikoforhold 1,74; 97,5 % KI: 1,10 til 2,74; p = 0,0063).

10 mg macitentan ga bedre livskvalitet i henhold til spørreskjemaet SF-36.

Hemodynamiske endepunkter

Hemodynamiske parametre ble undersøkt i en undergruppe av pasienter (placebo [N = 67], 10 mg macitentan [N = 57]) etter 6 måneders behandling. Pasienter behandlet med 10 mg macitentan, oppnådde en median reduksjon av pulmonal karmotstand (PVR) på 36,5 % (97,5 % KI: 21,7 til 49,2 %) og en økning av hjerteindeks på 0,58 liter/min/m² (97,5 % KI: 0,28 til 0,93 liter/min/m²) sammenlignet med placebo.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med macitentan i alle undergrupper av den pediatriiske populasjonen for PAH (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatriisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til macitentan og den aktive metabolitten er hovedsakelig dokumentert hos friske personer. Eksponeringen for macitentan hos PAH-pasienter var omtrent 1,2 ganger høyere enn hos friske personer. Eksponeringen for den aktive metabolitten, som er omtrent 5 ganger mindre potent enn macitentan, var omtrent 1,3 ganger høyere hos pasienter enn hos friske personer. Farmakokinetikken til macitentan hos PAH-pasienter ble ikke påvirket av sykdommens alvorlighetsgrad.

Etter gjentatt administrering er farmakokinetikken til macitentan doseproporsjonal til og med 30 mg.

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon av macitentan oppnås ca. 8 timer etter administrering. Deretter synker plasmakonsentrasjonen av macitentan og den aktive metabolitten langsomt, med en tilsynelatende eliminasjonshalveringstid på henholdsvis ca. 16 timer og 48 timer.

Hos friske personer er eksponeringen for macitentan og den aktive metabolitten uendret ved inntak av mat, og macitentan kan derfor tas med eller uten mat.

Distribusjon

Macitentan og den aktive metabolitten er i stor grad bundet til plasmaproteiner (> 99 %), hovedsakelig til albumin og i mindre grad til alfa1-syre-glykoprotein. Macitentan og den aktive metabolitten ACT-132577 blir omfattende distribuert i vev, noe som vises ved et tilsynelatende distribusjonsvolum (V_{ss}/F) på omtrent 50 liter og 40 liter for henholdsvis macitentan og ACT-132577.

Biotransformasjon

Macitentan har fire primære metaboliseringsmekanismer. Oksidativ depropylering av sulfamidet gir en farmakologisk aktiv metabolitt. Denne reaksjonen er avhengig av cytokrom P450-systemet, hovedsakelig CYP3A4 (omtrent 99 %), med mindre bidrag fra CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19. Den aktive metabolitten sirkulerer i plasma hos mennesker og kan bidra til den farmakologiske effekten. Andre metaboliseringsmekanismer gir produkter uten farmakologisk aktivitet. Flere medlemmer av CYP2C-familien, nærmere bestemt CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19, samt CYP3A4, er involvert i dannelsen av disse metabolittene.

Eliminasjon

Macitentan utskilles etter omfattende metabolisering. Ca. 50 % av dosen utskilles via urinen, og dette er den viktigste eliminasjonsveien.

Spesielle populasjoner

Alder, kjønn eller etnisk opprinnelse har ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til macitentan og den aktive metabolitten.

Nedsatt nyrefunksjon

Eksponeringen for macitentan og den aktive metabolitten økte henholdsvis 1,3 og 1,6 ganger hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Denne økningen betraktes ikke som klinisk relevant (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Eksposeringen for macitentan ble redusert med 21 %, 34 % og 6 %, og for den aktive metabolitten med 20 %, 25 % og 25 %, hos personer med henholdsvis lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Denne reduksjonen betraktes ikke som klinisk relevant (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Hos hunder reduserte macitentan blodtrykket ved en eksponering tilsvarende terapeutisk eksponering hos mennesker. Det ble observert en intimafortykkelse av koronararterier som var 17 ganger høyere enn ved eksponering hos mennesker etter 4 til 39 ukers behandling. På grunn av artsspesifikk sensitivitet og sikkerhetsmargin, betraktes ikke dette funnet som relevant for mennesker.

Økt levervekt og hepatocellulær hypertrofi ble observert hos mus, rotter og hunder etter behandling med macitentan. Disse endringene var i stor grad reversible og betraktes som uskadelige tilpasninger til leverens økte metaboliseringsbehov.

I karsinogenitetsstudier induserte macitentan minimal til lett hyperplasi av slimhinner og inflammatorisk infiltrasjon i submukosa i nesehulen hos mus ved alle doser. Det ble ikke registrert funn i nesehulen i 3-måneders toksisitetsstudier med mus eller i studier med rotter og hunder.

Macitentan var ikke gentoksisk i et standard utvalg av *in vitro*- og *in vivo*-analyser. Macitentan var ikke fototoksisk *in vivo* etter enkeltdoser som medførte opptil 24 ganger høyere eksponering enn hos mennesker.

Karsinogenitetsstudier av 2 års varighet avslørte ikke noe karsinogent potensiale hos rotter og mus ved henholdsvis 18 ganger og 116 ganger høyere eksponering enn hos mennesker.

Tubulær dilatasjon i testikler ble observert i studier av kronisk toksisitet hos hannrotter og hunder, med sikkerhetsmarginer på henholdsvis 11,6 og 5,8. Den tubulære dilatasjonen var fullstendig reversibel. Etter 2 års behandling ble tubulær atrofi i testikler observert hos rotter ved 4 ganger høyere eksponering enn hos mennesker. Hypospermatogenese ble observert i en livslang karsinogenitetsstudie med rotter og i toksisitetsstudier med gjentatt dosering til hunder, ved eksponeringer som ga sikkerhetsmarginer på 9,7 hos rotter og 23 hos hunder. Sikkerhetsmarginene for fertilitet var 18 for hannrotter og 44 for hunnrotter. Det ble ikke registrert funn i testikler etter 2 års behandling av mus. Macitentans effekt på menns fertilitet er ikke kjent (se pkt. 4.6).

Macitentan var teratogent hos kaniner og rotter ved alle testede doser. Hos begge arter ble det observert kardiovaskulære avvik og unormal mandibulær sammenvoksing.

Administrering av macitentan til hunnrotter fra sent i drektigheten og ut dieperioden ved en maternal eksponering 5 ganger høyere enn eksponering hos mennesker, forårsaket redusert overlevelse av avkom og nedsatt reproduksjonskapasitet hos avkom som ble eksponert for macitentan under siste del av fosterlivet og via morsmelken under dieperioden.

Behandling av unge rotter fra dag 4 etter fødselen til dag 114 forårsaket redusert økning av kroppsvekt, noe som fører til sekundære effekter på utvikling (lett forsinket descensus testis, reversibel forkortelse av lårbenet, forlenget østrussyklus). Svak økning av pre- og post-implantasjonstap, lavere gjennomsnittlig antall unger og redusert testikkel- og epididymis-vekt ble observert ved 7 ganger høyere eksponering enn hos mennesker. Tubulær atrofi i testikler og minimale effekter på reproduksjonsvariabler og sperm morfologi ble registrert etter 3,8 ganger høyere eksponering enn hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460i)

Natriumstivelseglykolat type A

Povidon K-30

Magnesiumstearat (E572)

Polysorbat 80 (E433)

Filmdrasjering

Poly(vinylalkohol) (E1203)

Titandioksid (E171)

Talkum (E553b)

Soyabønnelecitin (E322)

Xantangummi (E415)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvite, ugjennomsiktige blistere av PVC/PE/PVdC/aluminium i esker som inneholder 15 eller 30 filmdrasjerte tabletter

Hvite bokser av polyetylen med høy tetthet (HDPE), med barnesikring og tørkemiddel av silikagel. Esker inneholder 1 boks med 30 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. desember 2013

Dato for siste fornyelse: 23 August 2018

10. OPPDATERINGSDATO

November 2018

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettsiden til det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.