ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Opsumit 10 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg macytentanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Każda tabletka powlekana zawiera około 37 mg laktozy (w postaci jednowodnej) oraz około 0,06 mg lecytyny sojowej (E322).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).

5,5 mm, okrągłe, obustronnie wypukłe, tabletki powlekane w kolorze białym do białawego z wytłoczonym z obu stron numerem „10“.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Opsumit, w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, jest wskazany do stosowania w długotrwałej terapii tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. *Pulmonary arterial hypertension*, PAH) u dorosłych z II lub III klasą czynnościową (ang. *Functional Class*, FC) według WHO.

Wykazano skuteczność w populacji z PAH, w tym PAH idiopatycznym i dziedzicznym, PAH związanym z chorobami tkanki łącznej oraz PAH związanym ze skorygowanymi wrodzonymi prostymi wadami serca (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być rozpoczynane i monitorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu PAH.

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 10 mg raz na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

W przypadku pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2). Doświadczenie kliniczne dotyczące pacjentów w wieku powyżej 75 lat jest ograniczone, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Opsumit w tej populacji (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie danych farmakokinetycznych (ang. *Pharmacokinetic*, PK) nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 i 5.2). Nie ma jednak doświadczenia klinicznego związanego ze stosowaniem macytentanu u pacjentów z PAH i umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie wolno rozpoczynać leczenia macytentanem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub klinicznie znaczącym zwiększeniem aktywności aminotransferaz (ponad trzykrotnie większym niż wartość górnej granicy normy); patrz punkty 4.3 i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie danych PK nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Brak doświadczenia klinicznego związanego ze stosowaniem macytentanu u pacjentów z PAH i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania produktu Opsumit u pacjentów dializowanych (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności macytentanu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18.lat. Dane na ten temat nie są dostępne.

Sposób podawania

Powlekane tabletki należy połykać w całości, popijając wodą, nie należy ich łamać ani kruszyć. Tabletki można przyjmować wraz z posiłkiem lub bez posiłku.

Produkt Opsumit należy przyjmować codziennie o tej samej porze. Jeśli pacjent pominie dawkę produktu Opsumit, należy mu powiedzieć, że powinien ją przyjąć jak najprędzej, a następnie przyjąć kolejną dawkę w regularnie ustalonym terminie. Pacjentowi należy powiedzieć, aby nie przyjmował dwóch dawek jednocześnie, jeśli dawka została pominięta.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąża (patrz punkt 4.6).
- Kobiety w wieku rozrodczym, niestosujące skutecznej metody zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, z marskością lub bez niej (patrz punkt 4.2).
- Wyjściowa aktywność aminotransferaz wątrobowych [aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (AlAT)] > 3 razy niż wartość górnej granicy normy (patrz punkty 4.2 i 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania macytentanu nie został ustalony dla pacjentów z I klasą czynnościową tętniczego nadciśnienia płucnego według klasyfikacji WHO.

Czynność wątroby

Z PAH i antagonistami receptorów endoteliny (ang. *Endothelin receptor antagonists*, ERA) wiąże się zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych (AspAT, AlAT). Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Opsumit u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub zwiększoną

aktywnością aminotransferaz (> 3 razy niż wartość górnej granicy normy) (patrz punkty 4.2 i 4.3) jak również nie zaleca się jego stosowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Przed rozpoczęciem stosowania produktu Opsumit należy oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych.

Pacjentów należy monitorować, czy nie występują u nich objawy uszkodzenia wątroby i co miesiąc zaleca się oznaczanie aktywności AspAT i AlAT, jeśli jest to wskazane. W przypadku wystąpienia niewyjaśnionego, utrzymującego się klinicznie istotnego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych lub w przypadku, gdy zwiększonej aktywności enzymów towarzyszy zwiększone stężenie bilirubiny > 2 razy niż wartość górnej granicy normy lub kliniczne objawy uszkodzenia wątroby (np. żółtaczka), należy przerwać terapię produktem Opsumit.

Wznowienie terapii produktem Opsumit można rozważyć, kiedy aktywność enzymów wątrobowych wróci do prawidłowych wartości u pacjentów, u których nie wystąpiły kliniczne objawy uszkodzenia wątroby. Zaleca się konsultację z hepatologiem.

Stężenie hemoglobiny

Leczenie antagonistami receptorów endoteliny (ERA), w tym macytentanem wiąże się ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny (patrz punkt 4.8). W badaniach kontrolowanych placebo, spowodowane macytentanem zmniejszenie stężenia hemoglobiny nie było progresywne, stabilizowało się po pierwszych 4-12 tygodniach terapii i pozostawało stabilne podczas długotrwałej terapii. Zarówno w przypadku stosowania macytentanu, jak i innych ERA zgłaszano przypadki anemii, wymagające transfuzji krwinek. Nie zaleca się rozpoczynania terapii produktem Opsumit u pacjentów z zaawansowaną anemią. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się przeprowadzenie pomiarów stężenia hemoglobiny oraz powtarzanie ich w czasie leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zarostowa choroba żył płucnych

Zgłaszano przypadki obrzęku płucnego podczas podawania leków rozszerzających naczynia (przede wszystkim prostacyklin) u pacjentów z zarostową chorobą żył płucnych. Dlatego też w przypadku wystąpienia objawów obrzęku płucnego podczas podawania macytentanu pacjentów z PAH, należy uwzględnić możliwość wystąpienia zarostowej choroby żył płucnych.

Stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym

Leczenie produktem Opsumit można rozpocząć wyłącznie u kobiet w wieku rozrodczym, u których potwierdzono, że nie są w ciąży, po zaleceniu odpowiedniej antykoncepcji i stosowaniu skutecznej antykoncepcji (patrz punkty 4.3 i 4.6). Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia produktem Opsumit. Zaleca się comiesięczne wykonywanie testów ciążowych podczas leczenia produktem Opsumit, umożliwiające wczesne wykrycie ciąży.

Jednoczesne stosowanie z silnymi induktorami CYP3A4

W obecności silnych induktorów CYP3A4 może dojść do zmniejszenia skuteczności macytentanu. Należy unikać leczenia macytentanem w skojarzeniu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, dziurawiec zwyczajny, karbamazepina i fenytoina) (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP3A4

Należy zachować ostrożność podczas podawaniu macytentanu jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. itrakonazol, ketokonazol, worykonazol, klarytromycyna, telitromycyna, nefazodon, rytonawir i sakwinawir) (patrz punkt 4.5)

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ryzyko wystąpienia niedociśnienia i anemii podczas leczenia macytentanem może być większe. Należy zatem rozważyć monitorowanie ciśnienia krwi i stężenia hemoglobiny. Nie ma doświadczenia klinicznego związanego ze stosowaniem macytentanu u pacjentów z PAH i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. W przypadku tej populacji zaleca się zachowanie ostrożności. Nie ma doświadczenia w stosowaniu macytentanu u pacjentów dializowanych, zatem nie zaleca się podawania produktu Opsumit w tej populacji (patrz części 4.2 i 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

Doświadczenie kliniczne dotyczące pacjentów w wieku powyżej 75 lat jest ograniczone, dlatego w tej populacji należy zachować ostrożność podczas stosowaniu produktu Opsumit (patrz punkt 4.2).

Substancje pomocnicze

Opsumit zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem całkowitej laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Tabletki Opsumit zawierają lecytynę sojową. Jeżeli pacjent jest nadwrażliwy na soję, nie wolno stosować produktu Opsumit (patrz punkt 4.3).

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletce, a więc można powiedzieć, że zasadniczo „nie zawiera sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro*

Enzymy cytochromu P450 CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19 uczestniczą w metabolizmie macytentanu i powstawaniu jego metabolitów (patrz punkt 5.2). Macytentan i jego aktywny metabolit nie mają istotnego klinicznie działania hamującego lub stymulującego enzymy cytochromu P450.

Macytentan i jego aktywny metabolit w klinicznie istotnych stężeniach nie są inhibitorami transporterów wychwytu wątrobowego lub nerkowego, w tym polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP1B1 i OATP1B3). Macytentan i jego aktywny metabolit nie są istotnymi substratami OATP1B1 i OATP1B3, ale dostają się do wątroby w drodze biernej dyfuzji.

Macytentan i jego aktywny metabolit w klinicznie istotnych stężeniach nie są inhibitorami pomp wątrobowych lub nerkowych, w tym białka oporności wielolekowej (P-gp, MDR-1) oraz transporterów wielolekowych i ekstruzji toksyn (MATE1 i MATE2-K). Macytentan nie jest substratem dla P-gp/MDR-1.

W klinicznie istotnych stężeniach macytentan i jego aktywny metabolit nie reagują z białkami zaangażowanymi w wątrobowy transport soli kwasów żółciowych, tj. z pompą eksportu soli kwasów żółciowych (ang. *Bile salt export pump*, BSEP) oraz z polipeptydem kotransportującym sód/taurocholan (NTCP).

Badania *in vivo*

Silne induktory CYP3A4: Jednoczesne leczenie ryfampicyną w dawce 600 mg raz na dobę, silnym induktorem CYP3A4, ograniczały stałą ekspozcję na o 79% lecz nie miały wpływu na ekspozycję na aktywny metabolit. Należy wziąć pod uwagę zmniejszona skuteczność macytentanu w obecności silnego induktora CYP3A4, takiego jak ryfampicyna. Należy unikać stosowania macytentanu w skojarzeniu z silnymi induktoram CYP3A4 (patrz punkt 4.4).

Ketokonazol: W obeności ketokonazolu przyjmowanego w dawce 400 mg raz na dobę, będącego silnym inhibitoem CYP3A4, ekspozycja na macytentan zwiększała się średnio dwukrotnie. Przewidywany wzrost był w przybliżeniu trzkrotny w obecności ketokonazolu przyjmowanego w dawce 200 mg dwa razy na dobę przy zastosowaniu modelowania farmakokinetycznego fizjologicznego (ang. Physiologically based pharmacokinetic, PBPK) na bazie fizjologicznej. Należy uwzględnić niepewność związaną z takim modelowaniem. Ekpozycja na aktywny metabolit macytentanu zmniejszała się o 26%. Należy zachować ostrożność podczas podawania macytentanu jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (patrz punkt 4.4).

Warfaryna: Macytentan podawany w wielokrotnych 10 mg dawkach raz na dobę, nie miał wpływu na działanie S-warfaryny (substratu CYP2C9) lub R-warfaryny (substratu CYP3A4) po podaniu pojedynczej dawki warfaryny wynoszącej 25 mg. Farmakodynamiczny wpływ warfaryny na międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) nie ulegał zmianie pod wpływem macytentanu. Farmakokinetyka macytentanu i jego aktywnego metabolitu nie ulegała zmianie pod wpływem warfaryny.

Syldenafil: W stanie stacjonarnym ekspozycja na syldenafil, stosowany w dawce 20 mg trzy razy na dobę, ulegała zwiększeniu o 15% podczas jednoczesnego podawania macytentanu w dawce 10 mg raz na dobę. Syldenafil, substrat CYP3A4, nie wpływał na farmakokinetykę macytentanu, gdy ekspozycja na aktywny metabolit macytentanu była zmniejszona o 15%. Zmian tych nie uznaje się za istotne kliniczne. W kontrolowanym placebo badaniu u pacjentów z PAH, wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania macytentanu w skojarzeniu z syldenafilem.

Cyklosporyna A: Jednoczesne podawanie z cyklosporyną A inhibitora CYP3A4 i OATP, w dawce 100 mg dwa razy a dobę, nie zmieniało ekspozycji na macytentan w stanie stacjonarnym i jego aktywny metabolit, w klinicznie istotnym zakresie.

Hormonalne środki antykoncepcyjne: Macytentan podawany w dawce 10 mg raz na dobę, nie wpływał na farmakokinetykę doustnego środka antykoncepcyjnego (1 mg noretisteronu i 35 µg etynyloestradiolu).

Leki będące substratami białka oporności raka piersi (BCRP): Macytentan w dawce 10 mg podawanej raz na dobę nie wpływał na farmakokinetykę leku będącego substratem BCRP (riocyguat 1 mg; rozuwastatyna 10 mg).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym/Stosowanie środków antykoncepcyjnych u mężczyzn i kobiet

Leczenie produktem Opsumit można rozpocząć tylko u tych kobiet w wieku rozrodczym, u których potwierdzono, że nie są w ciąży, po zaleceniu odpowiedniej antykoncepcji i stosowaniu skutecznej antykoncepcji (patrz punkty 4.3 i 4.4). Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia produktem Opsumit. Zaleca się comiesięczne wykonywanie testów ciążowych podczas leczenia produktem Opsumit, umożliwiające wczesne wykrycie ciąży.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania macytentanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi pozostaje nieznane. Produkt Opsumit jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy macytentan przenika do mleka kobiecego. U szczurów macytentan i jego metabolity przenikają do mleka w trakcie laktacji (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Opsumit jest przeciwwskazany do stosowania podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność mężczyzn

Po leczeniu macytentanem u samców zwierząt obserwowano rozwój atrofii kanalików nasiennych (patrz punkt 5.3). Znaczenie tej obserwacji w odniesieniu do ludzi jest nieznane, ale nie można wykluczyć pogorszenia spermatogenezy.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Macytentan ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Nie przeprowadzono badań dotyczących zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn, Mogą jednak wystąpić działania niepożądane macytentanu (na przykład bóle głowy, niedociśnienie), mogące mieć wpływ na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (14%), ból głowy (13,6%) i anemia (13,2%, patrz punkt 4.4). Nasilenie większości działań niepożądanych jest małe do umiarkowanego.

Zestawienie działań niepożądanych w tabeli

Bezpieczeństwo macytentanu oceniano w długotrwałej, kontrolowanej placebo próbie przeprowadzonej u 742 pacjentów z objawowym PAH. Średni czas terapii wynosił 103,9 tygodni w grupie przyjmującej macytentan w dawce 10 mg i 85,3 tygodni w grupie otrzymującej placebo. Działania niepożądane związane ze stosowaniem macytentanem, które wystąpiły podczas tego badania klinicznego zebrano w tabeli poniżej.

Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000) nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość występowania**	**Działanie niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie błon śluzowych nosa i gardła
	Bardzo często	Zapalenie oskrzeli
	Często	Zapalenie gardła
	Często	Grypa
	Często	Infekcje dróg moczowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Anemia, zmniejszenie stężenia hemoglobiny
	Często	Leukopenia[6]

	Często	Thrombocytopenia[7]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości (np. obrzęk naczynioruchowy, świąd, wysypka)
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie[2]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Obrzęk błony śluzowej nosa[1]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Obrzęk, zatrzymanie płynów[3]

[1]Skumulowane dane z badań klinicznych z kontrolą placebo.

Opis wybranych działań niepożądanych

[2]Niedociśnienie powiązano ze stosowaniem ERA, w tym macytentanu. W długotrwałym, podwójnie zaślepionym badaniu u pacjentów z PAH, niedociśnienie zgłoszono u 7,0% pacjentów przyjmujących macytentan w dawce 10 mg oraz u 4,4% przyjmujących placebo. Odpowiada to 3,5 zdarzeniom/100 pacjento-lat przyjmowania macytentanu w dawce 10 mg, w porównaniu z 2,7 zdarzeniami/100 pacjento-lat przyjmowania placebo.

[3]Ze stosowaniem ERA, w tym macytentanu łączono obrzęki i (lub) zatrzymania płynów. W długotrwałym, podwójnie zaślepionym badaniu u pacjentów z PAH, częstość występowania obrzęków jako zdarzeń niepożądanych w grupach przyjmujących macytentan w dawce 10 mg oraz placebo wynosiła, odpowiednio, 21,9% i 20,5% W badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby obejmującym pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc, częstość występowania zdarzeń niepożądanych w postaci obrzęków obwodowych w grupach otrzymujących macytentan i placebo wynosiła, odpowiednio, 11,8% i 6,8%. W dwóch badaniach klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, obejmujących pacjentów z owrzodzeniami palców związanych z twardzina układową, częstość występowania zdarzeń niepożądanych w postaci obrzęków obwodowych wynosiła od 13,4% do 16,1% w grupach otrzymujących 10 mg macytentanu i od 6,2% do 4,5% w grupach otrzymujących placebo.

Nieprawidłowości w oznaczeniach laboratoryjnych

[4]Aminotransferazy wątrobowe

W podwójnie zaślepionym badaniu u pacjentów z PAH aktywność aminotransferaz (AlAT/AspAT) > 3 razy niż wartość górnej granicy normy wystąpiła u 3,4% pacjentów przyjmujących macytentan w dawce 10 mg i u 4,5% przyjmujących placebo. Aktywność aminotransferaz > 5 razy niż wartość górnej granicy normy wystąpiła u 2,5% pacjentów przyjmujących macytentan w dawce 10 mg, w porównaniu z 2% u pacjentów przyjmujących placebo.

[5]Hemoglobina

W podwójnie zaślepionym badaniu u pacjentów z PAH, macytentan w dawce 10 mg powodował zmniejszenie stężenia hemoglobiny średnio o 1 g/dl, w porównaniu z placebo. Zmniejszone stężenia hemoglobiny w odniesieniu do stężenia wyjściowego do poniżej 10 g/dl, odnotowano u 8,7% pacjentów leczonych macytentanem w dawce 10 mg i u 3,4% pacjentów przyjmujących placebo.

[6]Białe krwinki

W podwójnie zaślepionym badaniu u pacjentów z PAH, macytentan w dawce 10 mg powodował zmniejszenie liczby leukocytów w odniesieniu do liczby wyjściowej średnio o 0,7 x 10^9/l, w porównaniu z brakiem zmian u pacjentów przyjmujących placebo.

[7]Płytki krwi

W podwójnie zaślepionym badaniu u pacjentów z PAH, macytentan w dawce 10 mg powodował zmniejszenie liczby płytek krwi w odniesieniu do liczby wyjściowej średnio o 17 x 10^9/l, w porównaniu ze zmniejszeniem ich liczby średnio o 11 x 10^9/l u pacjentów przyjmujących placebo.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania macytentanu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Aleje Jerozolimskie 181C
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Macytentan podano zdrowym osobom w jednorazowej dawce o wielkości do 600 mg. Obserwowano działania niepożądane, takie jak ból głowy, nudności i wymioty. W przypadku przedawkowania należy zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące. Ze względu na wysoki stopień wiązania białek przez macytentan, dializa z dużym prawdopodobieństwem będzie nieskuteczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnadciśnieniowe, leki przeciwnadciśnieniowe przeznaczone do leczenia nadciśnienia płucnego, kod ATC: C02KX04.

Mechanizm działania

Endotelina (ET)-1 i jej receptory (ET_A i ET_B) są mediatorami różnorodnych działań, na przykład zwężenia naczyń, zwłóknienia, proliferacji, hipertrofii i stanów zapalnych. W chorobach takich, jak PAH, działanie lokalnego systemu ET ulega wzmocnieniu, i jest on zaangażowany w hipertrofię naczyń i uszkadzanie organów.

Macytentan jest doustnym, silnym antagonistą receptorów endoteliny. Działa on na receptory ET_A jak i ET_B; około 100-krotnie bardziej swoiście działa na receptory ET_A niż ET_B w warunkach *in vitro*. Macytentan charakteryzuje się wysokim powinowactwem do receptorów ET w komórkach mięśni

gładkich tętnic płucnych u ludzi i ich długim blokowaniem. Zapobiega to zachodzącej z udziałem endoteliny aktywacji układu wtórnych przekaźników, powodujących skurcz naczyń i proliferację komórek mięśni gładkich.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie Fazy 3 w grupach równoległych prowadzone metodą zdarzeń klinicznych „event driven"(AC-055-302/SERAPHIN), przeprowadzono u 742 pacjentów z objawowym PAH, których przydzielono losowo do trzech grup terapeutycznych (placebo [N = 250], 3 mg [N = 250] lub 10 mg [N = 242] macytentanu raz na dobę) w celu oceny długotrwałego wpływu na zachorowania lub zgony.

Na początku większość z włączonych do badania pacjentów (64%) leczono stałą dawką swoistej terapii dla PAH, albo doustnymi inhibitorami fosfodiesterazy (61%) i (lub) wziewnymi/doustnymi prostanoidami (6%).

Głównym punktem końcowym był czas wystąpienia pierwszego zdarzenia zachorowania lub zgonu aż do czasu zakończenia podwójnie zaślepionej terapii, definiowanego jako zgon lub septostomia przedsionkowa, lub transplantacja płuc, lub rozpoczęcie dożylnego (i.v.) lub podskórnego (s.c.) podawania prostanoidów, lub inne pogorszenie PAH. Inne pogorszenie PAH zostało zdefiniowane jako wystąpienie wszystkich trzech z następujących komponentów: utrzymujące się skrócenie odległości przebytej podczas 6-minutowego marszu (ang. *6-minute walk distance*, 6MWD) co najmniej o 15% w odniesieniu do wartości wyjściowej, pogorszenie objawów PAH (pogorszenie FC WHO lub prawostronna niewydolność serca) oraz konieczność rozpoczęcia nowego leczenia PAH. Wszystkie zdarzenia zostały potwierdzone przez niezależny komitet orzekający, nieznający przydziału do grup leczenia.

Wszystkich pacjentów monitorowano do końca badania (ang. *End-of-study*, EOS) pod względem pozostawania przy życiu. EOS został ogłoszony po osiągnięciu ustalonej wcześniej liczby zdarzeń głównego punktu końcowego. W okresie pomiędzy końcem terapii (ang. *End-of-treatment*, EOT) a EOS, pacjenci mogli otrzymywać w fazie otwartej badania macytentan w dawce 10 mg lub inną terapię PAH. Ogólnie średnia długość podwójnie zaślepionej terapii wynosiła 115 tygodni (maksymalnie 188 tygodni dla macytentanu).

Średni wiek pacjentów wynosił 46 lat (zakres 12-85 lat, w tym 20 pacjentów poniżej 18 roku życia, 706 pacjentów w wieku od 18 do 74 lat i 16 pacjentów w wieku 75 lat lub starszych), gdzie większość pacjentów należała do rasy kaukaskiej (55%) i była kobietami (77%). Około 52%, 46% i 2% pacjentów należało do, odpowiednio, II, III i IV FC WHO.

Najczęstszą etiologię PAH w populacji objętej badaniem stanowiło idiopatyczne lub dziedziczne PAH (57%), następnie PAH związane z chorobami tkanki łącznej (31%), PAH związane ze skorygowaną prostą wrodzoną wadą serca (8%) oraz PAH związane z innymi przyczynami (produkty lecznicze i toksyny [3%] oraz HIV [1%]).

Punkty końcowe na podstawie wyników

Leczenie macytentanem w dawce 10 mg spowodowało 45% obniżenie ryzyka (współczynnik ryzyka [HR] 0,55; 97,5% przedział ufności: 0,39 do 0,76; $p < 0,0001$ test log-rank) dla złożonego punktu końcowego obejmującego zachorowania i zgony aż do EOT, w porównaniu z placebo (Rycina 1 i Tabela 1). Działanie lecznicze wystąpiło wcześnie i utrzymywało się.

Skuteczność macytentanu w dawce 10 mg dla głównego punktu końcowego była spójna w obrębie podgrup wydzielonych ze względu na wiek, płeć, pochodzenie etniczne, region geograficzny, etiologię, monoterapię lub terapię skojarzoną z inną terapią PAH oraz grupę FC WHO (I/II i III/IV).

Rycina 1 Wykres Kaplana-Meiera dla szacowanego pierwszego zdarzenia zachorowania-zgonu w SERAPHIN

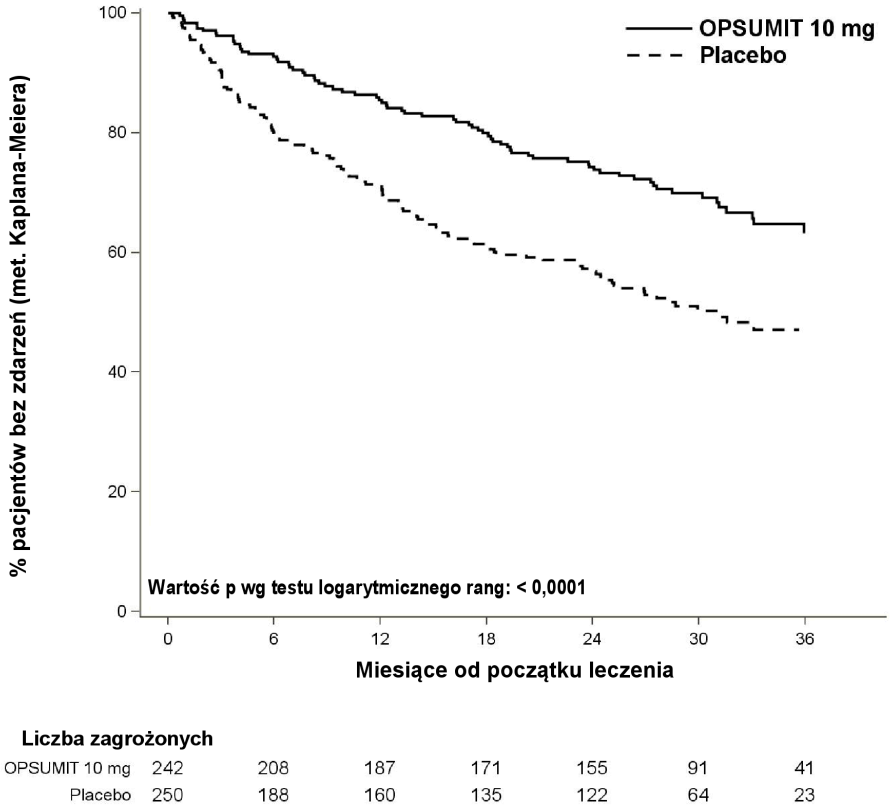

Tabela 1 Podsumowanie wyników zdarzeń

Punkty końcowe i statystyka	Pacjenci ze zdarzeniami		Porównanie terapii: Macytentan w dawce 10 mg w porównaniu z placebo			
	Placebo (N = 250)	Macytentan 10 mg (N = 242)	Bezwzględne zmniejszenie ryzyka	Względne zmniejszenie ryzyka (97,5% przedział ufności)	HR [a] (97,5% przedział ufności)	Wartość p test log-rank
Zdarzenie zachorowania-zgonu [b]	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Zgon [c] n (%)	19 (7,6%)	14 (5,8%)	2%	36% (−42%; 71%)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Pogorszenie PAH n (%)	93 (37,2%)	59 (24,4%)	13%	49% (27%; 65%)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
i.v./s.c. Rozpoczęcie terapii prostanoidami n (%)	6 (2,4%)	1 (0,4%)	2%			

[a] = na podstawie modelu proporcjonalnych zagrożeń Coxa
[b] = % pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie po 36 miesiącach = 100 × (1 - wartość szacunkowa KM)
[c]= wszystkie przypadki zgonów aż do EOT, niezależnie od wcześniejszego pogorszenia

Liczba wszystkich zgonów aż do EOS dla macytentanu w dawce 10 mg wynosiła 35, w porównaniu z 44 przypadkami dla placebo (HR 0,77; 97,5% przedział ufności: 0,46 do 1,28).

Ryzyko zgonu związanego z PAH lub hospitalizacji ze względu na PAH do EOT zostało obniżone o 50% (HR 0,50; 97,5% przedział ufności: 0,34 do 0,75; p < 0,0001 test log-rank) u pacjentów otrzymujących macytentan w dawce 10 mg (50 zdarzeń) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (84 zdarzenia). Po 36 miesiącach 44,6% pacjentów przyjmujących placebo i 29,4% pacjentów przyjmujących macytentan w dawce 10 mg (bezwzględne zmniejszenie ryzyka = 15,2%) hospitalizowano z powodu PAH lub zmarło z przyczyn związanych z PAH.

Objawowe punkty końcowe

Jako drugorzędowy punkt końcowy oceniano wydolność wysiłkową. Leczenie macytentanem w dawce 10 mg w 6 miesiącu powodowało skorygowane placebo zwiększenie 6MWD średnio o 22 metry (97,5% przedział ufności: 3 do 41; p = 0,0078). Ocena 6MWD według klasy czynnościowej powodowała skorygowane placebo zwiększenie 6MWD do 6 miesiąca u pacjentów z III/IV FC średnio o 37 metrów, w odniesieniu do wartości wyjściowej (97,5% przedział ufności: 5 do 69), a u pacjentów z I/II FC o 12 metrów (97,5% przedział ufności: -8 do 33). Zwiększenie 6MWD uzyskiwane po stosowaniu macytentanu utrzymywało się w czasie trwania badania.

Leczenie macytentanem w dawce 10 mg w 6 miesiącu dawało do 74% większe prawdopodobieństwo poprawy FC WHO, w porównaniu z placebo (wskaźnik ryzyka 1,74, 97,5% przedział ufności: 1,10 do 2,74; p = 0,0063).

Podawanie macytentanu w dawce 10 mg poprawiało jakość życia według oceny w kwestionariuszu SF-36.

Hemodynamiczne punkty końcowe

Parametry hemodynamiczne oceniano w podgrupie pacjentów (placebo [N = 67], otrzymujących 10 mg macytentanu [N = 57]) po 6 miesiącach leczenia. U pacjentów otrzymujących macytentan w dawce 10 mg wystąpiło zmniejszenie naczyniowego oporu płucnego średnio o 36,5% (97,5% przedział ufności: 21,7 do 49,2%) oraz zwiększenie wskaźnika sercowego o 0,58 l/min/m^2 pc. (97,5% przedział ufności: 0,28 do 0,93 l/min/m^2 pc.) w porównaniu z placebo.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek dołączania wyników badań macytentanu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu PAH (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka macytentanu i jego aktywnego metabolitu została udokumentowana głównie u zdrowych osób. Ekspozycja na macytentan u pacjentów z PAH była około 1,2 razy większa niż u osób zdrowych. Ekspozycja pacjentów na aktywny metabolit macytentanu, która jest około pięciokrotnie słabsza niż ekspozycja na macytentan, była około 1,3 razy większa niż u osób zdrowych. Na farmakokinetykę macytentanu u pacjentów z PAH, nie ma wpływu stopień nasilenia choroby.

Po wielokrotnym podawaniu farmakokinetyka macytentanu jest zależna od dawki, aż do dawki 30 mg włącznie.

Wchłanianie

Maksymalne stężenie macytentanu w osoczu występuje po około 8 godzinach po jego podaniu. Stężenie macytentanu i jego aktywnego metabolitu w osoczu zmniejsza się więc powoli, pozorny

okres półtrwania macytentanu w fazie eliminacji wynosi około 16 godzin, a jego aktywnego metabolitu 48 godzin.

U osób zdrowych ekspozycja na macytentan i jego aktywny metabolit nie zmienia się w obecności pokarmu, a zatem macytentan można przyjmować zarówno z pokarmem, jak i bez pokarmu.

Dystrybucja

Macytentan i jego aktywny metabolit w wysokim stopniu wiążą się z białkami osocza (> 99%), przede wszystkim z albuminą oraz, w mniejszym zakresie, z alfa1-kwaśną glikoproteiną. Macytentan i jego aktywny metabolit ACT-132577 są dobrze rozprowadzane do tkanek, na co wskazuje pozorna objętość dystrybucji (Vss/F) wynosząca około 50 l i 40 l, odpowiednio, dla macytentanu i ACT-132577.

Metabolizm

Macytentan ma cztery główne szlaki metaboliczne. W wyniku oksydacyjnej depropylacji sulfamidu powstaje farmakologicznie aktywny metabolit. Reakcja ta zależy od układu cytochromu P450, głównie CYP3A4 (około 99%) z nieznacznym udziałem CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19. Aktywny metabolit krąży w osoczu ludzkim i może uczestniczyć w działaniu farmakologicznym. Inne szlaki metaboliczne dają produkty nieaktywne farmakologicznie. Niektóre enzymy należące do izoenzymów CYP2C, to znaczy CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19, jak również CYP3A4, uczestniczą w powstawaniu tych metabolitów.

Eliminacja

Macytentan jest wydalany dopiero po intensywnym metabolizmie. Główną drogą wydalania jest wydalanie z moczem, odpowiadające za eliminację około 50% dawki.

Populacje specjalne

Nie występuje klinicznie istotny wpływ wieku, płci lub pochodzenia etnicznego na farmakokinetykę macytentanu i jego aktywnego metabolitu.

Zaburzenia czynności nerek

Ekspozycja na macytentan i jego aktywny metabolit zwiększała się, odpowiednio, 1,3 i 1,6 raza u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Zwiększenie to nie jest uznawane za klinicznie istotne (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Niewydolność wątroby

Ekspozycja na macytentan zmniejszała się o 21%, 34% i 6%, a na aktywny metabolit o 20%, 25% i 25% u pacjentów z, odpowiednio, łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby. Ten spadek nie jest uznawany za klinicznie istotny (patrz punkt 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U psów macytentan obniżał ciśnienie krwi przy ekspozycji zbliżonej do terapeutycznej ekspozycji u ludzi. Zgrubienie błony wewnętrznej tętnic wieńcowych obserwowano przy ekspozycji siedemnastokrotnie większej niż ekspozycja u ludzi, po 4 do 39 tygodniach terapii. Ze względu na specyficzną dla gatunku wrażliwość oraz margines bezpieczeństwa, wyniki te nie są uznawane za istotne dla ludzi.

U myszy, szczurów i psów po leczeniu macytentanem obserwowano zwiększenie masy wątroby i zjawisko przerostu hepatocytów. Zmiany te były w znacznym stopniu odwracalne i nie są uznawane za niekorzystne dostosowanie wątroby do zwiększonego zapotrzebowania metabolicznego.

Macytentan wywoływał minimalną do lekkiej hiperplazję błony śluzowej oraz nacieki zapalne w podśluzówce jamy nosowej w badaniach działania karcynogennego u myszy we wszystkich dawkach. W 3-miesięcznym badaniu toksyczności u myszy lub u szczurów i psów nie stwierdzono zmian w jamie nosowej.

Macytentan nie wykazywał genotoksyczności w standardowym zestawie analiz *in vitro* i *in vivo*. Macytentan nie wykazywał fototoksyczności *in vivo* po jednej dawce przy ekspozycji do 24 razy większej niż ekspozycja u ludzi.
Trwające 2 lata badania karcynogenności nie wykazały potencjalnego działania karcynogennego przy ekspozycji odpowiadającej 18-krotności i 116-krotności ekspozycji u ludzi, odpowiednio, u szczurów i myszy.

W badaniach toksyczności przewlekłej u samców szczurów i psów obserwowano rozszerzenie kanalików nasiennych, z marginesem bezpieczeństwa wynoszącym, odpowiednio, 11,6 i 5,8. Rozszerzenie kanalików było całkowicie odwracalne. Po 2 latach leczenia u szczurów zaobserwowano rozwój atrofii kanalików nasiennych przy ekspozycji czterokrotnie większej niż ekspozycja u ludzi. W badaniu rakotwórczości obejmującym całe życie szczurów oraz w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u psów, przy ekspozycji zapewniającej margines bezpieczeństwa 9,7 u szczurów i 23 u psów, obserwowano hipospermatogenezę. Margines bezpieczeństwa dla płodności wynosił 18 dla samców i 44 dla samic szczurów. U myszy po terapii trwającej do 2 lat nie obserwowano wpływu na jądra. Wpływ macytentanu na płodność mężczyzn jest nieznany (patrz punkt 4.6).

Macytentan działał teratogennie u królików i szczurów we wszystkich dawkach. U obu gatunków obserwowano zaburzenia sercowo-naczyniowe oraz fuzję łuku żuchwowego.

Podawanie macytentanu samicom szczurów od końcowego etapu ciąży i przez cały okres laktacji przy ekspozycji matki odpowiadającej 5-krotności ekspozycji u ludzi, powodowało zmniejszenie przeżywalności młodych oraz pogorszenie zdolności do reprodukcji u młodych, które były narażone na działanie macytentanu podczas końcowego etapu życia płodowego oraz poprzez mleko matki w okresie karmienia.

Leczenie młodych szczurów w okresie od 4 doby do 11 doby po urodzeniu, powodowało zmniejszenie przyrostu masy ciała prowadzące do wtórnego wpływu na rozwój (nieznaczne opóźnienie zejścia jąder, odwracalne zmniejszenie długości kości długich, przedłużenie cyklu menstruacyjnego). Przy ekspozycjach odpowiadających 7-krotności ekspozycji u ludzi obserwowano nieznacznie zwiększony odsetek poronień przed i po-implantacyjnych, zmniejszoną średnią liczbę młodych i mniejszą masę jąder i najądrzy. Przy ekspozycji odpowiadającej 3,8-krotności ekspozycji u ludzi, obserwowano rozwój atrofii kanalików nasiennych i minimalny wpływ na parametry rozrodczości oraz morfologię spermy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna (E460i)
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon *K-30*
Magnezu stearynian (E572)
Polisorbat 80 (E433)

Otoczka
Alkohol (poli)winylowy (E1203)

Tytanu dwutlenek (E171)
Talk (E553b)
Lecytyna sojowa (E322)
Guma ksantanowa (E415)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z białego nieprzezroczystego PVC/PE/PVdC/Aluminium, w kartonikach zawierających 15 lub 30 tabletek powlekanych.

Białe butelki z polietylenu (HDPE) o wysokiej gęstości z zamknięciem zabezpieczającym przed dziećmi, z osuszającym żelem krzemionkowym, w kartonikach zawierających 1 butelkę z 30 tabletkami powlekanymi.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

EU/1/13/893/003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 grudnia 2013 r.
Data ostatniego przedłużenia: 23 Sierpień 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.04.2020

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.