1. NÁZOV LIEKU

Opsumit 10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg macitentanu.

Pomocné látky so známym účinkom
Každá filmom obalená tableta obsahuje približne 37 mg laktózy (ako monohydrát) a približne 0,06 mg sójového lecitínu (E322).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

5,5 mm okrúhle bikonvexné biele až sivobiele filmom obalené tablety na oboch stranách s vytlačenou „10".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Opsumit, ako monoterapia alebo v kombinácii, je indikovaný na dlhodobú liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) dospelým pacientom s triedou II až III podľa funkčnej klasifikácie WHO.

Účinnosť bola potvrdená u pacientov s PAH vrátane pacientov s idiopatickou a dedičnou PAH, PAH spojenou s poruchami spojivového tkaniva a PAH v súvislosti s korigovanou jednoduchou vrodenou chorobou srdca (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a monitorovať iba lekár so skúsenosťami s liečbou PAH.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 10 mg jedenkrát denne.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

U pacientov starších ako 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Na základe farmakokinetických údajov nie je potrebná úprava dávky u pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2). Avšak nie sú klinické skúsenosti s užívaním macitentanu u pacientov s PAH so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene. Opsumit nesmú začať užívať pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene alebo s klinicky signifikantne zvýšenou hladinou pečeňových aminotransferáz (vyššia ako 3-násobok hornej hranice normy (> 3 × HHN) (pozri časti 4.3 a 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Na základe farmakokinetických údajov u pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Nie sú klinické skúsenosti s používaním macitentanu u pacientov s PAH a so závažnou poruchou funkcie obličiek. Užívanie Opsumitu u dialyzovaných pacientov sa neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť macitentanu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Filmom obalené tablety sa nedelia, prehĺtajú sa celé a zapíjajú sa vodou. Môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

Opsumit sa má užívať každý deň približne v rovnakom čase. Ak pacient zabudne užiť dávku Opsumitu, má byť poučený o tom, aby ju užil čím skôr, a nasledujúcu dávku má užiť vo zvyčajnom čase. Pacient má byť poučený, aby neužíval dve dávky v rovnakom čase, ak dávka bola vynechaná.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, sóju alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Gravidita (pozri časť 4.6).
- Ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú spoľahlivé metódy antikoncepcie (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Dojčenie (pozri časť 4.6).
- Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene (s cirhózou alebo bez nej) (pozri časť 4.2).
- Počiatočné hodnoty pečeňových aminotransferáz (aspartátaminotransferázy (AST) a/alebo alanínaminotransferázy (ALT) > 3 × HHN) (pozri časti 4.2 a 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pomer prínos/riziko macitentanu sa nestanovil u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou triedy I podľa funkčnej klasifikácie WHO.

Funkcia pečene

Zvýšené hladiny pečeňových aminotransferáz (AST, ALT) sa spájali s PAH a s antagonistami endotelínových receptorov (ERA, z angl. endothelin receptor antagonist). Opsumit sa nemá začať podávať u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene alebo so zvýšenými hladinami pečeňových aminotransferáz (> 3 × HHN) (pozri časti 4.2 a 4.3) a neodporúča sa u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Pred začiatkom liečby Opsumitom sa majú vykonať testy pečeňových enzýmov.

U pacientov sa majú monitorovať prejavy porúch funkcie pečene a odporúča sa mesačne sledovať hladiny ALT a AST. Ak sa zaznamená trvalé, nevysvetliteľné, klinicky významné zvýšenie hladín aminotransferáz alebo je zvýšenie sprevádzané zvýšením hladiny bilirubínu > 2 x HHN alebo klinickými príznakmi poruchy pečene (napr. žltačka), liečba Opsumitom sa má prerušiť.

Opätovné začatie liečby Opsumitom možno zvážiť, ak sa hladiny pečeňových enzýmov vrátia k norme u pacientov, u ktorých sa nezaznamenali klinické príznaky poruchy funkcie pečene. Odporúča sa konzultácia hepatológa.

Koncentrácia hemoglobínu

S antagonistami endotelínových receptorov (ERA) vrátane macitentanu sa spája pokles koncentrácie hemoglobínu (pozri časť 4.8). V placebom kontrolovaných klinických štúdiách pokles koncentrácie hemoglobínu súvisiaci s macitentanom nebol progresívny, stabilizoval sa po 4 − 12 týždňoch liečby a ostal stabilný počas dlhodobej liečby. Pri macitentane a iných ERA boli zaznamenané prípady anémie, ktoré si vyžadovali transfúziu krvných buniek. Odporúča sa merať hladiny hemoglobínu pred začiatkom liečby a počas liečby opakovať vyšetrenia v klinicky indikovaných intervaloch.

Pľúcna venookluzívna choroba

Boli hlásené prípady pľúcneho edému u vazodilatancií (najmä prostacyklínov), ak sa používali u pacientov s pľúcnou venookluzívnou chorobou. Preto, ak sa pri liečbe pacientov s PAH macitentanom vyskytne pľúcny edém, má sa zvážiť možnosť pľúcnej venookluzívnej choroby.

Používanie u žien vo fertilnom veku

Liečbu Opsumitom u žien vo fertilnom veku možno začať len v prípade, ak bolo potvrdené, že žena nie je tehotná, boli jej poskytnuté potrebné informácie o antikoncepcii a používa spoľahlivý spôsob antikoncepcie (pozri časti 4.3 a 4.6). Ženy nesmú otehotnieť 1 mesiac po ukončení liečby Opsumitom. Na skoré zistenie gravidity sa počas liečby Opsumitom odporúčajú mesačné testy gravidity.

Súbežné užívanie silných induktorov CYP3A4

Za prítomnosti silných induktorov CYP3A4 sa môže vyskytnúť znížená účinnosť macitentanu. Treba sa vyhnúť kombinácii macitentanu so silnými induktormi enzýmu CYP3A4 (napr. rifampicín, ľubovník bodkovaný, karbamazepín a fenytoín) (pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie silných inhibítorov CYP3A4

Pozornosť sa má venovať, keď sa macitentan podáva súbežne so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, klaritromycín, telitromycín, nefazodón, ritonavir a sachinavir) (pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie so stredne silnými duálnymi alebo kombinovanými inhibítormi CYP3A4 a CYP2C9

Pri súbežnom podávaní macitentanu so stredne silnými duálnymi inhibítormi CYP3A4 a CYP2C9 (napr. flukonazol a amiodarón) je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.5).

Opatrnosť je potrebná aj pri súbežnom podávaní macitentanu so stredne silným inhibítorom CYP3A4 (napr. ciprofloxacín, cyklosporín, diltiazem, erytromycín, verapamil) a stredne silným inhibítorom CYP2C9 (napr. mikonazol, piperín) (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie obličiek

Počas liečby macitentanom môžu mať pacienti s poruchou funkcie obličiek vyššie riziko hypotenzie a anémie. Preto sa má zvážiť monitorovanie tlaku krvi a hemoglobínu. Nie sú žiadne klinické skúsenosti s používaním macitentanu u pacientov s PAH so závažnou poruchou funkcie obličiek. Opatrnosť sa odporúča pri tejto skupine pacientov. Nie sú žiadne skúsenosti s používaním macitentanu u dialyzovaných pacientov, preto sa Opsumit v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pomocné látky

Opsumit obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Opsumit obsahuje sójový lecitín. Ak sú pacienti alergickí na sóju, Opsumit nesmú užívať (pozri časť 4.3).

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

In vitro štúdie

Cytochróm P450 CYP3A4 je hlavným enzýmom, ktorý sa podieľa na metabolizme macitentanu a na tvorbe jeho aktívneho metabolitu, s malým podielom enzýmov CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19 (pozri časť 5.2). Macitentan a jeho aktívny metabolit nemajú klinicky významný efekt na inhibičnú a indukčnú aktivitu cytochrómu P450.

Macitentan a jeho aktívny metabolit nie sú v klinicky významnej koncentrácii inhibítormi pečeňových alebo obličkových transportérov spätného vychytávania vrátane organických aniónových transportných polypeptidov (OATP1B1 a OATP1B3). Macitentan a jeho aktívny metabolit nie sú významnými substrátmi OATP1B1 a OATP1B3, avšak pasívnou difúziou prestupujú do pečene.

Macitentan a jeho aktívny metabolit nie sú v klinicky významných koncentráciách inhibítormi pečeňových a obličkových efluxných púmp vrátane multirezistentných proteínov (P-gp, MDR-1) a transportérov extrúzie viacerých liekov a toxínov (MATE1 a MATE2-K). Macitentan nie je substrátom P-gp/MDR-1.

V klinicky významných koncentráciách macitentan a jeho aktívny metabolit neinteragujú s proteínmi aktívnymi v transporte pečeňovo žlčových solí, napr. exportná pumpa pečeňových solí (BSEP) a sodíkovo závislý taurocholát kotransportný polypeptid (NTCP).

In vivo štúdie

Silné induktory CYP3A4: Súbežná liečba rifampicínom 600 mg denne, silným induktorom CYP3A4, znížila rovnovážnu expozíciu macitentanu o 79 %, ale neovplyvnila expozíciu aktívnemu metabolitu. Treba zvážiť zníženú účinnosť macitentanu za prítomnosti silného induktora CYP3A4 ako je rifampicín. Je potrebné sa vyhnúť kombinácii macitentanu so silnými induktormi CYP3A4 (pozri časť 4.4).

Ketokonazol: V prítomnosti silného inhibítora CYP3A4 ketokonazolu 400 mg jedenkrát denne stúpla expozícia macitentanu na približne 2-násobok. Predpokladaný nárast bol približne 3-násobný v prítomnosti ketokonazolu 200 mg dvakrát denne pri použití fyziologického farmakokinetického modelovania (PBPK). Treba zohľadniť nepresnosti takéhoto modelovania. Expozícia aktívnemu metabolitu macitentanu klesla o približne 26 %. Treba postupovať opatrne, keď sa macitentan podáva súbežne so silnými inhibítormi CYP3A4 (pozri časť 4.4).

Flukonazol: V prítomnosti flukonazolu 400 mg denne, čo je stredne silný duálny inhibítor CYP3A4 a CYP2C9, sa môže na základe PBPK modelovania expozícia macitentanu zvýšiť približne 3,8-násobne. V expozícii aktívnemu metabolitu macitentanu sa však nezaznamenala žiadna klinicky významná zmena. Je potrebné zvážiť neistoty takéhoto modelovania. Pri súbežnom podávaní macitentanu so stredne silnými duálnymi inhibítormi CYP3A4 a CYP2C9 (napr. flukonazol a amiodarón) je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Opatrnosť je potrebná aj pri súbežnom podávaní macitentanu so stredne silným inhibítorom CYP3A4 (napr. ciprofloxacín, cyklosporín, diltiazem, erytromycín, verapamil) a stredne silným inhibítorom CYP2C9 (napr. mikonazol, piperín) (pozri časť 4.4).

Warfarín: Macitentan podávaný v opakovaných dávkach po 10 mg jedenkrát denne nemal žiadny vplyv na expozíciu S-warfarínu (CYP2C9 substrát) alebo R-warfarínu (CYP3A4 substrát) po jednorazovom podaní 25 mg warfarínu. Farmakodynamický účinok warfarínu na medzinárodný

normalizovaný pomer (International Normalised Ratio, INR) nebol macitentanom ovplyvnený. Farmakokinetika macitentanu a jeho aktívneho metabolitu nebola warfarínom ovplyvnená.

Sildenafil: V rovnovážnej koncentrácii sa expozícia sildenafilu 20 mg trikrát denne zvýšila o 15 % počas súbežného podávania macitentanu v dávke 10 mg jedenkrát denne. Sildenafil, substrát CYP3A4, neovplyvnil farmakokinetiku macitentanu, kým bolo zaznamenané 15 % zníženie expozície aktívnemu metabolitu macitentanu. Tieto zmeny sa nepovažujú za klinicky významné. V placebom kontrolovanej klinickej štúdii u pacientov s PAH sa preukázala účinnosť a bezpečnosť macitentanu v kombinácii so sildenafilom.

Cyklosporín A: Súbežná liečba s cyklosporínom A 100 mg dvakrát denne v kombinácii s inhibítorom CYP3A4 a OATP neovplyvnila v klinicky významnom rozsahu rovnovážnu expozíciu macitentanu a jeho aktívnemu metabolitu.

Hormonálna antikoncepcia: Macitentan v dávke 10 mg jedenkrát denne nemal vplyv na farmakokinetiku perorálnej antikoncepcie (noretisterón 1 mg a etinylestradiol 35 µg).

Substráty proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP): Macitentan 10 mg jedenkrát denne nemal vplyv na farmakokinetiku substrátov BCRP (riociguat 1 mg; rosuvastatín 10 mg).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Použitie u žien vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Liečba Opsumitom u žien vo fertilnom veku sa má začať, len ak bolo potvrdené, že žena nie je tehotná, bolo jej poskytnuté vhodné poradenstvo o antikoncepcii a používa spoľahlivú antikoncepciu (pozri časti 4.3 a 4.4). Ženy nesmú otehotnieť 1 mesiac po ukončení liečby Opsumitom. Počas liečby Opsumitom sa odporúča vykonávať tehotenské testy v mesačných intervaloch, aby sa zabezpečilo skoré zistenie tehotenstva.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o používaní macitentanu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí je stále neznáme. Opsumit je kontraindikovaný počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú spoľahlivú antikoncepciu (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa macitentan vylučuje do ľudského mlieka. U potkanov sa macitentan a jeho metabolity vylučujú do mlieka počas laktácie (pozri časť 5.3). Riziko pre dojčené dieťa nie je možné vylúčiť. Opsumit je kontraindikovaný počas laktácie (pozri časť 4.3).

Fertilita mužov

Po liečbe macitentanom sa pozoroval rozvoj testikulárnej tubulárnej atrofie u samcov zvierat (pozri časť 5.3). U pacientov užívajúcich ERA sa pozorovalo zníženie počtu spermií. Macitentan, podobne ako iné ERA, môže mať u mužov nepriaznivý vplyv na spermatogenézu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Macitentan má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Neboli vykonané žiadne štúdie účinkov na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Môžu sa však vyskytnúť nežiaduce

účinky (napr. bolesť hlavy, hypotenzia), čo môže mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú nazofaryngitída (14 %), bolesť hlavy (13,6 %) a anémia (13,2 %, pozri časť 4.4). Väčšina nežiaducich reakcií je miernej až strednej intenzity.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Bezpečnosť macitentanu bola hodnotená v dlhodobých, placebom kontrolovaných štúdiách u 742 pacientov so symptomatickou PAH (štúdia SERAPHIN). Priemerná dĺžka liečby bola 103,9 týždňa v skupine s dávkou 10 mg macitentanu a 85,3 týždňa v placebovej skupine. Nežiaduce reakcie súvisiace s macitentanom získané z tejto klinickej štúdie sú uvedené v tabuľke nižšie. Uvádzajú sa aj nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh.

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000); neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	**Frekvencia**	**Nežiaduca reakcia**
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Nazofaryngitída
	Veľmi časté	Bronchitída
	Časté	Faryngitída
	Časté	Chrípka
	Časté	Infekcia močových ciest
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Anémia, pokles hemoglobínu[5]
	Časté	Leukopénia[6]
	Časté	Trombocytopénia[7]
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Hypersenzitívne reakcie (napr. angioedém, svrbenie a vyrážka)[1]
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
Poruchy ciev	Časté	Hypotenzia[2], sčervenanie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Kongescia nosovej sliznice[1]
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Zvýšenie aminotransferáz[4]
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Edém, zadržiavanie tekutín[3]

[1] Údaje získané zo súhrnných placebom kontrolovaných štúdií.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

[2] Hypotenzia súvisela s používaním ERA vrátane macitentanu. V dlhodobej dvojito zaslepenej štúdii u pacientov s PAH bola hypotenzia hlásená u 7,0 % pacientov liečených 10 mg macitentanu a 4,4 % pacientov s placebom. Toto korešponduje s 3,5 udalosťami/100 pacientorokov v skupine pacientov liečených 10 mg macitentanu v porovnaní s 2,7 udalosťami/100 pacientorokov v skupine s placebom.

[3] Edém/zadržiavanie tekutín súviselo s používaním ERA vrátane macitentanu. V dlhodobej dvojito zaslepenej štúdii u pacientov s PAH bola incidencia nežiaduceho účinku edém v skupinách pacientov liečených macitentanom 10 mg 21,9 % a v skupine s placebom 20,5 %. V dvojito zaslepenej štúdii u pacientov s idiopatickou pľúcnou fibrózou bol výskyt nežiaduceho účinku periférny edém v skupine pacientov liečených macitentanom 11,8 % a v skupine s placebom 6,8 %. V dvoch dvojito zaslepených klinických štúdiách u pacientov so systémovou sklerózou s vredovou chorobou prstov bol výskyt nežiaduceho účinku periférny edém v rozmedzí od 13,4 % do 16,1 % v skupine pacientov liečených macitentanom 10 mg a od 6,2 % do 4,5 % v skupine s placebom.

Laboratórne odchýlky

[4] Pečeňové aminotransferázy

V dvojito zaslepenej štúdii u pacientov s PAH bola incidencia zvýšenia hladín aminotransferáz (ALT/AST) > 3 × HHN 3,4 % v skupine s macitentanom 10 mg a 4,5 % v skupine s placebom. Zvýšenie > 5 × HHN sa vyskytlo u 2,5 % pacientov na macitentane 10 mg oproti 2 % pacientov v skupine s placebom.

[5] Hemoglobín

V dvojito zaslepenej štúdii u pacientov s PAH bol macitentan 10 mg spájaný s priemerným poklesom hemoglobínu 1 g/dl oproti placebu. Pokles koncentrácie hemoglobínu oproti východiskovým hodnotám na hodnotu pod 10 g/dl bol hlásený u 8,7 % pacientov liečených macitentanom 10 mg a 3,4 % pacientov v skupine s placebom.

[6] Leukocyty

V dvojito zaslepenej štúdii u pacientov s PAH sa macitentan 10 mg spájal s poklesom priemerného počtu leukocytov 0,7 × 10^9/l oproti východiskovým hodnotám v porovnaní so žiadnou zmenou u pacientov s placebom.

[7] Trombocyty

V dvojito zaslepenej štúdii u pacientov s PAH sa macitentan 10 mg spájal s priemerným poklesom počtu trombocytov 17 × 10^9/l v porovnaní s priemerným poklesom 11 × 10^9/l v skupine liečenej placebom.

Dlhodobá bezpečnosť

Zo 742 pacientov, ktorí sa zúčastnili na pivotnej dvojito zaslepenej štúdii SERAPHIN, 550 pacientov vstúpilo do dlhodobej otvorenej (OL, z angl. open label) predĺženej štúdie. (Kohorta v OL zahŕňala 182 pacientov, ktorí pokračovali v užívaní macitentanu 10 mg, a 368 pacientov, ktorí dostávali placebo alebo macitentan 3 mg a prešli na macitentan 10 mg).

Dlhodobé sledovanie týchto 550 pacientov pri mediáne expozície 3,3 roka a maximálnej expozícii 10,9 roka ukázalo bezpečnostný profil, ktorý bol konzistentný s vyššie opísaným profilom počas dvojito zaslepenej fázy štúdie SERAPHIN.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť macitentanu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nebola doteraz stanovená.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: https://portal.sukl.sk/eskadra/.

4.9 Predávkovanie

Zdravým jedincom sa macitentan podával ako jednorazová dávka až do 600 mg. Pozorovali sa nežiaduce účinky ako bolesť hlavy, nevoľnosť a vracanie. V prípade predávkovania musia byť podľa potreby vykonané štandardné podporné opatrenia. Kvôli vysokému stupňu väzby macitentanu na bielkoviny nie je pravdepodobné, že by dialýza bola účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihypertenzíva, antihypertenzíva na pľúcnu artériovú hypertenziu, ATC kód: C02KX04.

Mechanizmus účinku

Endotelín (ET)-1 a jeho receptory (ET_A a ET_B) sprostredkúvajú viacero účinkov, ako je vazokonstrikcia, fibróza, proliferácia, hypertrofia a zápal. Pri chorobách ako je PAH dochádza k zvýšeniu aktivity lokálneho ET systému a podieľa sa na cievnej hypertrofii a orgánovom poškodení.

Macitentan je perorálne aktívny silný antagonista endotelínových receptorov, aktívny na obidvoch typoch receptorov ET_A a ET_B a *in vitro* je približne 100-krát selektívnejší na ET_A v porovnaní s ET_B receptormi. Macitentan sa vyznačuje vysokou afinitou a dlhodobou väzbou na ET receptory v ľudských bunkách hladkých svalov pľúcnych artérií. Toto zabráni endotelínom sprostredkovanej aktivácii systému druhých poslov, ktorá vedie k vazokonstrikcii a proliferácii buniek hladkých svalov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou

Multicentrická, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná paralelná štúdia fázy 3 zameraná na sledovanie príhod (AC-055-302/SERAPHIN) bola vykonaná u 742 pacientov so symptomatickou PAH, ktorí boli randomizovaní do 3 liečebných skupín (placebo [N = 250], 3 mg [N = 250] alebo 10 mg [N = 242] macitentanu jedenkrát denne) s cieľom určiť dlhodobý účinok na morbiditu a mortalitu.

Na začiatku bola väčšina zaradených pacientov (64 %) liečená stabilnou dávkou terapie špecifickej pre PAH, buď perorálnymi inhibítormi fosfodiesterázy (61 %) a/alebo inhalačnými/perorálnymi prostanoidmi (6 %).

Primárnym cieľovým ukazovateľom bol čas do prvého výskytu udalosti morbidity alebo mortality až do konca dvojito zaslepenej liečby, definovaný ako smrť alebo atriálna septostómia, transplantácia pľúc alebo zavedenie intravenóznej (i.v.) alebo subkutánnej (s.c.) terapie prostanoidmi alebo iné zhoršenie PAH. Iné zhoršenie PAH bolo definované ako prítomnosť všetkých troch nasledujúcich zložiek: trvalý pokles v 6 minútovom teste chôdze (6MWD) minimálne o 15 % voči východiskovej hodnote, zhoršenie príznakov PAH (zhoršenie funkčnej triedy WHO alebo pravostranné zlyhávanie

srdca) a potreba novej liečby PAH. Všetky príhody boli potvrdené nezávislou komisiou posudzovateľov, ktorá nemala informácie o pridelenej liečbe.

Vitálny stav bol sledovaný u všetkých pacientov až do konca štúdie (end-of-study (EOS)). EOS bol určený ako dosiahnutie vopred definovaného počtu primárnych cieľových ukazovateľov. V období medzi ukončením liečby a ukončením štúdie mohli pacienti užívať 10 mg macitentanu odslepene alebo alternatívnu liečbu PAH. Celkový medián trvania dvojito zaslepenej liečby bol 115 týždňov (maximálne 188 týždňov liečby macitentanom).

Stredná hodnota veku všetkých pacientov bola 46 rokov (rozpätie 12 až 85 rokov vrátane 20 pacientov mladších ako 18 rokov, 706 pacientov vo veku od 18 až 74 rokov a 16 pacientov vo veku 75 rokov a viac) s väčšinou belochov (55 %) a belošiek (77 %). Približne 52 % bolo vo WHO funkčnej triede II, 46 % bolo vo WHO funkčnej triede III a 2 % pacientov boli vo WHO funkčnej triede IV.

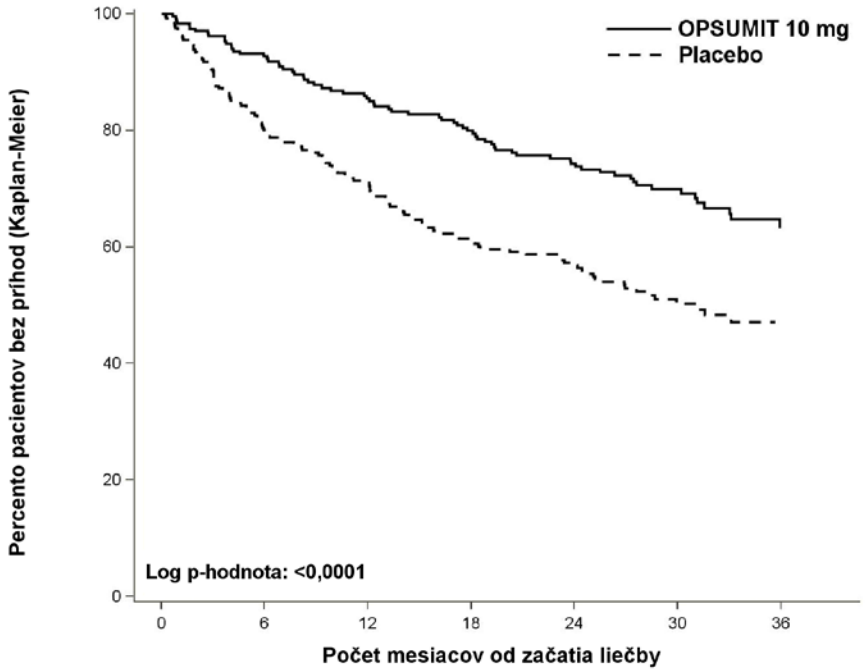
Najčastejšia etiológia u hodnotenej populácie bola idiopatická alebo dedičná PAH (57 %), nasledovala PAH v súvislosti s poruchami spojivového tkaniva (31 %), PAH v súvislosti s korigovanou jednoduchou vrodenou chorobou srdca (8 %) a PAH spojená s inou etiológiou (lieky a toxíny [3 %] a HIV [1 %]).

Cieľové ukazovatele

Liečba macitentanom 10 mg viedla do bodu ukončenia liečby v porovnaní s placebom k 45 % poklesu rizika (miera rizika - hazard ratio [HR] 0,55; 97,5 % interval spoľahlivosti (IS): 0,39 až 0,76; logrank p < 0,0001) kombinovaných cieľových ukazovateľov morbidity a mortality [Obrázok 1 a Tabuľka 1]. Liečebný účinok bol stanovený skoro a udržal sa.

Účinnosť macitentanu 10 mg na primárny cieľový ukazovateľ bola konzistentná vo všetkých podskupinách podľa veku, pohlavia, etnickej príslušnosti, geografického pôvodu, etiológie, v monoterapii alebo v kombinovanej terapii s inými liekmi na PAH podľa WHO funkčnej triedy (I/II a III/IV).

Obrázok 1 Kaplan-Meier odhad prvej príhody morbidity/mortality v SERAPHIN



Počet pacientov vystavených riziku

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

Tabuľka 1 Súhrn cieľových udalostí

Cieľové ukazovatele a štatistika	Pacienti s príhodami		Porovnanie liečby: macitentan 10 mg vs placebo			
	Placebo (N = 250)	Macitentan 10 mg (N = 242)	Absolútne zníženie rizika	Relatívne zníženie rizika (97,5 % IS)	HR[a] (97,5 % IS)	Hodnota p logrank testu
Udalosť morbidita-mortalita [b]	53 %	37 %	16 %	45 % (24 %; 61 %)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Úmrtia [c] n (%)	19 (7,6 %)	14 (5,8 %)	2 %	36 % (-42 %; 71 %)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Zhoršenie PAH n (%)	93 (37,2 %)	59 (24,4 %)	13 %	49 % (27 %; 65 %)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
i.v./s.c. iniciácia prostanoidu n (%)	6 (2,4 %)	1 (0,4 %)	2 %			

[a] = na základe Coxovej regresnej analýzy
[b] = % pacientov s príhodou do 36 mesiacov = 100 × (1 - KM odhad)
[c] = všetky príčiny úmrtia až do ukončenia štúdie bez ohľadu na predchádzajúce zhoršovanie

Počet úmrtí zo všetkých príčin do ukončenia štúdie (EOS) v skupine liečenej macitentanom 10 mg bol 35 oproti 44 v skupine s placebom (HR 0,77; 97,5 % IS: 0,46 až 1,28).

Riziko smrti alebo hospitalizácie v súvislosti s PAH sa do ukončenia liečby znížilo o 50 % (HR 0,50; 97,5 % IS: 0,34 až 0,75; logrank p < 0,0001) (EOT) u pacientov liečených macitentanom 10 mg (50 udalostí) v porovnaní s placebom (84 udalostí). Po 36 mesiacoch bolo hospitalizovaných v súvislosti s PAH alebo zomrelo z dôvodu súvisiaceho s PAH 44,6 % pacientov v skupine s placebom a 29,4 % pacientov v skupine s macitentanom 10 mg (zníženie absolútneho rizika 15,2 %).

Symptomatické cieľové ukazovatele

Námahová kapacita bola hodnotená ako sekundárny cieľový ukazovateľ. Liečba macitentanom 10 mg vyústila v 6. mesiaci do placebom korigovaného nárastu strednej hodnoty v 6 minútovom teste chôdze (6MWD) o 22 metrov (97,5 % IS: 3 až 41; p = 0,0078). Vyhodnotenie 6 minútového testu chôdze podľa funkčnej triedy viedlo v 6. mesiaci k zvýšeniu placebom korigovanej strednej hodnoty predĺženia o 37 metrov (97,5 % IS: 5 až 69) voči východiskovým hodnotám u pacientov funkčnej triedy III/IV, respektíve o 12 metrov (97,5% IS: 8 až 33) u pacientov funkčnej triedy I/II. Predĺženie 6MWD dosiahnuté s macitentanom sa udržalo v priebehu trvania štúdie.

Liečba macitentanom 10 mg viedla v 6. mesiaci k 74 % vyššej pravdepodobnosti zlepšenia WHO funkčnej triedy (risk ratio (RR) 1,74; 97,5 % IS: 1,10 až 2,74; p = 0,0063).

Macitentan 10 mg zlepšoval kvalitu života hodnotenú dotazníkom SF-36.

Hemodynamické výsledky

Hemodynamické parametre boli hodnotené v podskupine pacientov (placebo [N = 67], macitentan 10 mg [N = 57]) po 6 mesiacoch liečby. Pacienti liečení macitentanom 10 mg dosiahli oproti placebovej skupine medián zníženia pľúcnej vaskulárnej rezistencie 36,5 % (97,5 % IS: 21,7 až 49,2 %) a zvýšenie srdcového indexu 0,58 l/min/m^2 (97,5 % IS: 0,28 až 0,93 l/min/m^2).

Dlhodobé údaje týkajúce sa PAH

V dlhodobom sledovaní 242 pacientov, ktorí boli liečení macitentanom 10 mg v dvojito zaslepenej (DB, z angl. double-blind) fáze štúdie SERAPHIN, z ktorých 182 pokračovalo v užívaní macitentanu v otvorenej (OL) predĺženej štúdii (SERAPHIN OL) (kohorta DB/OL), boli Kaplanove-Meierove odhady prežívania po 1, 2, 5, 7 a 9 rokoch 95 %, 89 %, 73 %, 63 % a 53 % v uvedenom poradí. Medián času sledovania bol 5,9 roka.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad povinnosti predložiť výsledky štúdií s macitentanom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre PAH (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika macitentanu a jeho aktívneho metabolitu bola dokumentovaná predovšetkým u zdravých jedincov. Expozícia macitentanu u pacientov s PAH bola približne 1,2-krát väčšia ako u zdravých jedincov. Expozícia pacientov aktívnemu metabolitu, ktorý je približne 5-krát menej účinný ako macitentan, bola približne 1,3-krát vyššia ako u zdravých jedincov. Farmakokinetika macitentanu u pacientov s PAH nebola ovplyvnená závažnosťou choroby.

Farmakokinetika macitentanu je po opakovanom podávaní závislá na dávke do 30 mg vrátane.

Absorpcia

Maximálne plazmatické koncentrácie macitentanu sa dosiahnu asi za 8 hodín po podaní. Potom plazmatické hladiny macitentanu a jeho aktívneho metabolitu pomaly klesajú so zdanlivým polčasom eliminácie 16 respektíve 48 hodín.

U zdravých osôb sa expozícia macitentanu a jeho aktívnemu metabolitu nemení za prítomnosti jedla, a preto možno macitentan užívať s jedlom aj bez jedla.

Distribúcia

Macitentan a jeho aktívny metabolit majú vysokú väzbu na plazmatické bielkoviny (> 99 %), prevažne na albumíny a v menšom rozsahu na alfa 1 kyslý glykoproteín. Macitentan a jeho aktívny metabolit ACT-132577 sa dobre distribuujú do tkanív ako ukazuje zdanlivý distribučný objem (Vss/F) macitentanu približne 50 litrov a 40 litrov u ACT-132577.

Biotransformácia

Macitentan má štyri primárne metabolické cesty. Oxidatívnu depropyláciu sulfamidov, ktorá vedie k farmakologicky aktívnym metabolitom. Táto reakcia je závislá na systéme cytochrómu P450, najmä CYP3A4 (približne 99 %) s minimálnym podielom CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19. Aktívny metabolit cirkuluje v ľudskej plazme a môže prispievať k farmakologickému účinku. Ďalšie metabolické cesty vedú k farmakologicky inaktívnym metabolitom. V týchto cestách hrá hlavnú úlohu CYP2C9 s malými príspevkami CYP2C8, CYP2C19 a CYP3A4.

Eliminácia

Macitentan sa vylučuje len po intenzívnom metabolizme. Dominantná cesta eliminácie je močom, ktorým sa vylúči približne 50 % dávky.

Osobitné skupiny pacientov

Vek, pohlavie a etnická skupina nemajú klinicky významný účinok na farmakokinetiku macitentanu a jeho aktívneho metabolitu.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek stúpla expozícia macitentanu a jeho aktívnemu metabolitu na 1,3- resp. 1,6-násobok. Tento nárast sa nepovažuje za klinicky významný (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

U jedincov s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene klesla hladina macitentanu o 21 %, 34 % a 6 % a hladina aktívneho metabolitu o 20 %, 25 % a 25 %. Tento pokles sa nepovažuje za klinicky významný (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U psov znižoval macitentan tlak krvi pri expozícii podobnej ľudskej terapeutickej dávke. Zhrubnutie intimy koronárnych artérií bolo pozorované pri 17-násobku expozície u ľudí po 4 − 39 týždňoch liečby. S ohľadom na špecifickú druhovú senzitivitu a bezpečnostnú rezervu sa tento záver nepovažuje za významný pre ľudí.

U myší, potkanov a psov bola po liečbe macitentanom pozorovaná zvýšená hmotnosť pečene a hepatocelulárna hypertrofia. Tieto zmeny boli väčšinou reverzibilné a nepovažovali sa za nežiaducu adaptáciu pečene na zvýšené metabolické nároky.

V štúdii karcinogenity u myší macitentan indukoval vo všetkých dávkach minimálnu až miernu hyperpláziu mukózy a zápalovú infiltráciu submukózy nosovej dutiny. Počas 3-mesačnej štúdie toxicity na potkanoch a psoch neboli zaznamenané žiadne nálezy v nosovej dutine.

V štandardnej sérii *in vitro* a *in vivo* testov nebol macitentan genotoxický. Macitentan nebol fototoxický v *in vivo* podmienkach po jednorazovej dávke pri expozíciách až do 24-násobku ľudskej expozície. Dvojročné štúdie karcinogenity na potkanoch a myšiach neodhalili karcinogénny potenciál pri expozícii 18- a 116-násobne vyššej oproti expozícii u ľudí, v uvedenom poradí.

V štúdiách dlhodobej toxicity bola na samcoch potkanov a psov pozorovaná testikulárna tubulárna dilatácia s bezpečnostnou rezervou 11,6 respektíve 5,8. Tubulárna dilatácia bola úplne reverzibilná. Po dvoch rokoch liečby bola u potkanov pri 4-násobku expozície u ľudí pozorovaná testikulárna tubulárna atrofia. Hypospermatogenéza bola pozorovaná v dlhodobých štúdiách karcinogenity na potkanoch a v štúdiách toxicity pri opakovanom podaní psom, pri expozícii s mierou bezpečnosti 9,7 na potkanoch a 23 na psoch. Miera bezpečnosti pre fertilitu pre samcov potkanov bola 18 a pre samice potkanov 44. Nezaznamenali sa žiadne testikulárne nálezy u myší pri liečbe do 2 rokov.

Macitentan bol teratogénny u králikov a potkanov vo všetkých testovaných dávkach. U obidvoch druhov boli zaznamenané kardiovaskulárne abnormality a abnormality fúzie mandibulárneho oblúka.

Podávanie macitentanu samiciam potkanov v období od neskorej gravidity až do obdobia laktácie pri expozícii matky 5-násobne vyššej oproti expozícii u ľudí spôsobilo znížené prežívanie mláďat a poškodenie reprodukčnej schopnosti potomkov, ktorí boli vystavení macitentanu počas neskorého intrauterinného obdobia a prostredníctvom mlieka počas sania.

Liečba juvenilných mláďat potkanov od postnatálneho 4. dňa do 114. dňa spôsobila zníženie prírastku celkovej hmotnosti vedúcemu k sekundárnym účinkom na vývoj (mierne oneskorenie zostupu semenníkov, reverzibilné skrátenie dĺžky dlhých kostí, predĺženie estrogénového cyklu). Pri expozícii 7-násobne vyššej oproti expozícii u ľudí sa pozoroval: mierny nárast pre- a post-implantačných strát, pokles priemerného počtu mláďat, zníženie hmotnosti semenníkov a nadsemenníkov. Pri 3,8-násobku

expozície u ľudí bola pozorovaná testikulárna tubulárna atrofia a minimálne účinky na reprodukčné schopnosti a morfológiu spermií.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety
Laktóza, monohydrát
Mikrokryštalická celulóza (E460i)
Karboxymetylškrob A, sodná soľ
Povidón *K*-30
Stearan horečnatý (E572)
Polysorbát 80 (E433)

Filmotvorný obal
Polyvinylalkohol (E1203)
Oxid titaničitý (E171)
Mastenec (E553b)
Sójový lecitín (E322)
Xantánová guma (E415)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biele, nepriehľadné PVC/PE/PVDC/hliníkové blistre v papierových škatuliach s obsahom 15 alebo 30 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. decembra 2013
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. augusta 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2022

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu/.