裕利股份有限公司　函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3
聯絡人員：莫 小姐
聯絡電話：02-25700064 分機：23205
聯絡傳真：02-25798587
電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：　台中榮民總醫院嘉義分院

發文日期：　中華民國112年11月30日

發文字號：　112 裕字-第001770號

主　　旨：　本公司銷售嬌生股份有限公司之產品「Opsumit®(CM) film-coated tablets 10 mg，奧欣明®膜衣錠10毫克(衛部藥輸字第026536號)」仿單變更事宜，詳如說明段，請查照。

說　　明：

一、 本公司銷售嬌生股份有限公司之產品「Opsumit®(CM) film-coated tablets 10 mg，奧欣明®膜衣錠10毫克(衛部藥輸字第026536號)」，業經衛生福利部核准仿單變更，詳細變更內容摘要如下：

包裝內容	目前版號	新版號	變更內容
仿單 Opsumit(CM)	Opsumit(CM)-PI-TWc_v2101	Opsumit(CM)-PI-TWc_v2201	依參考仿單(美國仿單)最新版(2021 年 10 月版)更新– 新增以下仿單段落，詳細變更內容請參閱追蹤版仿單: 4.2 過敏反應 OPSUMIT(CM)禁用於已知對 macitentan 或產品任一成份曾有發生過敏反應的病人（請參閱臨床試驗經驗[8.2]）。

二、 上述變更後之新包裝，預計自2023年12月下旬之後開始供貨，批號為**ZE043B1201**。

三、 特此通知 貴院，懇請 貴院持續支持與愛護，無任感荷。

附件：原廠公文、衛生福利部函、新版仿單、追蹤版仿單

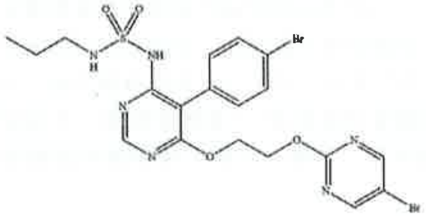
裕利股份有限公司

負責人：凱珀斯

奧欣明®膜衣錠 10 毫克
OPSUMIT®(CM) film-coated tablets 10 mg
衛部藥輸字第 026536 號
本藥須由醫師處方使用

警語：胚胎－胎兒毒性
- 懷孕女性請勿使用 OPSUMIT(CM)，因為可能會對胎兒造成傷害（*請參閱禁忌[4.1]、警語/注意事項[5.1.1]及特殊族群注意事項[6.1]*）。
- 具有生育能力的女性：開始治療前、治療期間的每個月及停止治療後 1 個月內需排除懷孕情形。治療期間和停止治療後持續 1 個月時間，須使用適當的避孕方法避免懷孕（*請參閱特殊族群注意事項[6.3]*）。

1. 說明
1.1 有效成分及含量
每錠含 10mg Macitentan。
OPSUMIT(CM) (macitentan)是一種內皮素受體拮抗劑。Macitentan 的化學名稱為 N-[5-(4-Bromophenyl)-6-[2-[(5-bromo-2-pyrimidinyl)oxy]ethoxy]-4-pyrimidinyl]-N'-propylsulfamide， 分子式為 $C_{19}H_{20}Br_2N_6O_4S$，分子量為 588.27。Macitentan 為非掌性對稱 (achiral)，結構式如下：



Macitentan 為不溶於水的結晶粉末。固體狀態下 macitentan 非常穩定，不具吸濕性且對光不敏感。

1.2 賦形劑
錠劑包含下列賦形劑：lactose monohydrate、magnesium stearate、microcrystalline cellulose、polysorbate 80、povidone 及 sodium starch glycolate Type A。
錠劑的膜衣成份包括 polyvinyl alcohol、soya lecithin、talc、titanium dioxide 及 xanthan gum。

1.3 劑型
OPSUMIT(CM)為 10 mg 膜衣錠。

1.4 藥品外觀

錠劑：10 毫克、雙凸膜衣錠、圓形、白色，雙面刻有「10」的字樣。

2. 適應症
適用於治療肺動脈高血壓 (WHO Group 1) 之成人病人，以延緩疾病惡化。

3. 用法及用量
3.1 用法用量
OPSUMIT(CM)的建議劑量為每天一次，每次 10 毫克口服。尚未針對肺動脈高血壓進行過高於每天一次 10 毫克劑量的試驗，因此不建議使用。

具有生育能力的女性驗孕
對於具有生育能力的女性，接受 OPSUMIT(CM)治療前、治療期間的每個月、以及停止 OPSUMIT(CM)治療後持續一個月時間應進行懷孕檢測。而其驗孕結果必須為陰性，才可開始 OPSUMIT(CM)治療（*請參閱禁忌[4.1]、警語/注意事項[5.1.2]、特殊族群注意事項[6.3]*）。

4. 禁忌
4.1 懷孕
懷孕女性使用 OPSUMIT(CM)，可能會導致胎兒傷害。OPSUMIT(CM)禁用於已懷孕的女性。OPSUMIT(CM)用於動物時，均一致顯示具有致畸影響。懷孕期間如果使用 OPSUMIT(CM)，請通知病人有關藥物對胎兒的潛在危害（*請參閱警語/注意事項[5.1.1]及特殊族群注意事項[6.1]*）。

4.2 過敏反應
OPSUMIT(CM)禁用於已知對 macitentan 或產品任一成份曾有發生過敏反應的病人（*請參閱副作用/不良反應[8.2]*）。

5. 警語及注意事項
5.1 警語/注意事項
5.1.1 胚胎－胎兒毒性
懷孕時使用 OPSUMIT(CM)可能會導致胎兒傷害，禁用於已懷孕的女性。具有生育能力的女性開始治療前需先排除已經懷孕。確定使用適當的避孕方法並每個月驗孕（*請參閱用法用量[3.1]及特殊族群注意事項[6.1、6.3]*）。

5.1.2 肝毒性

ERA 曾造成胺基轉移酶 (aminotransferases)升高、肝毒性及肝衰竭。OPSUMIT(CM)在試驗中，胺基轉移酶升高的發生率列於表 1。

表 1 SERAPHIN 試驗中胺基轉移酶升高的發生率。

	OPSUMIT(CM) 10 毫克 (N=242)	安慰劑 (N=249)
> 3 倍 ULN	3.4%	4.5%
> 8 倍 ULN	2.1%	0.4%

在 OPSUMIT(CM)與安慰劑對照試驗中，因肝臟不良事件而停藥的比例在 OPSUMIT(CM) 10mg 治療組為 3.3%、安慰劑組為 1.6%。開始 OPSUMIT(CM)前先進行肝臟酵素檢測，治療期間視臨床需要重覆檢測（*請參閱副作用/不良反應[8.2]*）。

告知病人通報顯示肝臟受損的症狀（噁心、嘔吐、右上腹疼痛、疲倦、食慾減少、黃疸、尿液深茶色、發燒或搔癢）。如果發生具臨床意義的胺基轉移酶升高情形，或如果升高伴隨膽紅素增加 > 2 倍正常值上限 (ULN)，或伴隨肝毒性臨床症狀，則停用 OPSUMIT(CM)。未出現肝毒性臨床症狀的病人，當肝臟酵素恢復正常時可考慮重新開始使用 OPSUMIT(CM)。

5.1.3 水分滯留

周邊水腫及水分滯留都是已知的肺動脈高血壓疾病併發症和 ERA 藥物的副作用。在使用 OPSUMIT(CM)治療肺動脈高血壓的安慰劑對照試驗中，水腫的發生率在 OPSUMIT(CM) 10 mg 組是 21.9%，在對照組是 20.5%。

患有左心室功能不全之病人在開始接受 ERA 治療後，可能有較高的風險會發生顯著的水分滯留情形。在一個小型試驗中，OPSUMIT(CM)使用於左心室功能不全引起的肺高壓病人，相較於對照組，OPSUMIT(CM)治療組有較多病人發生顯著的水分滯留以及心臟衰竭惡化而住院事件。曾有上市後不良事件通報，在開始使用 OPSUMIT(CM)的前幾週，發生水腫和水分滯留情形，有部份病人需要利尿劑的介入性治療或者住院治療失償性心臟衰竭（*請參閱副作用/不良反應[8.2]*）。

開始接受 OPSUMIT(CM)治療後，應監測水分滯留的徵象。若發生臨床上顯著的水分滯留情形，須評估可能的原因（例如：因使用 OPSUMIT(CM)而引起或是既有的心臟衰竭）以及是否可能需要暫停使用 OPSUMIT(CM)。

5.1.4 血紅素減少

使用其他 ERA 之後曾發生血紅素濃度及血比容積下降，在 OPSUMIT(CM)的臨床試驗中也觀察到此情形。這些下降情形發生於早期，之後則趨於穩定。在 OPSUMIT(CM)用於肺動脈高血壓、與安慰劑對照的實驗中，從基準期至 18 個月期間 OPSUMIT(CM) 10 mg 造成血紅素平均減少約 1.0 g/dL，安慰劑組則無變化。血紅素減少至 10.0 g/dL 之下的發生率，在 OPSUMIT(CM) 10 mg 治療組為 8.7%，安慰劑組為 3.4%。血紅素減少情形鮮少需要輸血。不建議重度貧血病人開始 OPSUMIT(CM)的治療。開始治療前先檢測血紅素，治療期間視臨床需要重覆檢測(*請參閱副作用/不良反應[8.1]*)。

5.1.5 肺靜脈阻塞性疾病 (PVOD) 合併肺水腫

萬一發生肺水腫徵象，需考量與 PVOD 相關的可能性。一旦確認，應停用 OPSUMIT(CM)。

5.1.6 精子計數減少

如同其他 ERA，OPSUMIT(CM)可能對精子生成產生不良影響。需告知男性對生育能力的潛在影響（*請參閱特殊族群注意事項 [6.3]及臨床前安全性資料[10.3.1]*）。

6.特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

根據動物生殖試驗的資料，懷孕雌性動物使用 OPSUMIT(CM)時可能引發胚胎-胎兒毒性，包括出生缺陷及死胎，因此在懷孕期間禁止使用本藥物。肺動脈高血壓對懷孕母親及胎兒有相關的風險(*請參閱臨床考量*)。目前懷孕女性使用 OPSUMIT(CM)的資料有限。在兔子及大鼠實驗中，macitentan 所有試驗劑量均具有致畸性。如果懷孕時使用本藥物，或如果在服用本藥物期間懷孕了，請告知病人本藥物對於胎兒的潛在危害（*請參閱禁忌 [4.1]*）。

重大的出生缺陷和流產的背景風險在適用族群的估計值尚未知。所有孕程均帶有出生缺陷、流產、或其他不良結果的背景風險。美國的一般人口在臨床上已知的懷孕案例中，重大出生缺陷和流產的背景風險估計值分別為 2-4%和 15-20%。

臨床考量

與疾病相關的母體或胚胎/胎兒風險

肺動脈高血壓病人懷孕引發母體及胎兒的發病率及死亡率較高，包括自然流產、子宮內生長受限及早產。

<u>資料</u>

動物實驗資料

兔子及大鼠均出現心血管異常及下頜弓融合異常。在雌性大鼠懷孕晚期直到哺乳期投予 macitentan，試驗中在所有測試的劑量均造成幼鼠存活率降低及後代雄性幼鼠生育力受損。

6.2 哺乳

<u>風險摘要</u>

目前並無 macitentan 存在人類乳汁、對哺育胎兒的影響、或是對於泌乳量影響的資料。由於 OPSUMIT(CM)可能導致以母乳哺餵的嬰兒出現嚴重不良反應，因此建議女性在接受 OPSUMIT(CM)治療期間不要哺乳。

6.3 有生育能力的女性和男性

<u>懷孕檢測</u>

應確認具有生育能力的女性在開始接受 OPSUMIT(CM)治療前、治療期間的每個月、以及停止 OPSUMIT(CM)治療後的一個月的懷孕情形。若月經遲到或疑似懷孕，病人應立即聯絡醫師進行懷孕檢測。若懷孕檢測結果為陽性，醫師必須與病人討論對病人、孕程以及胎兒的風險（*請參閱警語/注意事項[5.1.1]、用法用量[3.1]及禁忌[4.1]*）。

<u>避孕</u>

具有生育能力的女性病人在 OPSUMIT(CM)治療期間及停止治療 OPSUMIT(CM)後持續一個月時間，須使用適當的避孕方法。病人可以選擇一種非常有效的避孕方法(子宮內避孕器[IUD]、植入式避孕或輸卵管結紮)或併用不同方法(荷爾蒙避孕法加上屏障式避孕法，或兩種屏障式避孕法)。如果伴侶選擇輸精管切除術做為避孕方法，必須搭配使用一種荷爾蒙避孕法或屏障式避孕法。建議病人進行懷孕規畫及預防(包括緊急避孕)，或指定受過避孕諮詢訓練的醫護人員給予建議（*請參閱警語/注意事項[5.1.1]*）。

<u>不孕</u>

根據動物實驗的結果，OPSUMIT(CM)可能導致具生育能力的男性生殖力受損。目前尚未知此藥對於生殖力的影響是否可逆（*請參閱警語/注意事項[5.1.6]、副作用/不良反應[8.1]及臨床前安全性資料[10.3.1]*）。

6.4 小兒

兒童使用 OPSUMIT(CM)的安全性及療效尚未確立。

6.5 老年人

在 OPSUMIT(CM) 用於肺動脈高血壓的臨床試驗受試者總人數中，14% 為 65 歲以上老年人。這些受試者與較年輕受試者之間的安全性或療效在整體上並無差異。

7. 交互作用

7.1 強效 CYP3A4 誘發劑

強效 CYP3A4 誘發劑（如 rifampin）會顯著減少 macitentan 的暴露量。應避免併用 OPSUMIT(CM)及強效 CYP3A4 誘發劑（*請參閱藥物動力學特性[11]*）。

7.2 強效 CYP3A4 抑制劑

併用強效 CYP3A4 抑制劑（如 ketoconazole）會讓 macitentan 暴露量大約增成兩倍。許多 HIV 藥物（如 ritonavir）是強效 CYP3A4 抑制劑。避免併用 OPSUMIT(CM)及強效 CYP3A4 抑制劑（*請參閱藥物動力學特性[11]*）。HIV 治療需要使用強效 CYP3A4 抑制劑時，請使用其他肺動脈高血壓治療藥物（*請參閱藥物動力學特性[11]*）。

7.3 中度雙重 CYP3A4 及 CYP2C9 抑制劑或同時併用

依據以生理學為基礎之藥物動力學模式(physiologically based pharmacokinetic [PBPK] models)結果，與中度雙重CYP3A4及CYP2C9抑制劑如fluconazole併用預期將增加約4倍對macitentan的暴露量。避免OPSUMIT與中度雙重CYP3A4及CYP2C9抑制劑(如fluconazole及amiodarone)併用（*請參閱藥物動力學特性[11]*）。

亦應避免中度CYP3A4抑制劑加上中度CYP2C9抑制劑再與OPSUMIT同時併用（*請參閱藥物動力學特性[11]*）。

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

出現在仿單其他章節的臨床顯著不良反應包括：

- 胚胎－胎兒毒性（*請參閱警語/注意事項 [5.1.1]*）
- 肝毒性（*請參閱警語/注意事項 [5.1.2]*）

- 水分滯留（*請參閱警語/注意事項[5.1.3]*）
- 血紅素減少（*請參閱警語/注意事項[5.1.4]*）

8.2 臨床試驗經驗

由於臨床試驗進行的條件差異非常大，於一種藥物臨床試驗中觀察到的不良反應發生率，無法與另一種藥物臨床試驗中的發生率直接進行比較，且可能無法反映出實際臨床使用時觀察到的發生率。

OPSUMIT(CM)的安全性資料主要來自一項針對742名肺動脈高血壓病人的安慰劑對照臨床試驗(SERAPHIN 試驗(請參閱*臨床試驗資料[12]*)。這項試驗中，病人暴露於OPSUMIT(CM)長達3.6年，暴露中位年數約為二年(一年的人數為542名；二年的人數為429名；超過三年的人數為98名)。

因不良事件而停止治療的整體發生率，OPSUMIT(CM) 10 mg治療組及安慰劑治療組是相似的（約11%）。

表2 呈現的是在OPSUMIT(CM)組發生頻率比安慰劑組≥3%的不良反應。

表2 不良反應。

不良反應	OPSUMIT(CM) 10毫克 (N=242) (%)	安慰劑 (N=249) (%)
貧血	13	3
鼻咽炎/喉炎	20	13
支氣管炎	12	6
頭痛	14	9
流感	6	2
泌尿道感染	9	6

8.3 上市後經驗

以下的不良反應是在OPSUMIT(CM)上市後被通報的。由於這些不良反應乃是由未知多少人數的人們自行通報，故經常不一定能確實預估其發生頻率或確立與藥物的相關性。

免疫系統疾患：過敏反應（血管水腫、搔癢、皮疹）

呼吸、胸腔及縱膈腔疾患：鼻塞

腸胃疾患：曾有使用OPSUMIT(CM)的病人，通報發生肝臟轉胺酶(ALT, AST)濃度上升以及肝臟損傷；在大部份的個案中，也同時存在其他可能原因（例如心臟衰竭、肝阻塞、自體免疫型肝炎）。內皮素受體拮抗劑被認為與肝臟轉胺酶濃度上升、肝毒性及肝臟衰竭的案例有關（*請參閱警語/注意事項[5.1.2]*）。

全身疾患及投藥部位症狀：水腫/水份滯留。水腫及水份滯留的案例發生於開始使用OPSUMIT(CM)的前幾週，有的需要利尿劑的介入性治療、水份攝取管理或因失償性心臟衰竭而住院（*請參閱警語/注意事項[5.1.3]*）。

心臟疾病：症狀性低血壓。

9. 過量

OPSUMIT(CM)曾於健康受試者中以高達（含）600 mg的單一劑量進行投藥（為已核准劑量的60倍）。觀察到的不良反應有頭痛、噁心及嘔吐。若發生過量的情況，應視需要採取標準支持性措施。由於macitentan與蛋白質高度結合，因此，透析可能無效。

10. 藥理特性

10.1 作用機轉

內皮素ET-1及其受體(ET_A和ET_B)會調控多種有害反應，例如：血管收縮、纖維化、增生、肥大及發炎。在如肺動脈高血壓等疾病狀態下，局部的ET系統會受到誘導，並引發血管肥大及器官損傷。

Macitentan是一種內皮素受體拮抗劑，可防止ET-1與ET_A及ET_B受體結合。對於人類肺動脈平滑肌細胞上的ET受體，macitentan呈現高度親和力並可持續將其占據。Macitentan的代謝物之一也對ET受體具藥理活性，預估在體外(in vitro)其效力約為原型藥的20%。雙重內皮素阻斷對臨床的影響目前尚未明確。

10.2 藥效藥理特性

肺部血液動力學：肺動脈高血壓病人的臨床試驗，在治療 6 個月後的子群組病人中評估血液動力學參數。相較於安慰劑 (N = 67)，以 OPSUMIT 10 mg 治療的病人 (N = 57) 在肺部血管阻力減少程度的中位數達到 37% (95% 信賴區間 [CI]：22 - 49)，心臟指數增加 0.6 L/min/m^2 (95% CI：0.3 - 0.9)。

心臟電生理學：在一項隨機分配、與安慰劑對照、4 向交叉設計 (four-way crossover) 且含健康受試者陽性對照組的試驗中，重複劑量的 10 mg 及 30 mg macitentan（建議劑量的 3 倍）用藥對於 QTc 間期無顯著影響。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、致突變性、生殖力受損

致癌性：2 年期的致癌性試驗中，雄性及雌性小鼠分別接受 75 倍及 140 倍人類暴露量（依據曲線下面積[AUC]），雄性及雌性大鼠分別接受 8.3 倍及 42 倍人類暴露量，未顯示任何致癌可能性。

致突變性：在一系列的標準體外 (in vitro) 及生體內 (in vivo) 分析包括細菌基因逆向變異試驗 (bacterial reverse mutation assay)、鼷鼠淋巴癌基因突變試驗、人類淋巴細胞染色體畸變試驗及大鼠體內微核試驗中，macitentan 皆不具基因毒性。

生殖力受損：從產後第 4 天到第 114 天接受治療的幼鼠，在 7 倍人類暴露量的程度下，其體重增加減少且發生睪丸小管萎縮。生殖力則未受影響。

在長期毒性試驗中，分別在暴露量超過 7 倍及 23 倍人類暴露量大鼠和狗中觀察到可逆的睪丸小管擴張。大鼠經過 2 年的 macitentan 處理後，在 4 倍人類暴露量下觀察到小管萎縮的情形。在介於 19 倍至 44 倍人類暴露量的程度下，macitentan 對雄性大鼠或雌性大鼠的生殖力無影響，且對雄性大鼠的精子數、活動力及形態均無影響。鼷鼠經過長達 2 年的治療後，並未觀察到任何與睪丸相關的發現。

10.3.2 動物毒性

在狗中，與人類治療暴露量相近的 macitentan 暴露量血壓降低。在 17 倍人類暴露量下，經過 4 至 39 週的 macitentan 處理後，可觀察到冠狀動脈內膜增厚的情形。考量到物種特異的敏感度及安全係數，發現應對人類無影響。

在針對小鼠、大鼠和狗進行的長期試驗中，於達到 12 倍至 116 倍人類暴露量的程度下，並未發現肝臟異常。

11. 藥物動力學特性

Macitentan 及其活性代謝產物的藥動學資料主要來自健康受試者。Macitentan 每天一次給藥後的藥動學特性與劑量成比例，範圍為 1 mg 至 30 mg。

一項交叉試驗比較結果顯示，肺動脈高血壓病人的 macitentan 及其代謝物暴露量與在健康受試者所觀察到的暴露量相類似。

<u>吸收與分佈</u>

Macitentan 在口服給藥約 8 小時之後達到最高血漿濃度。口服給藥後的絕對生體可用率目前未知。在一項健康受試者試驗中，進食含高脂肪的早餐後，macitentan 及活性代謝物的暴露量並無改變。因此 macitentan 可於進食後或空腹服用。

Macitentan 及其活性代謝產物與血漿蛋白的結合度很高 (> 99%)，主要與白蛋白結合，少部分與 α-1-酸性醣蛋白結合。Macitentan 及活性代謝物的擬似分布容積 (V_{ss}/F) 在健康受試者分別約為 50 L 及 40 L。

<u>代謝與排除</u>

口服給藥後，macitentan 及活性代謝物的擬似排除半衰期分別約為 16 小時及 48 小時。Macitentan 代謝主要是磺醯胺經過氧化脫丙基 (oxidative depropylation) 作用，形成具藥理活性的代謝產物。此反應必須依賴細胞色素 P450 (CYP) 系統，主要作用酵素為 CYP3A4，CYP2C8、CYP2C9 及 CYP2C19 亦負責少部分反應的催化。在肺動脈高血壓病人，在藥物穩定狀態下，對活性代謝物的全身性暴露量是 macitentan 暴露量的 3 倍，且估計約貢獻 40% 的總藥理活性。在健康受試者使用放射性標記 macitentan 的試驗中，約 50% 放射性藥物成分經由尿液排泄，然而並無原型藥物或活性代謝物型態。從糞便中再回收的放射性藥物成分約為 24%。

<u>特殊族群</u>

年齡、性別或種族對 macitentan 及其活性代謝產物的藥動學均無具臨床意義之影響。

腎功能不全：相較於健康受試者，macitentan 及活性代謝物在重度腎功能不全 (CrCl: 15 -29 mL/min) 的病人的暴露量分別增加 30% 及 60%。此增加情形被認為不具臨床意義。

肝功能不全：在輕度、中度或重度肝功能不全受試者中 (Child-Pugh 分類 A、B、C)，macitentan 的暴露量分別降低 21%、34% 及 6%，活性代謝產物的暴露量則分別降低 20%、25% 及 25%。此降低情形被認為不具臨床意義。

藥物交互作用

體外試驗

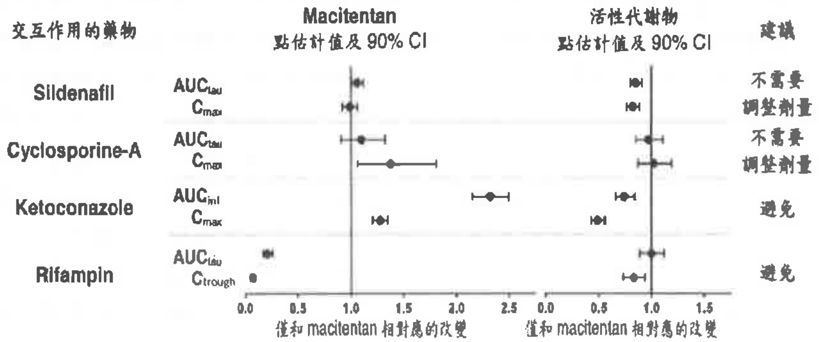
在每天一次給予 10 mg 時所測得之血漿濃度下，macitentan 對於 CYP 酵素沒有顯著的抑制或誘發作用。Macitentan 並非為多重抗藥性蛋白質{multi-drug resistance protein [P 醣蛋白(P-gp), MDR-1]}的受質，亦非其抑制劑。Macitentan 的活性代謝物在臨床相關濃度時也不是 P-gp/MDR-1 的抑制物。

在臨床相關血漿濃度下，macitentan 及其活性代謝物與藥物轉運蛋白質間並不預期會有顯著的交互作用，例如有機陰離子運輸多胜肽(organic anion transporting polypeptide [OATP1B1 及 OATP1B3])、多重藥物及毒物排除蛋白(multidrug and toxin extrusion protein [MATE-1 及 MATE-2K])、膽鹽輸出幫浦 (bile salt export pump [BSEP])、鈉離子牛磺膽酸共輸多胜肽 (sodium taurocholate co-transporting polypeptide [NTCP])、有機陽離子轉運蛋白(organic cation transporter [OCT-1 及 OCT-3])、有機陰離子轉運蛋白(organic anion transporter [OAT-1 及 OAT-3])或 BCRP 轉運蛋白。

體內試驗

其他藥物對 macitentan 的影響：其他藥物對於 macitentan 及活性代謝物的影響是以健康受試者進行試驗，列於下列圖 1。

圖 1



其他強效 CYP3A4 抑制劑如 ritonavir 對於 macitentan 的影響尚未被探討，但可預期類似於在 ketoconazole 所觀察到的情形，會增加穩定狀態下的 macitentan 暴露量（*請參閱藥物交互作用 [7.2]*）。

PBPK及模擬式分析的結果顯示，中度雙重CYP3A4及CYP2C9抑制劑如fluconazole (每日一次400 mg)預期將增加約4倍對macitentan的暴露量，對其活性代謝物無相關影響（*請參閱藥物交互作用[7.3]*）。

Macitentan 對其他藥物的影響

Warfarin：Macitentan 每天一次給藥不會改變 R 型或 S 型 warfarin 的暴露量，或改變 warfarin 對國際標準凝血時間比值 (INR) 的影響。

Sildenafil：在穩定狀態下，與 macitentan 10 mg 每天一次併用時，sildenafil 20 mg 每天三次 (t.i.d.) 的暴露量增加 15%。這變化被認為不具臨床意義。

荷爾蒙避孕藥：每天一次 macitentan 10 mg 對於口服避孕藥(norethisterone 1 mg 及 ethinyl estradiol 35 μg)的藥物動力學並無影響。

BCRP 受質藥物：每天一次 macitentan 10 mg 對於併用的 BCRP 受質藥物(riociguat 1 mg 及 rosuvastatin 10 mg)的藥物動力學並無影響。

12. 臨床試驗資料

12.1 肺動脈高血壓

在一項多中心、長期（平均暴露時間約 2 年）、與安慰劑對照試驗中，742 名症狀性肺動脈高血壓病人 (WHO 功能分級 [FC] II - IV) 隨機分配接受每天一次安慰劑 (n = 250)、3 mg macitentan (n = 250)、或 10 mg macitentan (n = 242) 治療，試驗結果證實 macitentan 對於肺動脈高血壓疾病進程的療效。病人是接受 OPSUMIT(CM)單一療法或併用第五型磷酸二酯酵素(phosphodiesterase-5)抑制劑或吸入型前列腺類似物的合併療法。

試驗主要療效指標是在雙盲治療加上 7 天期間首次發生死亡或顯著發病事件所經過的時間，「顯著發病事件」的定義為心房中膈造口術 (atrial septostomy)、肺臟移植、開始靜脈注射或皮下注射前列腺類似物，或「其他肺動脈高血壓惡化情形」。其他惡化情形的定義涵蓋全部下列：1) 相較於基準期，6 分鐘步行距離 (6MWD) 減少程度持續 ≥ 15%；2) 肺動脈高血壓症狀惡化 (WHO FC 惡化)；及 3) 需要其他肺動脈高血壓藥物治療。這些其他惡化情形均由對治療分配設盲的獨立審查委員會確認。一個關鍵性的次要評估指標為發生因肺動脈高血壓而死亡或因肺動脈高血壓而住院所需時間。

病人平均年齡為 46 歲 (14% 為 65 歲或以上)。大多數病人為白人 (55%) 或亞裔 (29%)，及女性 (77%)。分別有約 52%、46% 及 2% 的病人為 WHO FC 第 II、III 和第 IV 級。

原發性或遺傳性肺動脈高血壓為試驗族群中最常見的病因 (57%)，其次為因結締組織疾患續發的肺動脈高血壓(31%)、分流已修復之先天性心臟病續發的肺動脈高血壓 (8%)，以及其他病因造成的肺動脈高血壓(藥物及毒素 [3%]，人類免疫缺

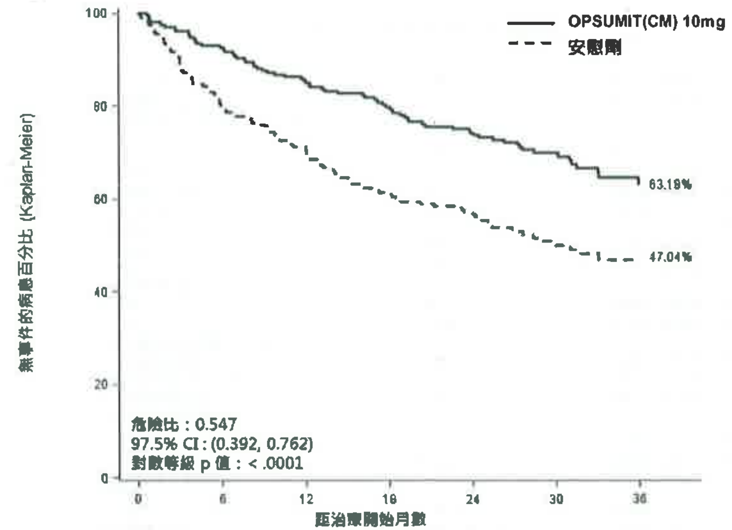
乏病毒 [HIV] [1%])。

基準期時，大多數納入的病人 (64%) 均接受穩定劑量的特定肺動脈高血壓療法，包括口服磷酸二酯酶抑制劑(61%) 和/或吸入型/口服型前列腺類似物 (6%)。

試驗結果以安慰劑組及 OPSUMIT(CM) 10 mg 組進行說明。安慰劑組及 OPSUMIT(CM) 10 mg 組的治療期間中位數分別為 101 和 118 週，最長為 188 週。

至雙盲治療結束時，相較於安慰劑組，OPSUMIT(CM) 10 mg 治療組發生主要療效指標事件的風險降低達 45% (危險比 [HR] 為 0.55，97.5% CI 為 0.39 - 0.76；對數等級 [log rank] p 值 < 0.0001) (表 3 及圖 2)。OPSUMIT(CM) 10 mg 的治療效益主要源自於減少臨床惡化事件 (6MWD 退化、肺動脈高血壓症狀惡化及需其他肺動脈高血壓藥物治療)。

圖 2. SERAPHIN 試驗中發生主要療效指標事件的 Kaplan-Meier 估計值



具風險人數

OPSUMIT(CM) 10mg	242	208	187	171	155	91	41
安慰劑	250	188	160	135	122	64	23

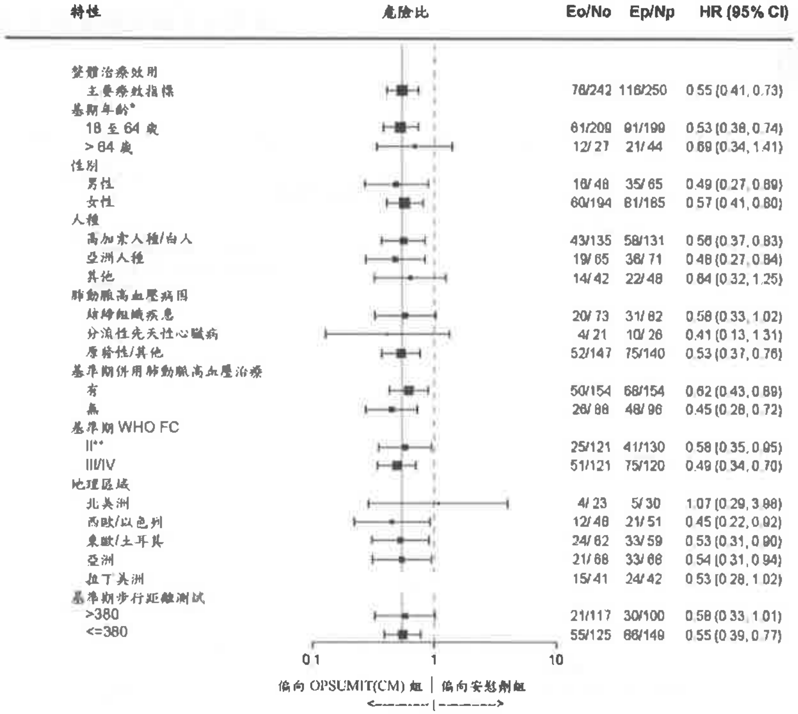
表 3. 主要療效指標事件摘要

	安慰劑 N=250 n (%)	OPSUMIT(CM) 10 mg N=242 n (%)
發生主要療效指標事件的病人*	116 (46.4)	76 (31.4)
首次事件要素		
肺動脈高血壓惡化	93 (37.2)	59 (24.4)
死亡	17 (6.8)	16 (6.6)
IV/SC 前列腺類似物	6 (2.4)	1 (0.4)

*在安慰劑組或 OPSUMIT(CM) 10 mg 治療組沒有病人發生肺臟移植或心房中膈造口術的事件。

針對子群組進行分析以了解子群組對於結果的影響，如圖 3 所示。在年齡、性別、種族、病因、依單一藥物療法或併用其他肺動脈高血壓藥物療法之合併療法、基準期 6MWD 及基準期 WHO FC 等各子群組中，OPSUMIT(CM) 10 mg 對主要指標的療效均一致。

圖 3 SERAPHIN試驗子群組分析



***18 歲以下病人在OPSUMIT(CM)組有 6 名，安慰劑組有 7 名**

****包括 1 名在 OPSUMIT(CM) 組基準期為 WHO FC I 的病人**

Eo = OPSUMIT(CM) 10mg 組事件數；No = 隨機分配至 OPSUMIT(CM) 10mg 組的病人人數
Ep = 安慰劑組的事件數；Np = 隨機分配至安慰劑組的病人人數

以肺動脈高血壓相關死亡或因肺動脈高血壓住院作為次要指標進行評估。相較於安慰劑組，肺動脈高血壓相關死亡或因肺動脈高血壓而住院的風險在 OPSUMIT(CM) 10 mg 治療組的病人減少 50% (HR: 0.50，97.5% CI: 0.34 - 0.75；對數等級 p 值 < 0.0001) (表 4 及圖 4)。

圖 4 SERAPHIN試驗中因肺動脈高血壓而死亡或住院事件的 Kaplan-Meier估計值

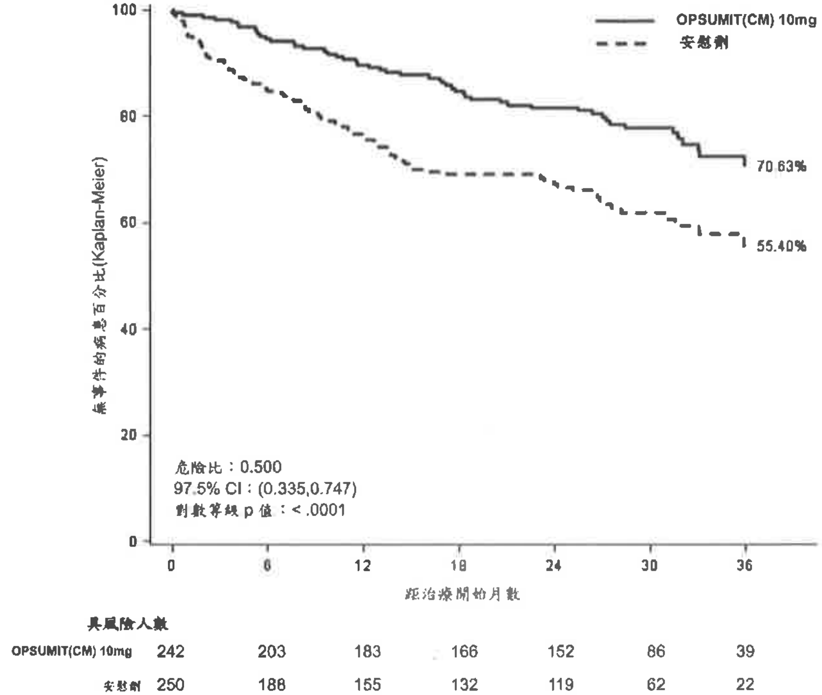


表 4. 因肺動脈高血壓而死亡及因肺動脈高血壓而住院摘要

	安慰劑 N=250 n (%)	OPSUMIT(CM) 10 mg N=242 n (%)
因肺動脈高血壓而死亡或因肺動脈高血壓而住院	84 (33.6)	50 (20.7)
首次事件的組成		
因肺動脈高血壓而死亡	5 (2.0)	5 (2.1)
因肺動脈高血壓而住院	79 (31.6)	45 (18.6)

第 6 個月時，OPSUMIT(CM) 10 mg 組經安慰劑校正後的 6MWD 平均增加 22 公尺 (97.5% CI：3-41；p 值= 0.0078)，第 3 個月開始，6MWD 有顯著改善。在基準期 WHO 功能分級較差的病人 6MWD 增幅較大（經安慰劑校正後，WHO FC

III/IV 及 FC I/II 分別平均增加 37 公尺及 12 公尺)。OPSUMIT(CM) 組達到增加 6MWD 的作用在試驗期間均得以維持。

第 6 個月時，WHO 功能分級至少改善 1 個等級的病人 OPSUMIT(CM) 10 mg 治療組有 22%，而安慰劑組為 13%。

PAH 的長期治療

長期追蹤在有以安慰劑為對照組試驗接受 OPSUMIT(CM) 10 mg 治療的病人(N = 242)及開放性延伸試驗中，1、2、5、及 7 年存活率的 Kaplan-Meier 估計值分別為 95%、89%、73%、及 63%。OPSUMIT(CM)暴露量中位數為 4.6 年。這些未對照的觀察結果無法與未給予 OPSUMIT (CM)的組別進行相互比較，且無法用以確認 OPSUMIT (CM)對於死亡率的長期作用。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

2 - 1,000 錠 PVC/PE/PVdC 鋁箔盒裝。

13.2 效期

架儲期：5 年。

有效期限：請見包裝盒上的有效期限(EXP)。

13.3 儲存條件

儲存於 30°C 以下。

14. 病人使用須知

請見[用藥須知]。

[用 藥 須 知]

OPSUMIT® (CM)

(macitentan) 藥錠

在您開始服用 Opsumit(CM) 之前及每次領取藥物時，請仔細閱讀這份 Opsumit(CM) 「用藥須知」。可能會有新的資訊。「用藥須知」無法取代您與醫師討論您的疾病狀況或您的治療情形。

關於 Opsumit(CM)，我應該要知道的最重要資訊為何？

- **嚴重先天缺陷。**

若在懷孕期間服用，Opsumit(CM) 可能導致嚴重的先天缺陷。

- **開始服用 Opsumit(CM)時或在 Opsumit(CM)治療期間，女性受試者不得懷孕。**
- 具有生育能力的女性在開始 Opsumit(CM) 治療之前必須驗孕為陰性，Opsumit(CM) 治療期間的每個月及治療停止後一個月內必須驗孕為陰性。與醫護人員討論您月經週期的相關議題。您的醫護人員會依據您的月經週期，決定何時做檢驗並開立檢驗單。
    - <u>具有</u>生育能力的女性是指：
        - 已進入青春期，即使月經週期還沒開始；**以及**
        - 具有子宮；**以及**
        - 尚未進入停經期(停經是指您因自然因素而未有月經持續至少 12 個月或是已經移除卵巢者。)
    - <u>不具</u>生育能力的女性是指：
        - 還沒進入青春期；**或**
        - 沒有子宮；**或**
        - 已進入停經期(停經是指您因自然因素而未有月經持續至少 12 個月或是已經移除卵巢者)；**或**
        - 因為其他醫療因素而無法生育，此無法生育是永久性且無法改變的。

具有生育能力的女性在 Opsumit(CM) 治療期間及 Opsumit(CM) 停止治療 1 個月內因為藥物可能還留在體內必須使用兩種適當的避孕方法。

- 如果您已接受輸卵管結紮、使用黃體激素植入劑或裝置 IUD（子宮內避孕器），這些方法可以單獨使用且不需要再使用其他避孕方式。
- 請與醫護人員或婦科醫師（女性生殖專科醫師）討論，找出讓您可在 Opsumit(CM) 治療期間，用來避免懷孕的適當避孕方法。
- 如果您決定要改變所使用的避孕方法，請和醫護人員或婦科醫師討論，確定您是選擇其他適當的避孕方法。

OPSUMIT(CM)治療期間適當的避孕方法選項，請參閱下表。

適當的避孕選擇

選項 1		選項 2		選項 3		選項 4
下列方法的其中之一：	或	**下列方法的其中之一：**	或	**下列方法的其中之一：**	或	**下列方法的其中之一：**
標準的子宮內避孕器(T 型銅 380A IUD) 子宮內投藥系統(LNg 20 IUS：黃體素 IUS) 黃體素植入劑 輸卵管結紮		雌激素和黃體素口服避孕藥(「避孕丸」) 雌激素和黃體素經皮貼片 陰道環 黃體素注射劑		子宮帽含有殺精劑 子宮頸帽含有殺精劑		伴侶接受輸精管結紮
		加上下列方法的其中之一：		**加上下列方法的其中之一：**		**加上下列方法的其中之一：**
		男性保險套 子宮帽含有殺精劑 子宮頸帽含有殺精劑		男性保險套		男性保險套 子宮帽含有殺精劑 子宮頸帽含有殺精劑 雌激素和黃體素口服避孕藥(「避孕丸」) 雌激素和黃體素經皮貼片 陰道環 黃體素注射劑

- **請勿進行無防護的性行為。如果您進行無防護的性行為或如果認為避孕失敗，請立即和醫護人員或藥師討論。您的醫護人員可和您討論使用緊急避孕方法。**
- **若您的月經遲來或認為您可能懷孕時，請立即告知您的醫護人員。**

未進入青春期的女童若開始服用 Opsumit (CM)時，身為家長或照顧者，您應定期檢查孩子是否開始有青春期的徵象。如果您發現孩子有乳房發育或出現陰毛，請立即告知醫護人員。您的醫護人員應判定孩子是否已到達青春期。**您的孩子在出現第一次月經週期之前可能已進入青春期。**

Opsumit(CM) 是什麼？

- Opsumit(CM)是處方藥物，用於治療肺動脈高血壓 (PAH)，此病症為肺部動脈血壓變高。
- Opsumit(CM)可改善您的運動能力及部分症狀，並有助於減緩疾病惡化。Opsumit(CM)可以降低您因肺動脈高血壓而住院的機率。
- 目前並不知道 Opsumit(CM)對於兒童是否安全且有效。

哪些人不應服用 Opsumit(CM)？

如果您目前懷孕、計畫懷孕或 Opsumit(CM) 治療期間懷孕，請勿服用 Opsumit(CM)。Opsumit(CM) 可能會造成嚴重的天生缺陷（請參閱上述用藥須知「關於 Opsumit(CM)，我應該要知道的最重要資訊為何？」一節）。

如果您對 macitentan 或 OPSUMIT(CM)任一成份過敏，請勿服用 OPSUMIT(CM)。本藥所有成份，請參閱用藥須知最後一頁資訊。

請和醫護人員討論您的所有健康狀況，及所有正在服用的藥物，包括處方及非處方藥物、維生素及草藥補充劑。Opsumit(CM) 和其他藥物可能互相影響，造成副作用。還未與醫護人員進行確認前，請您不要開始使用任何新藥物。
如果您服用 HIV 藥物，請務必要告知醫護人員。

我應如何服用 Opsumit(CM)？

醫護人員將會為您詳細說明。

- 請遵循醫護人員說明的服藥方式，正確服用 Opsumit(CM)。除非您的醫護人員另有指示，否則請勿停用 Opsumit(CM)。
- 您可在餐前或餐後服用 Opsumit(CM)。
- 請勿剝半、壓碎或咀嚼 Opsumit(CM) 藥錠。
- 如果您服用太多 Opsumit(CM)，請立即聯絡醫護人員或前往最近醫院急診室。
- 如果您漏服一劑 Opsumit(CM)，當天您想起時請儘快服用。請您依固定時間服用下一劑藥物即可。請勿同時服用兩倍劑量來彌補錯過的劑量。

服用 Opsumit(CM) 期間我應該避免哪些事情？

- **服用 Opsumit(CM) 期間請勿懷孕。**請參閱上述用藥須知中，關於嚴重天生缺

陷章節一「關於 Opsumit(CM)，我應該要知道的最重要資訊為何？」。如果您月經沒來或認為可能懷孕了，請立即聯絡醫護人員。

- **目前並不知道 Opsumit(CM) 是否會進入到您的乳汁中。如果您服用 Opsumit(CM) 則不應哺乳。**如果您服用 Opsumit(CM)，請和醫護人員討論哺餵小孩的最佳方式。

Opsumit(CM) 有哪些可能的副作用？

Opsumit(CM) 可能導致嚴重的副作用，包括：

- **嚴重先天缺陷。**請參閱「關於 Opsumit(CM)，我應該要知道的最重要資訊為何？」
- 有些類似 Opsumit(CM) 的藥物可能會造成肝臟問題。開始服用 Opsumit(CM) 之前，醫護人員應讓您進行血液檢驗，檢查肝臟功能。服用 Opsumit(CM) 時如果您有下列肝臟問題的症狀，請告知醫護人員。
  - 噁心或嘔吐
  - 皮膚或您的眼白變黃
  - 上方右側腹部疼痛
  - 尿液深茶色
  - 疲累
  - 發燒
  - 缺乏食慾
  - 發癢
- **水分滯留**可能發生於開始使用 Opsumit(CM) 的數週內。如果您發現任何不尋常的體重增加或是腳踝或腿部腫脹，請立即告訴您的醫護人員。您的醫護人員將會找出造成水分滯留的原因。
- **Opsumit(CM) 治療時可能發生紅血球濃度下降（貧血），通常是在開始治療後前幾週期間。有些情況可能需要輸血，但並不常見。**醫護人員會在 Opsumit(CM) 治療開始前進行血液檢測，檢查您的紅血球。Opsumit(CM) 治療期間，醫護人員也可能需要讓您進行這些檢驗。
- **精子計數減少。**Opsumit(CM)及其他類似 Opsumit(CM)的藥物可能導致服用這些藥物的男性精子計數減少。精子計數減少可能影響使人受孕的能力。如果具生育能力對您來說很重要，請告知您的醫護人員。

最常見的 Opsumit(CM) 副作用為：

- 鼻塞或喉嚨痛
- 呼吸道刺激（支氣管炎）
- 頭痛
- 流感
- 泌尿道感染

若您有任何造成困擾或持續不退的副作用，請告訴您的醫護人員。這些並非 Opsumit(CM) 所有可能發生的副作用。若您想要更多資訊，請詢問您的醫護人員或藥師。

聯絡您的醫護人員以獲得關於副作用的醫療指示。

我應如何保存 Opsumit(CM)？

- 請在室溫 30°C 以下儲存 Opsumit(CM) 藥錠。
- **將 Opsumit(CM) 與所有藥物置於兒童無法觸及之處。**

關於 Opsumit(CM) 的一般性資訊

有時藥物開立的目的會與「用藥須知」中的說明不同。請勿將 Opsumit(CM) 用於處方指示以外的疾病。請勿將 Opsumit(CM) 給予他人，即使他們的症狀與您相同。他們可能會因而受傷。

「用藥須知」彙整關於 Opsumit(CM) 最重要的資訊。

若您想要更多資訊，請聯絡您的醫護人員。您可向您的藥師或醫護人員索取為專業醫護人員所撰寫的 Opsumit(CM)資訊。

Opsumit(CM) 的成份為何？

主成份：macitentan

賦形劑：單水乳糖 (lactose monohydrate)、硬脂酸鎂 (magnesium stearate)、微晶型纖維素 (microcrystalline cellulose)、聚山梨醇酯 80 (polysorbate 80)、聚維酮 (povidone)、A 型甘醇酸澱粉鈉 (sodium starch glycolate Type A)。錠劑的膜衣塗層材料包括聚乙烯醇 (polyvinyl alcohol)、大豆卵磷脂(soya lecithin)、滑石粉 (talc)、二氧化鈦 (titanium dioxide)、黃原膠 (xanthan gum)。

15.其他

版本：OPS-PI-TWc_USPI Oct2021_v2201

製造廠

製造廠：	Excella GmbH & Co. KG Nürnberger Strasse 12, 90537 Feucht, Germany
包裝廠：	Patheon France 40, Boulevard de Champaret, 38300 Bourgoin-Jallieu, France

藥商

嬌生股份有限公司
臺北市中山區民生東路三段 2 號 10 樓及 11 樓
電話：0800-211 688

2201