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

Dorośli

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 (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież

Opsumit, w monoterapii lub w skojarzeniu, jest wskazany do stosowania w długotrwałej terapii tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. *pulmonary arterial hypertension*, PAH) u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat i masie ciała ≥40 kg w klasie czynnościowej (FC) II do III wg WHO (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Dorośli oraz dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat o masie ciała co najmniej 40 kg.
Zalecana dawka wynosi 10 mg raz na dobę. Opsumit należy przyjmować codziennie mniej więcej o tej samej porze.

W przypadku pominięcia dawki produktu Opsumit należy poinformować pacjenta, aby przyjął ją tak szybko, jak to możliwe, a następnie przyjął kolejną dawkę o zwykłej zaplanowanej porze. Należy poinformować pacjenta, aby nie przyjmował dwóch dawek jednocześnie w przypadku pominięcia dawki.

Tabletki powlekane 10 mg są zalecane wyłącznie u dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 40 kg. Dla dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 40 kg dostępne są tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej o mniejszej mocy wynoszącej 2,5 mg. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego Opsumit tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
W przypadku pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

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
Dawkowanie i skuteczność macytentanu u dzieci w wieku poniżej 2 lat nie zostały ustalone. Obecnie dostępne dane opisano w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania.

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.

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 do 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 ciężką 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 u 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, aby umożliwić 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)

Jednoczesne stosowanie z umiarkowanymi podwójnymi lub stosowanymi jednocześnie inhibitorami aktywności CYP3A4 i CYP2C9

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania macytentanu z umiarkowanymi podwójnymi inhibitorami aktywności CYP3A4 i CYP2C9 (np. flukonazol i amiodaron) (patrz punkt 4.5).

Należy również zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania macytentanu zarówno z umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 (np. cyprofloksacyna, cyklosporyna, diltiazem, erytromycyna, werapamil), jak i z umiarkowanym inhibitorem CYP2C9 (np. mikonazol, piperyna) (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 punkt 4.2 i 5.2).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

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.

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

Inne substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23mg) w jednej tabletce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro*

Cytochrom P450 CYP3A4 jest głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie macytentanu i tworzeniu jego aktywnego metabolitu, aprocytentanu, z niewielkim udziałem CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19 (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, ograniczało stałą ekspozycję na macytentan o 79% lecz nie miało wpływu na ekspozycję na aktywny metabolit. Należy wziąć pod uwagę zmniejszoną 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 inhibitorem CYP3A4, ekspozycja na macytentan zwiększała się średnio dwukrotnie. Przewidywany wzrost był w przybliżeniu trzykrotny w obecności ketokonazolu przyjmowanego w dawce 200 mg dwa razy na dobę z wykorzystaniem modelowania farmakokinetycznego, opartego na fizjologii (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).

Flukonazol
W obecności flukonazolu w dawce 400 mg na dobę, umiarkowanego podwójnego inhibitora aktywności CYP3A4 i CYP2C9, ekspozycja na macytentan może zwiększyć się około 3,8-krotnie w oparciu o modelowanie PBPK. Nie stwierdzono jednak istotnej klinicznie zmiany w ekspozycji na aktywny metabolit macytentanu. Należy wziąć pod uwagę niepewność takiego modelowania. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania macytentanu z umiarkowanymi podwójnymi inhibitorami aktywności CYP3A4 i CYP2C9 (np. flukonazol i amiodaron) (patrz punkt 4.4).

Należy również zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania macytentanu zarówno z umiarkowanym inhibitorem aktywności CYP3A4 (np. cyprofloksacyna, cyklosporyna, diltiazem, erytromycyna, werapamil), jak i umiarkowanym inhibitorem aktywności CYP2C9 (np. mikonazol, piperyna) (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, podczas gdy ekspozycja na aktywny metabolit macytentanu była zmniejszona o 15%. Zmian tych nie uznaje się za istotne

klinicznie. 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 inhibitorem CYP3A4 i OATP, w dawce 100 mg dwa razy a dobę, nie zmieniało ekspozycji na macytentan w stanie stacjonarnym i na 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, aby umożliwić 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). U pacjentów przyjmujących leki z grupy ERA zaobserwowano zmniejszenie liczby plemników. Macytentan, podobnie jak inne leki z grupy ERA, może wywierać niekorzystny wpływ na spermatogenezę u mężczyzn.

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 wpływu na zdolność 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 w badaniu SERAPHIN to zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (14%), ból głowy (13,6%) i anemia (13,2%, patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo macytentanu oceniano w długotrwałym, kontrolowanym placebo badaniu przeprowadzonym u 742 dorosłych i nieletnich pacjentów z objawowym PAH (badanie SERAPHIN). 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 macytentanu, które wystąpiły podczas tego badania klinicznego zebrano w tabeli poniżej. Uwzględniono również działania niepożądane występujące po wprowadzeniu produktu do obrotu.

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[5]
	Często	Leukopenia[6]
	Często	Trombocytopenia[7]
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości (np. obrzęk naczynioruchowy, świąd, wysypka)[1]
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie[2], zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Obrzęk błony śluzowej nosa[1]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz[4]
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Zwiększone krwawienie z macicy[8]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Obrzęk, zatrzymanie płynów[3]

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

[8] Obejmuje pacjentki z obfitymi krwawieniami miesiączkowymi, nieprawidłowymi krwawieniami z macicy, krwawieniami międzymiesiączkowymi, krwotokami z macicy/pochwy, polimennorhea i nieregularnymi miesiączkami. Częstość na podstawie ekspozycji u kobiet.

Opis wybranych działań niepożądanych

[2] Niedociśnienie powiązano ze stosowaniem ERA, w tym macytentanu. W długotrwałym, podwójnie zaślepionym badaniu SERAPHIN 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 SERAPHIN 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 dorosłych 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 dorosłych pacjentów z owrzodzeniami palców związanymi z twardziną 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 SERAPHIN 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 do 2% u pacjentów przyjmujących placebo.

[5]Hemoglobina

W podwójnie zaślepionym badaniu SERAPHIN 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 SERAPHIN 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 SERAPHIN 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.

Bezpieczeństwo długoterminowe

Spośród 742 pacjentów, którzy uczestniczyli w kluczowym badaniu SERAPHIN, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, 550 pacjentów wzięło udział w długoterminowym badaniu rozszerzonym, prowadzonym metodą otwartej próby (ang. open-label, OL). (Kohorta OL obejmowała 182 pacjentów, którzy kontynuowali przyjmowanie macytentanu w dawce 10 mg oraz 368 pacjentów,

którzy otrzymywali placebo lub macytentan w dawce 3 mg i przeszli na stosowanie macytentanu w dawce 10 mg).

Długoterminowa obserwacja tych 550 pacjentów przez medianę czasu ekspozycji wynoszącą 3,3 roku i maksymalny czas ekspozycji wynoszący 10,9 lat, wykazała profil bezpieczeństwa, który był zgodny z opisanym powyżej podczas fazy podwójnie ślepej próby badania SERAPHIN.

Dzieci i młodzież (w wieku ≥2 lat do mniej niż 18 lat)

Bezpieczeństwo stosowania macytentanu oceniano w badaniu TOMORROW fazy 3. u dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Łącznie 72 pacjentów w wieku ≥2 lat do mniej niż 18 lat zostało poddanych randomizacji i otrzymało produkt Opsumit. Średni wiek w momencie włączenia do badania wynosił 10,5 roku (zakres od 2,1 do 17,9 roku). Mediana czasu trwania leczenia w randomizowanym badaniu wynosiła 168,4 tygodni (zakres od 12,9 tygodnia do 312,4 tygodnia) w ramieniu Opsumit.

Ogólnie profil bezpieczeństwa w tej populacji dzieci i młodzieży był zgodny z profilem obserwowanym w populacji dorosłych. Oprócz działań niepożądanych przedstawionych w tabeli powyżej, zgłaszano następujące działania niepożądane u dzieci: zakażenie górnych dróg oddechowych (31,9%), nieżyt nosa (8,3%) i zapalenie żołądka i jelit (11,1%).

W otwartym badaniu fazy 3. PAH3001 dodatkowych 5 pacjentów z Japonii (w wieku ≥2 lat do mniej niż 18 lat) było leczonych macytentanem. Mediana wieku w momencie włączenia do badania wynosiła 9 lat (zakres od 2 do 13 lat). Mediana czasu trwania leczenia macytentanem w badaniu wynosiła 51,1 tygodni (zakres od 50,1 tygodni do 52,6 tygodni). Ogólnie profil bezpieczeństwa w tej grupie dzieci i młodzieży był zgodny z profilem obserwowanym w badaniu TOMORROW.

Dzieci i młodzież (w wieku ≥1 miesiąca do mniej niż 2 lat)

Dodatkowych 11 pacjentów w wieku ≥1 miesiąca do mniej niż 2 lat zostało włączonych do grupy otrzymującej produkt Opsumit bez randomizacji, 9 pacjentów z otwartego ramienia badania TOMORROW i 2 pacjentów z Japonii z badania PAH3001. W momencie włączenia do badania przedział wiekowy pacjentów z badania TOMORROW wynosił od 1,2 roku do 1,9 roku, a mediana czasu trwania leczenia wynosiła 37,1 tygodnia (zakres od 7,0 do 72,9 tygodnia). W momencie włączenia do badania wiek 2 pacjentów z badania PAH3001 wynosił 21 miesięcy i 22 miesiące, a czas trwania leczenia wynosił odpowiednio 52,7 tygodni i 51,6 tygodni.

Ogólnie profil bezpieczeństwa w tej populacji dzieci był zgodny z profilem obserwowanym w populacji dorosłych i populacji dzieci i młodzieży w wieku ≥2 lat do mniej niż 18 lat, jednak dostępne są bardzo ograniczone dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa, aby ustalić solidne wnioski dotyczące bezpieczeństwa w populacji dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania macytentanu u dzieci w wieku poniżej 2 lat (patrz punkt 4.2).

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
Al. 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%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas do 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 od 12 do 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.

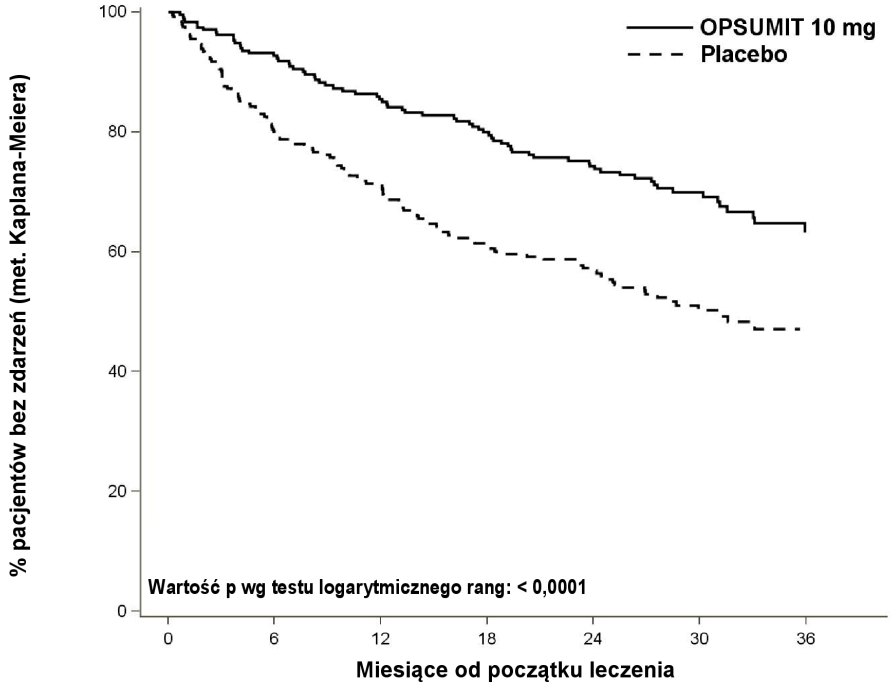
Najczęstszą etiologię PAH w populacji objętej badaniem stanowiło idiopatyczne lub dziedziczne PAH (57%), następnie PAH związane z chorobami tkanki łącznej (31%), PAH związane ze skorygowaną prostą wrodzoną wadą serca (8%) oraz PAH związane z innymi przyczynami (produkty lecznicze i toksyny [3%] oraz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

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



Liczba zagrożonych

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

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
iv./sc. **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 względem placebo zwiększenie 6MWD średnio o 22 metry (97,5% przedział ufności: 3 do 41; p = 0,0078). Ocena 6MWD według klasy czynnościowej powodowała skorygowane względem 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.

Dane długoterminowe dotyczące PAH

W długoterminowej obserwacji 242 pacjentów, którym podawano macytentan w dawce 10 mg w fazie podwójnie ślepej próby (ang. double-blind, DB) badania SERAPHIN, z których 182 kontynuowało przyjmowanie macytentanu w badaniu rozszerzonym z otwartą próbą (OL) (SERAPHIN OL) (kohorta DB/OL), oszacowania Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia w ciągu 1, 2, 5, 7 i 9 lat wynosiły, odpowiednio, 95%, 89%, 73%, 63% i 53%. Mediana czasu obserwacji wyniosła 5,9 roku.

Dzieci i młodzież

Skuteczność w populacji dzieci i młodzieży opiera się głównie na ekstrapolacji opartej na dopasowaniu ekspozycji do zakresu skutecznych dawek dla dorosłych, biorąc pod uwagę podobieństwo choroby u dzieci i dorosłych, a także na potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo danych z opisanego poniżej badania fazy 3. TOMORROW.

Przeprowadzono wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie fazy 3. z otwartym, jednoramiennym okresem rozszerzenia (TOMORROW) w celu oceny farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania macytentanu u dzieci i młodzieży z objawowym tętniczym nadciśnieniem płucnym.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była charakterystyka farmakokinetyki (patrz punkt 5.2).

Kluczowym drugorzędowym, złożonym punktem końcowym był czas do pierwszej potwierdzonej przez Komitet ds. Zdarzeń Klinicznych (ang. *Clinical Events Committee,* CEC) progresji choroby, która wystąpiła między randomizacją a końcem wizyty w okresie podstawowym (EOCP), zdefiniowanej jako zgon (ze wszystkich przyczyn), septostomia przedsionkowa lub zespolenie Pottsa, rejestracja na liście do przeszczepienia płuc lub hospitalizacja z powodu pogorszenia PAH lub klinicznego pogorszenia PAH. Kliniczne pogorszenie PAH zdefiniowano jako: konieczność lub rozpoczęcie nowej terapii specyficznej dla PAH lub podanie dożylnych leków moczopędnych lub ciągłego stosowania tlenu ORAZ co najmniej 1 z następujących: pogorszenie w skali WHO FC, nowe wystąpienie lub nasilenie omdleń, nowe wystąpienie lub nasilenie co najmniej 2 objawów PAH lub nowe wystąpienie lub nasilenie objawów niewydolności prawej połowy serca niereagującej na doustne leki moczopędne.

Inne drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas do pierwszej, potwierdzonej przez CEC, hospitalizacji z powodu PAH, czas do potwierdzonego przez CEC zgonu z powodu PAH, zarówno między randomizacją, jak i EOCP, czas do zgonu z jakiejkolwiek przyczyny między randomizacją a EOCP, zmianę WHO FC oraz dane dotyczące N-końcowego prohormonu mózgowego peptydu natriuretycznego (NT proBNP).

Dzieci i młodzież (w wieku od ≥2 lat do mniej niż 18 lat)

Łącznie 148 pacjentów w wieku ≥2 lat do <18 lat przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej macytentan lub standardową terapię (SoC). SoC obejmowała niespecyficzne leczenie PAH i (lub) podawanie do 2 leków specyficznych dla PAH (w tym inny ERA), z wyłączeniem macytentanu i prostanoidów podawanych dożylnie/podskórnie. Średnia wieku wynosiła 9,8 roku (zakres od 2,1 do 17,9 roku), przy czym 35 (23,6%) pacjentów było w wieku ≥2 do <6 lat, 61 (41,2%) w wieku ≥6 do <12 lat, a 52 (35,1%) w wieku ≥12 do <18 lat. Większość pacjentów była rasy białej

(51,4%) i płci żeńskiej (59,5%). Pacjenci należeli do grupy WHO FC I (25,0%), FC II (56,1%) lub FC III (18,9%).

Idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne było najczęstszą etiologią w badanej populacji (48,0%), a następnie były to tętnicze nadciśnienie płucne związane z pooperacyjną wrodzoną wadą serca (28,4%), tętnicze nadciśnienie płucne ze współistniejącą wrodzoną wadą serca (17,6%), dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne (4,1%) i tętnicze nadciśnienie płucne związane z chorobą tkanki łącznej (2,0%). Współwystępujące wrodzone wady serca obejmowały jedynie typowe małe wady współwystępujące, takie jak przetoki przed- i po zastawce trójdzielnej, ubytek przegrody międzyprzedsionkowej, ubytek przegrody międzykomorowej, przetrwały przewód tętniczy, z których żadna nie była uważana za czynnik wpływający na stopień PAH.

Średni czas trwania leczenia w randomizowanym badaniu wynosił 183,4 tygodni w ramieniu z macytentanem i 130,6 tygodni w ramieniu z SoC.

Zaobserwowano mniej zdarzeń dla kluczowego drugorzędowego punktu końcowego progresji choroby potwierdzonej przez CEC w ramieniu macytentanu (21 zdarzeń/73 pacjentów, 29%) w porównaniu z ramieniem SoC (24 zdarzenia/75 pacjentów, 32%), bezwzględne zmniejszenie ryzyka o 3%. Współczynnik ryzyka wynosił 0,828 (95% CI 0,460; 1,492; 2-stronna stratyfikowana wartość p = 0,567). Liczbowy trend w kierunku korzyści wynikał głównie z pogorszenia klinicznego PAH.

Inne drugorzędowe analizy skuteczności

W obu grupach zaobserwowano taką samą liczbę zdarzeń w przypadku pierwszej potwierdzonej hospitalizacji z powodu PAH (macytentan 11 vs. SoC 11; skorygowany HR=0,912, 95% CI= [0,393; 2,118]). Pod względem czasu do zgonu potwierdzonego przez CEC z powodu PAH i zgonu ze wszystkich przyczyn, w ramieniu z macytentanem zaobserwowano łącznie 7 zgonów (z których 6 było spowodowanych PAH zgodnie z CEC) w porównaniu z 6 zgonami (z których 4 były spowodowane PAH zgodnie z CEC) w ramieniu z SoC.

Odnotowano liczbowo większy odsetek pacjentów z FC I lub II wg WHO w 12. tygodniu w ramieniu macytentanu w porównaniu z ramieniem SoC (88,7% w ramieniu macytentanu w porównaniu z 81,7% w ramieniu SoC) oraz w 24. tygodniu (90,0% w ramieniu macytentanu w porównaniu z 82,5% w ramieniu SoC).

Leczenie macytentanem miało tendencję do zmniejszania odsetka wyjściowego NT-proBNP (pmol/l) w 12. tygodniu w porównaniu z ramieniem SoC (średnia geometryczna: 0,72; 95% CI: 0,49 do 1,05), ale wyniki nie były istotne statystycznie (2-stronna wartość p 0,086). Nieistotny trend był mniej wyraźny w 24. tygodniu (średnia geometryczna: 0,97; 95% CI: 0,66 do 1,43; 2-stronna wartość p 0,884).

W badaniu PAH3001 dodatkowych 5 pacjentów z Japonii (w wieku ≥2 lat do mniej niż 18 lat) było leczonych macytentanem. Badanie PAH3001 było wieloośrodkowym, otwartym, jednoramiennym badaniem fazy 3. z udziałem dzieci i młodzieży z Japonii (w wieku ≥3 miesięcy do mniej niż 15 lat) z PAH, przeprowadzonym w celu oceny farmakokinetyki i skuteczności macytentanu. Mediana wieku w momencie włączenia do badania wynosiła 9 lat (zakres od 2 do 13 lat). Mediana zmiany NT-proBNP w stosunku do wartości wyjściowej wynosiła 1,81 (zakres 0,53–3,47) w 12. tygodniu i 1,26 (zakres 0,52–1,90) w 24. tygodniu. Mediana zmniejszenia wskaźnika oporu naczyniowego płuc PVRI (ang. pulmonary vascular resistance index, PVRI) w stosunku do wartości wyjściowej w 24. tygodniu wyniosła 0,21 WU m^2 (jednostki Wooda na metr kwadratowy) (zakres od zmniejszenia o 5 do wzrostu o 2,84).

Wyniki skuteczności u pacjentów w wieku ≥2 lat do mniej niż 18 lat były podobne do wyników uzyskanych u dorosłych pacjentów.

Populacja dzieci i młodzieży (w wieku ≥1 miesiąca do mniej niż 2 lat)

Dodatkowych 11 pacjentów w wieku ≥1 miesiąca do mniej niż 2 lat zostało włączonych do otrzymywania macytentanu bez randomizacji, 9 pacjentów z otwartego ramienia badania TOMORROW i 2 pacjentów z Japonii z badania PAH3001.

Na początku badania 6 pacjentów z badania TOMORROW otrzymywało terapię PDE5i. W momencie włączenia do badania wiek pacjentów wynosił od 1,2 roku do 1,9 roku. Pacjenci byli w skali WHO FC II (4) lub FC I (5). Najczęstszą etiologią było PAH związane z wrodzoną wadą serca (5 pacjentów), a następnie idiopatyczne PAH (4 pacjentów). Początkowo podawana dawka dobowa wynosiła 2,5 mg macytentanu do czasu osiągnięcia przez pacjentów wieku 2 lat. Po medianie obserwacji wynoszącej 37,3 tygodnia, u żadnego z pacjentów nie wystąpił potwierdzony przez CEC przypadek progresji choroby, potwierdzona przez CEC hospitalizacja z powodu PAH, potwierdzony przez CEC zgon z powodu PAH ani zgon ze wszystkich przyczyn. NT-proBNP zmniejszyło się o 42,9% (N=6) w 12. tygodniu, o 53,2% (N=5) w 24. tygodniu i o 26,1% (N=6) w 36. tygodniu.

Na początku badania 1 pacjent z Japonii z badania PAH3001 był leczony PDE5i. Obaj Japończycy byli płci męskiej, a ich wiek w momencie włączenia do badania wynosił 21 miesięcy i 22 miesiące. Główną etiologią u obu pacjentów było pooperacyjne PAH. Początkowo podawana dawka dobowa wynosiła 2,5 mg macytentanu do czasu osiągnięcia przez pacjentów wieku 2 lat. W 24. tygodniu zaobserwowano zmniejszenie wyjściowych stężeń NT proBNP o 3,894 pmol/l i 16,402 pmol/l. Zmniejszenie PVRI w 24. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej wyniosło 2,64 u 1. pacjenta. U drugiego pacjenta zmniejszenie PVRI w stosunku do wartości wyjściowej w 39. tygodniu wyniosło 5,39 WU m^2. Stan obu pacjentów pozostawał stabilny w skali Panama FC do 52. tygodnia, utrzymując klasyfikacje wyjściowe odpowiednio, FC II i FC I.

W tej grupie wiekowej nie ustalono dopasowania ekspozycji do dorosłych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka macytentanu i jego aktywnego metabolitu została udokumentowana głównie u zdrowych dorosłych 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 8-9 godzinach po podaniu tabletek powlekanych i tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej. Stężenia macytentanu i jego aktywnego metabolitu w osoczu zmniejszają 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, aprocytentan, 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, aprocytentan, są dobrze rozprowadzane do tkanek, na co

wskazuje pozorna objętość dystrybucji (Vss/F) wynosząca około 50 l i 40 l, odpowiednio, dla macytentanu i aprocytentanu.

Metabolizm

Macytentan ma cztery główne szlaki metaboliczne. W wyniku oksydacyjnej depropylacji sulfamidu powstaje farmakologicznie aktywny metabolit, aprocytentan. 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. W tych szlakach dominującą rolę odgrywa CYP2C9 z niewielkim udziałem CYP2C8, CYP2C19 i CYP3A4.

Eliminacja

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

Porównanie tabletek powlekanych i tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej

W badaniu z udziałem 28 zdrowych osób ustalono biorównoważność 10 mg macytentanu w postaci tabletki powlekanej i 4 x 2,5 mg w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Szczególne grupy pacjentów

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 dorosłych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Zwiększenie to nie jest uznawane za klinicznie istotne (patrz punkty 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 dorosłych pacjentów z, odpowiednio, łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby. Ten spadek nie jest uznawany za klinicznie istotny (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Grupa dzieci i młodzieży (w wieku ≥1 miesiąca do mniej niż 18 lat)

Farmakokinetykę macytentanu i jego aktywnego metabolitu aprocytentanu scharakteryzowano u 52 dzieci w wieku ≥2 lat i u 11 pacjentów w wieku ≥1 miesiąca do mniej niż 2 lat. Obejmują one 5 i 2 pacjentów z Japonii w odpowiednich kategoriach wiekowych z badania PAH3001. Schematy dawkowania macytentanu, oparte o masę ciała, skutkowały obserwowanymi/symulowanymi ekspozycjami u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat do mniej niż 18 lat, porównywalnymi do ekspozycji obserwowanych u dorosłych pacjentów z PAH i zdrowych osób, które otrzymywały 10 mg raz na dobę.
Ekspozycja na macytentan porównywalna z ekspozycją u dorosłych pacjentów z PAH otrzymujących 10 mg raz na dobę nie została osiągnięta w grupie wiekowej ≥1 miesiąca do mniej niż 2 lat (patrz punkt 4.2).

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. Nie stwierdzono zmian w jamie nosowej w 3-miesięcznym badaniu toksyczności u myszy ani u szczurów i psów.

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.

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 114 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 płciowego). 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

Magnezu stearynian (E470b)
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 lat

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.

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

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.04.2026

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