

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Opsumit[®], 10 mg, film tablete

INN: macitentan

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 10 mg macitentana.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži približno 37 mg laktoze (u obliku monohidrata) i približno 0,06 mg sojinog lecitina (E322).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta (tableta).

5,5 mm, okrugle, bikonveksne, bele do skoro bele film tablete, sa utisnutom oznakom „10” na obe strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lek Opsumit je, kao monoterapija ili u kombinaciji, indikovano za dugotrajno lečenje plućne arterijske hipertenzije (PAH) kod odraslih pacijenata sa funkcionalnom klasom (FK) II—III prema SZO.

Efikasnost je pokazana u populaciji sa PAH-om uključujući idiopatsku i naslednu PAH, PAH povezanu sa poremećajima vezivnog tkiva i PAH povezanu sa korigovanim jednostavnim urođenom bolesti srca (videti odeljak 5.1).

4.2 Doziranje i način primene

Lečenje treba da započne i nadgleda isključivo lekar sa iskustvom u lečenju PAH.

Doziranje

Preporučena doza je 10 mg jednom dnevno.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Nije potrebno podešavanje doze kod pacijenata starijih od 65 godina (videti odeljak 5.2). Kliničko iskustvo sa pacijentima starijim od 75 godina je ograničeno, stoga lek Opsumit treba koristiti oprezno u ovoj populaciji (videti odeljak 4.4)

Oštećenje funkcije jetre

Na osnovu farmakokinetičkih (PK) podataka, nije potrebno podešavanje doze kod pacijenata sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.4 i 5.2). Međutim, nema kliničkog iskustva sa upotrebom macitentana kod pacijenata sa PAH sa umerenim ili teškim oštećenjem jetre. Terapija lekom Opsumit se ne sme započinjati kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre ili klinički značajno povećanim vrednostima aminotransferaza iz jetre (3 puta više od gornje granice normalnog (> 3 x ULN); videti odeljke 4.3 i 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Na osnovu farmakokinetičkih podataka, nije potrebno podešavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Nema kliničkog iskustva sa primenom macitentana kod pacijenata sa PAH sa teškim oštećenjem funkcije bubrega. Primena leka Opsumit se ne preporučuje kod pacijenata koji su na dijalizi (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost macitentana kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još utvrđene. Nema raspoloživih podataka.

Način primene

Film tablete nisu lomljive i treba ih progutati cele, sa vodom. Mogu se uzimati sa hranom ili bez hrane.

Lek Opsumit treba uzimati svakog dana otprilike u isto vreme. Ako pacijent propusti dozu leka Opsumit, potrebno mu je reći da je uzme što pre, a da zatim uzme sledeću dozu prema redovnom rasporedu. Pacijentu je potrebno reći da u slučaju propuštene doze ne uzme dve doze istovremeno.

4.3 Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Trudnoća (videti odeljak 4.6).
- Žene u reproduktivnom periodu koje ne koriste pouzdanu kontracepciju (videti odeljke 4.4 i 4.6).
- Dojenje (videti odeljak 4.6).
- Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije jetre (sa cirozom ili bez nje) (videti odeljak 4.2).
- Početne vrednosti aminotransferaza jetre (aspartat-aminotransferaza (AST) i/ili alanin-aminotransferaza (ALT) iz jetre > 3 x ULN) (videti odeljke 4.2 i 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Odnos koristi i rizika macitentana nije utvrđen kod pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom funkcionalne klase I prema SZO.

Funkcija jetre

Povećanje vrednosti aminotransferaza jetre (AST, ALT) povezano je sa PAH i antagonistima endotelinskih receptora (ERA). Terapija lekom Opsumit se ne sme započinjati kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre ili povećanim vrednostima aminotransferaza (> 3 x ULN) (videti odeljke 4.2 i 4.3) i ne preporučuje se kod pacijenata sa umerenim oštećenjem jetre. Analize enzima jetre treba sprovesti pre početka terapije lekom Opsumit.

Pacijente treba pratiti na pojavu znakova oštećenja jetre, a preporučuje se i mesečno praćenje ALT i AST. U slučaju postojanog, neobjašnjivog, klinički relevantnog povećanja vrednosti aminotransferaza ili ako je povećanje praćeno povećanjem vrednosti bilirubina $> 2 \times \text{ULN}$ ili kliničkim simptomima oštećenja jetre (npr. žuticom), potrebno je prekinuti terapiju lekom Opsumit.

Nastavak terapije lekom Opsumit može se uzeti u obzir nakon vraćanja vrednosti enzima jetre u normalan raspon kod pacijenata kod kojih nije došlo do kliničkih simptoma oštećenja jetre. Preporučljivo je zatražiti savet hepatologa.

Koncentracija hemoglobina

Pad koncentracije hemoglobina povezan je sa antagonistima endotelinskih receptora (ERA) uključujući macitentan (videti odeljak 4.8). U placebom kontrolisanim ispitivanjima, padovi koncentracije hemoglobina povezani sa macitentanom nisu bili progresivni, stabilizovali su se posle prvih 4 do 12 nedelja terapije i ostali su stabilni tokom hronične terapije. Slučajevi anemije koji su zahtevali transfuziju krvnih ćelija zabeleženi su sa macitentanom i drugim ERA. Kod pacijenata sa teškom anemijom ne preporučuje se započinjanje terapije lekom Opsumit. Preporučuje se merenje koncentracija hemoglobina pre početka terapije uz ponavljanje tokom terapije kako je klinički indikivano.

Plućna venska okluzija

Slučajevi plućnog edema su prijavljeni pri primeni vazodilatatora (uglavnom prostaciklina) kod pacijenata sa plućnom venskom okluzijom. Shodno tome, ako se znakovi plućnog edema pojave pri primeni macitentana kod pacijenata sa PAH, potrebno je uzeti u obzir mogućnost plućne venske okluzije.

Primena kod žena u reproduktivnom periodu

Terapiju lekom Opsumit treba započeti kod žena u reproduktivnom periodu samo kada je potvrđeno da nisu trudne, kada su dobile odgovarajuće savete o kontracepciji i kada koriste pouzdanu metodu kontracepcije (videti odeljke 4.3 i 4.6). Žene ne treba da zatrudne tokom mesec dana od prekida terapije lekom Opsumit. Preporučuju se mesečni testovi na trudnoću tokom terapije lekom Opsumit kako bi se omogućilo rano otkrivanje trudnoće.

Istovremena primena sa snažnim induktorima CYP3A4

U prisustvu snažnih induktora CYP3A4 može doći do smanjenja efikasnosti macitentana. Kombinaciju macitentana sa snažnim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicinom, kantarionom, karbamazepinom i fenitoinom) treba izbegavati (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena sa snažnim inhibitorima CYP3A4

Potreban je oprez kad se macitentan koristi istovremeno sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr., itrakonazolom, ketokonazolom, vorikonazolom, klaritromicinom, telitromicinom, nefazodonom, ritonavirovom i sakvinavirom) (videti odeljak 4.5).

Istovremena upotreba sa umerenim dvostrukim ili kombinovanim inhibitorima CYP3A4 i CYP2C9

Potreban je oprez kad se macitentan koristi istovremeno sa umerenim dvostrukim inhibitorima CYP3A4 i CYP2C9 (npr. flukonazol i amjodaron) (videti odeljak 4.5).

Takođe treba biti oprezan kada se macitentan primenjuje istovremeno sa umerenim inhibitorom CYP3A4 (npr. ciprofloksacin, ciklosporin, diltiazem, eritromicin, verapamil) i umerenim inhibitorom CYP2C9 (npr., mikonazol, piperin) (videti odeljak 4.5).

Oštećenje funkcije bubrega

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega mogu biti pod povećanim rizikom od hipotenzije i anemije tokom terapije macitentanom. Stoga treba razmotriti praćenje krvnog pritiska i hemoglobina. Nema kliničkog iskustva sa primenom macitentana kod pacijenata sa PAH sa teškim oštećenjem funkcije bubrega. Preporučuje se oprez u ovoj populaciji. Nema iskustva sa primenom macitentana kod pacijenata koji su na dijalizi pa se stoga lek Opsumit ne preporučuje u ovoj populaciji (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Stariji pacijenti

Kliničko iskustvo sa macitentanom je ograničeno kod pacijenata starijih od 75 godina pa stoga lek Opsumit treba koristiti oprezno u ovoj populaciji (videti odeljak 4.2).

Pomoćne supstance

Lek Opsumit sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim problemima netolerancije na galaktozu, potpunim deficitom laktaze ili glukozo-galaktoznom malapsorpcijom ne treba da uzimaju ovaj lek.

Lek Opsumit sadrži sojin lecitin. Ako je pacijent preosetljiv na soju, lek Opsumit se ne sme koristiti (videti odeljak 4.3).

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, tj. suštinski je „bez natrijuma“.

4.5 Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

In vitro studije

Citohrom P450 CYP3A4 je glavni enzim uključen u metabolizam macitentana i u formiranje njegovog aktivnog metabolita, uz manji doprinos enzima CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19 (videti odeljak 5.2). Macitentan i njegov aktivni metabolit nemaju klinički relevantne inhibitorne ili induktivne efekte na enzime citohroma P450.

Macitentan i njegov aktivni metabolit nisu inhibitori transportera za preuzimanje u jetri ili bubrezima u kliničkim relevantnim koncentracijama, uključujući polipeptide za transport organskih anjona (OATP1B1 i OATP1B3). Macitentan i njegov aktivni metabolit nisu relevantni supstrati OATP1B1 i OATP1B3, ali ulaze u jetru putem pasivne difuzije.

Macitentan i njegov aktivni metabolit nisu inhibitori efluksnih pumpi u jetri ili bubrezima u klinički relevantnim koncentracijama, uključujući protein povezan sa rezistencijom na više lekova (P-gp, MDR-1) i transportere za izbacivanje više lekova i toksina (MATE1 i MATE2-K). Macitentan nije supstrat P-gp/MDR-1.

U klinički relevantnim koncentracijama, macitentan i njegov aktivni metabolit ne stupaju u interakciju sa proteinima koji su uključeni u transport žučnih soli u jetri, tj. sa pumpom za izbacivanje žučnih soli (BSEP) i sa natrijumski zavisnim kotransportnim polipeptidima za taurokolat (NTCP).

In vivo studije

Snažni induktori CYP3A4: Istovremena terapija rifampicinom, snažnim induktorom CYP3A4, u dozi od 600 mg dnevno, smanjila je izloženost macitentanu u stanju ravnoteže za 79%, ali nije uticala na izloženost aktivnom metabolitu. Potrebno je uzeti u obzir smanjenu efikasnost macitentana u prisustvu snažnog induktora CYP3A4 poput rifampicina. Kombinaciju macitentana sa snažnim induktorima CYP3A4 treba izbegavati (videti odeljak 4.4).

Ketokonazol: U prisustvu ketokonazola, snažnog inhibitora CYP3A4, u dozi od 400 mg jednom dnevno, izloženost macitentanu povećala se otprilike dvostruko. Predviđeno povećanje bilo je približno trostruko u prisustvu ketokonazola u dozi od 200 mg dvaput dnevno, uz korišćenje farmakokinetičkog (PBPK) modelovanja zasnovanog na fiziologiji. Treba uzeti u obzir nepreciznost takvog modelovanja. Izloženost aktivnom metabolitu macitentana smanjena je za 26%. Treba postupati oprezno kod istovremene primene macitentana sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (videti odeljak 4.4).

Flukonazol: U prisustvu flukonazola od 400 mg dnevno, umerenog dvostrukog inhibitora CYP3A4 i CYP2C9, izloženost macitentanu može da se poveća približno 3,8 puta na osnovu modeliranja PBPK. Međutim, nije bilo klinički značajne promene u izloženosti aktivnom metabolitu macitentana. Neizvesnosti takvog modeliranja treba uzeti u obzir. Treba biti oprezan kada se macitentan primenjuje istovremeno sa umerenim dvostrukim inhibitorima CYP3A4 i CYP2C9 (npr. flukonazol i amjodaron) (videti odeljak 4.4).

Takođe treba biti oprezan kada se macitentan primenjuje istovremeno sa umerenim inhibitorom CYP3A4 (npr. ciprofloksacin, ciklosporin, diltiazem, eritromicin, verapamil) i umerenim inhibitorom CYP2C9 (npr., mikonazol, piperin) (videti odeljak 4.4).

Varfarin: Macitentan koji je primenjivan u ponovljenim dozama od 10 mg jednom dnevno nije imao nikakav uticaj na izloženost S-varfarinu (supstratu CYP2C9) ili R-varfarinu (supstratu CYP3A4) posle pojedinačne doze od 25 mg varfarina. Farmakodinamičko dejstvo varfarina na internacionalni normalizovani odnos (INR) nije izmenjeno pod uticajem macitentana. Varfarin nije uticao na farmakokinetiku macitentana i njegovog aktivnog metabolita.

Sildenafil: U stanju ravnoteže, izloženost sildenafilu premenjenom u dozi od 20 mg tri puta dnevno povećana je za 15% tokom istovremene primene macitentana u dozi od 10 mg jednom dnevno. Sildenafil, supstrat CYP3A4, nije uticao na farmakokinetiku macitentana dok je u isto vreme za 15% smanjena izloženost aktivnom metabolitu macitentana. Te promene se ne smatraju klinički relevantnim. U placebo kontrolisanom ispitivanju na pacijentima sa PAH, dokazana je efikasnost i bezbednost macitentana u kombinaciji sa sildefanilom.

Ciklosporin A: Istovremena terapija ciklosporinom A, kombinovanim inhibitorom CYP3A4 i OATP, u dozi od 100 mg dva puta dnevno, nije promenila izloženost macitentanu i njegovom aktivnom metabolitu u stanju ravnoteže u klinički relevantnoj meri.

Hormonski kontraceptivi: Macitentan u dozi od 10 mg jednom dnevno nije uticao na farmakokinetiku oralnog kontraceptiva (noretisterona u dozi od 1 mg i etinilestradiola u dozi od 35 mikrograma).

Lekovi koji su supstrati za protein rezistencije karcinoma dojke (engl. breast cancer resistance protein - BCRP): Primena macitentana u dozi od 10 mg jednom dnevno nije uticala na farmakokinetiku lekova koji su supstrati BCRP (riociguat 1 mg; rosuvastatin 10 mg).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija sprovedena su samo kod odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Primena kod žena u reproduktivnom periodu/Kontracepcija kod muškaraca i žena

Terapiju lekom Opsumit treba započeti kod žena u reproduktivnom periodu samo kada je potvrđeno da nisu trudne, kada su dobile odgovarajuće savete o kontracepciji i primenjuju pouzdanu metodu kontracepcije (videti odeljke 4.3 i 4.4). Žene ne treba da zatrudne u periodu od mesec dana posle obustavljanja terapije lekom Opsumit. Preporučuju se mesečni testovi na trudnoću tokom terapije lekom Opsumit kako bi se omogućilo rano otkrivanje trudnoće.

Trudnoća

Nema podataka o primeni macitentana kod trudnica. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik po ljude je još uvek nepoznat. Lek Opsumit je kontraindikovano tokom trudnoće i kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste pouzdanu kontracepciju (videti odeljak 4.3).

Dojenje

Nije poznato da li se macitentan izlučuje u majčino mleko kod ljudi. Kod pacova, macitentan i njegovi metaboliti izlučuju se u mleko tokom laktacije (videti odeljak 5.3). Ne može se isključiti rizik po odojče. Lek Opsumit je kontraindikovano tokom dojenja (videti odeljak 4.3).

Plodnost muškaraca

Nakon terapija macitentanom uočen je razvoj atrofije tubula testisa u mužjaka životinja (videti odeljak 5.3). Smanjenje broja spermatozoida primećeno je kod pacijenata koji su uzimali ERA. Macitentan, kao i drugi ERA, može imati negativan efekat na spermatogenezu kod muškaraca.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Macitentan ima neznatan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Nisu sprovedena ispitivanja uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, mogu se javiti neželjena dejstva (npr. glavobolja, hipotenzija) koja bi mogla uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama (videti odeljak 4.8).

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljene neželjene reakcije bile su nazofaringitis (14%), glavobolja (13,6%) i anemija (13,2%, videti odeljak 4.4). Većina neželjenih reakcija su blagog do umerenog intenziteta.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Bezbednost macitentana procenjena je u dugoročnom placebo kontrolisanom ispitivanju sa 742 pacijenta sa simptomatskom PAH. Prosečno trajanje terapije iznosilo je 103,9 nedelje u grupi koja je primala macitentan 10 mg i 85,3 nedelje u grupi koja je primala placebo. Neželjene reakcije povezane sa macitentanom iz ovog kliničkog ispitivanja navedene su u tabeli u nastavku. Neželjene reakcije u post-marketinškom periodu su takođe uključene.

Učestalosti su definisane kao: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

| Klasa sistema organa | Učestalost | Neželjena reakcija |
|-------------------------|-------------|--------------------|
| Infekcije i infestacije | Veoma često | Nazofaringitis |
| | Veoma često | Bronhitis |
| | Često | Faringitis |

| | | |
|---|-------------|---|
| | Često | Influenca |
| | Često | Infekcija urinarnog trakta |
| Poremećaji krvi i limfnog sistema | Veoma često | Anemija, smanjene vrednosti hemoglobina ⁵ |
| | Često | Leukopenija ⁶ |
| | Često | Trombocitopenija ⁷ |
| Poremećaji imunskog sistema | Povremeno | Reakcije preosetljivosti (npr. angioedem, svrab, osip) ¹ |
| Poremećaji nervnog sistema | Veoma često | Glavobolja |
| Vaskularni poremećaji | Često | Hipotenzija ² , iznenadna pojava crvenila kože |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji | Često | Kongestija nosa ¹ |
| Hepatobilijarni poremećaji | Često | Povećane vrednosti aminotferaza ⁴ |
| Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene | Veoma često | Edem, retencija tečnosti ³ |

¹ Podaci izvedeni iz objedinjenih placebo kontrolisanih ispitivanja.

Opis odabranih neželjena reakcija

² Hipotenzija je povezana sa primenom ERA, uključujući macitentan. U dugoročnom dvostruko slepom ispitivanju kod pacijenata sa PAH, hipotenzija je prijavljena kod 7,0% pacijenata koji su primali 10 mg macitentana i 4,4% pacijenata koji su primali placebo. To odgovara 3,5 događaja / 100 pacijent-godina pri primeni macitentana u dozi od 10 mg u poređenju sa 2,7 događaja / 100 pacijent-godina pri primeni placeba.

³ Edem/retencija tečnosti povezana je sa upotrebom ERA, uključujući macitentan. U dugotrajnom dvostruko slepom ispitivanju kod pacijenata sa PAH, incidenca neželjenih događanja edema je bila 21,9% u terapijskoj grupi koja je primala macitentan u dozi od 10 mg, a 20,5% u grupi koja je primala placebo. U dvostruko slepom ispitivanju kod pacijenata sa idiopatskom plućnom fibrozom (IPF), incidenca perifernog edema koa neželjenog dejstva je bila 11,8% u terapijskoj grupi koja je primala macitentan, a 6,8% u grupi koja je primala placebo. U dva dvostruko slepa klinička ispitivanja kod pacijenata sa ulceracijama prstiju povezanim sa sistemskom sklerozom, incidence neželjenih događaja perifernog edema iznosile su od 13,4% do 16,1% u grupama koje su primale macitentan u dozi od 10 mg, odnosno od 6,2% do 4,5% u placebo grupama.

Poremećaji laboratorijskih nalaza

⁴ Aminotferaze iz jetre

Incidenca povećanih vrednosti aminotferaza (ALT/AST) > 3 x ULN iznosila je 3,4% za grupu koja je primala macitentan u dozi od 10 mg i 4,5% za grupu koja je primala placebo u dvostruko slepom ispitivanju kod pacijenata sa PAH. Do povećanja > 5 x ULN došlo je kod 2,5% pacijenata koji su primali macitentan u dozi od 10 mg u odnosu na 2% pacijenata koji su primali placebo.

⁵ Hemoglobin

U dvostruko slepom ispitivanju kod pacijenata sa PAH, macitentan u dozi od 10 mg povezan je sa srednjom vrednošću pada koncentracije hemoglobina u odnosu na placebo od 1 g/decilitru. Pad u odnosu na početne vrednosti u koncentraciji hemoglobina na ispod 10 g/decilitru prijavljen je kod 8,7% pacijenata lečenih macitentanom u dozi od 10 mg i 3,4% pacijenata lečenih placebom.

⁶ Leukociti

U dvostruko slepom ispitivanju na pacijentima sa PAH, macitentan u dozi od 10 mg povezan je sa padom srednje vrednosti broja leukocita u odnosu na početne vrednosti od $0,7 \times 10^9/L$ u odnosu na nepostojanje promene kod pacijenata lečenih placebom.

⁷ Trombociti

U dvostruko slepom ispitivanju kod pacijenata sa PAH, macitentan u dozi od 10 mg povezan je sa padom srednje vrednosti trombocita od $17 \times 10^9/L$, u odnosu na srednju vrednost pada od $11 \times 10^9/L$ kod pacijenata lečenih placebom.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost macitentana kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nije još utvrđena.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
faks: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9 Predoziranje

Macitentan je primenjivan kod zdravih ispitanika u pojedinačnoj dozi do 600 mg. Uočene su neželjene reakcije: glavobolja, mučnina i povraćanje. U slučaju predoziranja, moraju se primeniti standardne suportivne mere prema potrebi. Nije verovatno da će dijaliza biti delotvorna zbog velikog stepena vezivanja macitentana za proteine.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antihipertenzivi, antihipertenzivi za plućnu arterijsku hipertenziju.
ATC šifra: C02KX04

Mehanizam dejstva

Endotelin (ET)-1 i njegovi receptori (ET_A i ET_B) posreduju različite efekte poput vazokonstrikcije, fibroze, proliferacije, hipertrofije i inflamacije. U uslovima bolesti poput PAH, lokalni ET sistem je regulisan na povećanom nivou, pa je uključen u vaskularnu hipertrofiju i oštećenje organa.

Macitentan je oralno aktivan, potentan antagonist endotelinskih receptora aktivan i na ET_A i na ET_B receptorima i približno 100 puta selektivniji za ET_A u poređenju sa ET_B *in vitro*. Macitentan pokazuje visoki afinitet i održivu okupiranost ET receptora u glatkim mišićnim ćelijama plućnih arterija. To sprečava endotelinom posredovanu aktivaciju drugog sistema glasnika koja prouzrokuje vazokonstrikciju i proliferaciju glatkih mišićnih ćelija.

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost kod pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom

Multicentrično, dvostruko slepo, placebom kontrolisano, događajima vođeno ispitivanje ishoda faze III u paralelnim grupama (AC-055-302/SERAPHIN) sprovedeno je kod 742 pacijenata sa simptomatskom PAH koji su bili nasumično raspoređeni u tri terapijske grupe (placebo [N = 250], 3 mg [N = 250] ili 10 mg [N = 242] macitentana jednom dnevno), kako bi se procenio dugoročni efekat na morbiditet ili mortalitet.

Na početku, većina uključenih pacijenata (64%) lečeni su stabilnom dozom specifične terapije za PAH, bilo oralnim inhibitorima fosfodiesteraze (61%) i/ili inhalacionim/oralnim prostanoidima (6%).

Primarni parametar praćenja je bilo vreme do prve pojave događaja morbiditeta ili mortaliteta, do kraja dvostruko slepe terapije, definisanog kao smrt ili atrijalna septostomija ili transplantacija pluća ili početak primene intravenskih (i.v.) ili supkutanih (s.c.) prostanoida, ili druga pogoršanja PAH. Druga pogoršanja PAH definisana su kao prisustvo sve tri sledeće komponente: održano smanjenje razdaljine pređene tokom 6-minutnog testa hoda (6MWD) od najmanje 15% u odnosu na početnu vrednost; pogoršanje simptoma PAH (pogoršanje funkcionalne klase SZO ili insuficijencija desnog srca); i potreba za novom terapijom za PAH. Svi su događaji potvrđeni od strane nezavisne komisije za procenu, kojoj nije otkrivena dodeljena terapija.

Svim pacijentima kontrolisan je vitalni status do kraja studije (EOS). Kraj studije je proglašen kada je dostignut prethodno definisani broj događaja primarnog parametra praćenja. U periodu između kraja terapije (EOT) i kraja studije, pacijenti su mogli da primaju otvorenu terapiju macitentanom u dozi od 10 mg ili neku drugu terapiju za PAH. Ukupna medijana trajanja dvostruko slepe terapije iznosila je 115 nedelja (do maksimalno 188 nedelja na macitentanu).

Srednja vrednost starosti svih pacijenata iznosila je 46 godina (raspon 12-85 godina uključujući 20 pacijenata mlađih od 18 godina, 706 pacijenata starosti između 18 i 74 godine i 16 pacijenata starosti 75 godina i starijih) dok je većina ispitanika bila bele rase (55%) i ženskog pola (77%). Približno 52% pacijenata bili su u funkcionalnoj klasi II prema SZO, 46% ih je bilo u funkcionalnoj klasi III prema SZO, a 2% u funkcionalnoj klasi IV prema SZO.

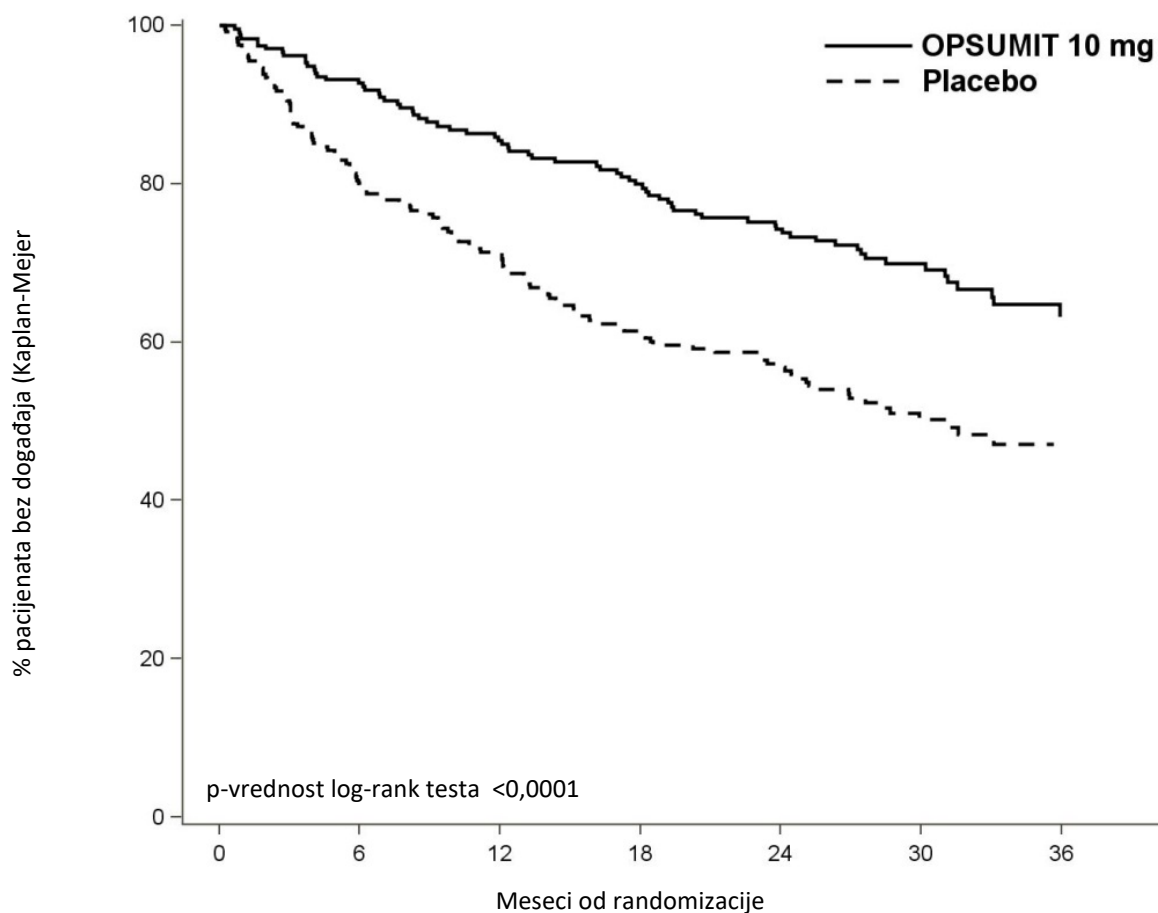
Idiopatska ili nasledna PAH je bila najčešća etiologija u studijskoj populaciji (57%), zatim PAH zbog bolesti vezivnog tkiva (31%), PAH povezana sa korigovanom jednostavnom urođenom bolesti srca (8%) i PAH povezana sa drugim etiologijama (lekovi i toksini [3%] i HIV [1%]).

Parametar praćenja ishoda

Terapija macitentanom u dozi od 10 mg je za rezultat imala 45% smanjenje rizika (*Hazard ratio* [HR] 0,55; 97,5% CI 0,39 do 0,76; p- vrednost *log-rank* testa < 0,0001) kompozitni parametar praćenja ishoda morbiditeta/mortaliteta do kraja terapije kad je izvršeno poređenje sa placebom [Slika 1 i Tabela 1]. Efekat terapije je rano ostvaren i održan.

Efikasnost macitentana u dozi od 10 mg u pogledu primarnog parametra praćenja bila je konzistentna u svim podgrupama prema starosti, polu, rasi, etničkom poreklu, geografskom području, etiologiji u monoterapiji ili kombinaciji sa drugim PAH terapijama, i prema funkcionalnoj klasi SZO (I/II i III/IV).

Slika 1 Kaplan-Mejerove procene prvog događaja morbiditeta-mortaliteta u ispitivanju SERAPHIN



Broj pacijenata pod rizikom:

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

Tabela 1 Sažeti prikaz događaja ishoda

| Parametri praćenja ishoda statistika | Pacijenti sa događajima | | Poređenje terapija: macitentan 10 mg u odnosu na placebo | | | |
|--|-------------------------|----------------------------|--|--|----------------------------|---------------------------|
| | Placebo (N = 250) | Macitentan 10 mg (N = 242) | Smanjenje apsolutnog rizika | Smanjenje relativnog rizika (97,5% CI) | HR ^a (97,5% CI) | p-vrednost log-rank testa |
| Događaj morbiditeta-mortaliteta^b | 53% | 37% | 16% | 45% (24%; 61%) | 0,55 (0,39; 0,76) | < 0,0001 |
| Smrtni ishod^c | 19 (7,6%) | 14 (5,8%) | 2% | 36% (-42%; 71%) | 0,64 (0,29; 1,42) | 0,20 |
| n (%) | | | | | | |
| Pogoršanje PAH n (%) | 93 (37,2%) | 59 (24,4%) | 13% | 49% (27%, 65%) | 0,51 (0,35; 0,73) | < 0,0001 |
| Uvođenje i.v./s.c. prostanoida n (%) | 6 (2,4%) | 1 (0,4%) | 2% | | | |

^a = na osnovu Koksovog proporcionalnog modela
^b = % pacijenata sa događajem u 36. mesecu = 100 x (1 - KM procena)
^c = smrt bez obzira na uzrok do kraja terapije nezavisno od prethodnog pogoršanja

Broj smrti bez obzira na uzrok do kraja ispitivanja u grupi koja je primala macitentan u dozi od 10 mg bio je 35 u odnosu na 44 u grupi koja je primala placebo (HR 0,77; 97,5% CI 0,46 do 1,28).

Rizik od smrti povezane sa PAH ili hospitalizacije zbog PAH do kraja terapije smanjen je za 50% (HR 0,50; 97,5% CI 0,34 do 0,75; p-vrednost log-rank testa < 0,0001) kod pacijenata koji su primali macitentan u dozi od 10 mg (50 događaja) u poređenju sa placebo (84 događaja). U 36. mesecu, 44,6% pacijenata na placebo i 29,4% pacijenata na macitentanu 10 mg (smanjenje apsolutnog rizika = 15,2%) hospitalizovano je zbog PAH ili je umrlo od uzroka povezanog sa PAH.

Simptomatski parametri praćenja ishoda

Tolerancija napora je procenjena kao sekundarni parametar praćenja ishoda. Terapija macitentanom u dozi od 10 mg u 6. mesecu je za rezultat imala placebo korigovanu srednju vrednost povećanja 6MWD od 22 metra (97,5% CI 3 do 41; p = 0,0078). Procena 6MWD po funkcionalnim klasama je u 6. mesecu za rezultat imala placebo korigovanu srednju vrednost povećanja u odnosu na početnu vrednost od 37 metara (97,5% CI 5 do 69) kod pacijenata funkcionalne klase III/IV, a 12 metara (97,5% CI -8 do 33) u funkcionalnoj klasu I/II. Povećanje 6MWD postignuto macitentanom održalo se tokom trajanja studije.

Terapija macitentanom u dozi od 10 mg u 6. mesecu je dovela do 74% veće šanse za poboljšanje u funkcionalnoj klasi SZO u odnosu na placebo (odnos rizika 1,74; 97,5% CI 1,10 do 2,74; p = 0,0063).

Macitentan u dozi od 10 mg poboljšao je kvalitetu života procenjen upitnikom SF-36.

Hemodinamski parametri praćenja ishoda

Hemodinamski parametri procenjeni su na podskupu pacijenata (placebo [N = 67] , macitentan u dozi od 10 mg [N = 57]) posle 6 meseci terapije. Pacijenti lečeni macitentanom u dozi od 10 mg postigli su

medijanu smanjenja od 36,5% (97,5% CI 21,7 do 49,2%) plućne vaskularne rezistencije i povećanje od 0,58% L/min/m² (97,5% CI 0,28 do 0,93 L/min/m²) srčanog indeksa u poređenju sa placebo.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove odložila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja macitentana u svim podgrupama pedijatrijske populacije za odobrenu indikaciju PAH (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2 Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika macitentana i njegovog aktivnog metabolita uglavnom je proučavana kod zdravih ispitanika. Izloženost macitentanu kod pacijenata sa PAH bila je približno 1,2 puta veća nego kod zdravih ispitanika. Izloženost aktivnom metabolitu, koji je približno 5 puta manje potentan od macitentana, kod pacijenata bila je približno 1,3 puta veća nego kod zdravih ispitanika. Na farmakokinetiku macitentana kod pacijenata sa PAH nije uticala težina bolesti.

Nakon ponovljene primene, farmakokinetika macitentana je dozno proporcionalna do zaključno sa 30 mg.

Resorpcija

Maksimalne koncentracije macitentana u plazmi dostižu se otprilike 8 sati posle primene. Potom se koncentracije macitentana i njegovog aktivnog metabolita u plazmi polako smanjuju sa prividnim poluvremenom eliminacije od približno 16 odnosno 48 sati.

Kod zdravih ispitanika, izloženost macitentanu i njegovom aktivnom metabolitu se ne menja u prisustvu hrane i stoga se macitentan može uzimati sa hranom ili bez nje.

Distribucija

Macitentan i njegov aktivni metabolit se vezuju za proteine plazme u visokom stepenu (> 99%), prvenstveno za albumin i u manjoj meri za alfa-1 kiseli glikoprotein. Macitentan i njegov aktivni metabolit ACT-132577 dobro se distribuiraju u tkiva na šta ukazuje prividni volumen distribucije (V_{ss}/F) od približno 50 L za macitentan odnosno 40 L za ACT-132577.

Biotransformacija

Macitentan ima četiri primarna metabolička puta. Oksidativna depropilacija sulfamida daje farmakološki aktivni metabolit. Ova reakcija zavisi od sistema citohroma P450, uglavnom CYP3A4 (približno 99%) sa manjim doprinosima CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19. Aktivni metabolit cirkuliše u humanoj plazmi i može doprineti farmakološkom efektu. Drugi metabolički putevi daju proizvode bez farmakološke aktivnosti. Za ove puteve, CYP2C9 igra dominantnu ulogu sa manjim doprinosima CYP2C8, CYP2C19 i CYP3A4.

Eliminacija

Macitentan se izlučuje samo nakon ekstenzivnog metabolizma. Glavni put izlučivanja je urinom čemu se pripisuje oko 50% doze.

Posebne populacije

Nema klinički relevantnog uticaja starosti, pola ili etničkog porekla na farmakokinetiku macitentana i njegovog aktivnog metabolita.

Oštećenje funkcije bubrega

Izloženost macitentanu i njegovom aktivnom metabolitu je bila povećana 1,3 odnosno 1,6 puta kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega. Ovo povećanje se nije smatralo klinički relevantnim (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Izloženost macitentanu je bila smanjena za 21%, 34% i 6% sa blagim, umerenim, odnosno teškim oštećenjem funkcije jetre, a izloženost aktivnom metabolitu za 20%, 25% i 25% kod ispitanika sa blagim, umerenim, odnosno teškim oštećenjem funkcije jetre. Ovo smanjenje nije se smatralo klinički relevantnim (videti odeljke 4.2 i 4.4).

5.3 Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Kod pasa je macitentan smanjio krvni pritisak pri izloženosti sličnoj terapijskoj izloženosti kod ljudi. Zadebljanje intime koronarnih arterija uočeno je pri 17 puta većoj izloženosti nego kod ljudi nakon 4 do 39 nedelja terapije. Zbog osetljivosti specifične za pojedine vrste i bezbednosne granice, smatra se da ovaj nalaz nije relevantan za ljude.

Povećana težina jetre i hepatocelularna hipertrofija su primećene kod miševa, pacova i pasa nakon terapija macitentanom. Ove promene su bile u velikoj meri reverzibilne i smatrane su bezopasnim adaptacijama jetre na povećane metaboličke zahteve.

Macitentan je indukovao minimalnu do blagu hiperplaziju mukoze i inflamatornu infiltraciju submukoze nosne šupljine u studiji kancerogenosti na miševima pri svim dozama. Nije bilo nikakvih nalaza za nosnu šupljinu u tromesečnom ispitivanju toksičnosti na miševima ili u ispitivanjima na pacovima i psima.

Macitentan nije bio genotoksičan u standardnoj skupu *in vitro* i *in vivo* testova. Macitentan nije bio fototoksičan *in vivo* nakon pojedinačne doze pri izloženosti do 24 puta većoj od izloženosti kod ljudi. Studije kancerogenosti u trajanju od 2 godine nisu otkrile kancerogeni potencijal kod miševa i pacova pri izloženosti 18 puta većoj odnosno 116 puta većoj od izloženosti kod ljudi.

Dilatacija tubula u testisima uočena je u ispitivanjima hronične toksičnosti kod mužjaka pacova i pasa sa bezbednosnom granicom od 11,6 odnosno 5,8. Dilatacija tubula bila je u potpunosti reverzibilna. Nakon 2 godine terapije, atrofija tubula u testisima uočena je kod pacova pri 4 puta većoj izloženosti od one kod ljudi.

Hipospermatogeneza je uočena u doživotnom ispitivanju kancerogenosti kod pacova i u ispitivanjima toksičnosti sa ponovljenom dozom kod pasa pri izloženostima koje daju bezbednosne granice od 9,7 kod pacova i 23 kod pasa. Bezbednosne granice za plodnost bile su 18 za mužjake i 44 za ženke pacova. Nije bilo nikakvih nalaza na testisima kod miševa nakon terapije u trajanju do dve godine.

Macitentan je bio teratogen kod kunića i pacova pri svim ispitanim dozama. Kod obe vrste uočeni su kardiovaskularni poremećaji i nenormalna fuzija mandibularnog luka.

Primena macitentana na ženkama pacova od kasnog graviditeta do laktacije pri izloženosti majke 5 puta većoj od izloženosti kod ljudi prouzrokovala je smanjeno preživljavanje mladunčadi i oštećenje sposobnosti razmnožavanja podmlatka izloženog macitentanu tokom kasne faze boravka u materici i putem mleka tokom perioda sisanja.

Terapija mladih pacova od 4. postnatalnog dana do 114. dana prouzrokovala je smanjenu telesnu težinu koja je imala sekundarne efekte na razvoj (malo odlaganje spuštanja testisa, reverzibilno smanjenje dužine dugih kostiju i produženi estrusni ciklus). Kod izloženosti sedam puta većoj od izloženosti kod ljudi uočeni su preimplantacioni i postimplantacioni gubitak embriona, smanjen prosečan broj

mladunčadi i smanjena težina testisa i epididimisa. Atrofija tubula u testisima i minimalni efekti na reproduktivne parametre kao i na morfologiju sperme uočeni su pri izloženosti 3,8 većoj od one kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete

Laktoza, monohidrat
Celuloza, mikrokristalna (E460i)
Natrijum-skrobglikolat tip A
Povidon *K-30*
Magnezijum-stearat (E572)
Polisorbat 80 (E433)

Film obloga

polivinil alkohol (E1203)
Titan-dioksid (E171)
Talk (E553b)
Sojin lecitin (E322)
Ksantan guma (E415)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primenljivo.

6.3 Rok upotrebe

5 godina.

6.4 Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je beli, neprozirni PVC/PE/PVdC/aluminijumski blister sa 15 film tableta. Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija koja sadrži 2 blistera sa po 15 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6 Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Nema posebnih zahteva.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN-CILAG KFT BEOGRAD, Omladinskih brigada 88B, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole: 515-01-04774-20-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 18.04.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2023.