

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Opsumit 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg macitentanu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje přibližně 37 mg laktosy (jako monohydrát) a přibližně 0,06 mg sójového lecithinu (E 322).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

5,5 mm, kulaté, bikonvexní, bílé až téměř bílé potahované tablety, na obou stranách s vyraženou číslicí „10“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Přípravek Opsumit je v monoterapii nebo v kombinované terapii indikován k dlouhodobé léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH) u dospělých pacientů funkční třídy WHO II až III (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

Přípravek Opsumit je v monoterapii nebo v kombinované terapii indikován k dlouhodobé léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH) u pediatrických pacientů ve věku méně než 18 let a s tělesnou hmotností ≥ 40 kg s funkční třídou WHO II až III (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu může zahájit a monitorovat pouze lékař se zkušenostmi s léčbou PAH.

Dávkování

Dospělí a pediatrickí pacienti ve věku méně než 18 let a s tělesnou hmotností nejméně 40 kg
Doporučená dávka je 10 mg denně. Přípravek Opsumit se má užívat každý den přibližně ve stejnou dobu.

Pokud pacient vynechá dávku přípravku Opsumit, má být informován, že si ji má vzít ihned jak je to možné a další dávku si vzít v plánovaném čase. Pacient má být informován, že pokud vynechá dávku, nemá užít dvě dávky najednou.

10mg potahované tablety se doporučují pouze u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nejméně 40 kg. U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností méně než 40 kg jsou k dispozici dispergovatelné tablety o nižší síle 2,5 mg. Přečtěte si prosím Souhrn údajů o přípravku Opsumit dispergovatelné tablety.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů starších 65 let není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Na základě farmakokinetických údajů není u pacientů s lehkou, středně těžkou ani těžkou poruchou funkce jater úprava dávky nutná (viz body 4.4 a 5.2). Nicméně s podáváním macitentanu u pacientů s PAH se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater nejsou žádné klinické zkušenosti. Podávání přípravku Opsumit se nemá zahajovat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebo s klinicky významně zvýšenými hladinami jaterních aminotransferáz (více než 3x nad horní hranici normy ($> 3 \times \text{ULN}$); viz body 4.3 a 4.4).

Porucha funkce ledvin

Na základě farmakokinetických údajů není u pacientů s poruchou funkce ledvin úprava dávky potřebná. S podáváním macitentanu pacientům s PAH s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou žádné klinické zkušenosti. Podávání přípravku Opsumit se nedoporučuje u pacientů na dialýze (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Dávkování a účinnost macitentanu u dětí mladších 2 let nebyly stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Potahované tablety nelze dělit a mají se polykat celé a zapíjet vodou. Mohou se užívat s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotenství (viz bod 4.6).
- Ženy v plodném věku, které nepoužívají spolehlivou antikoncepci (viz body 4.4 a 4.6).
- Kojení (viz bod 4.6).
- Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (s cirhózou nebo bez ní) (viz bod 4.2).
- Výchozí hodnoty jaterních aminotransferáz (aspartátaminotransferázy (AST) a/nebo alaninaminotransferázy (ALT) $> 3 \times \text{ULN}$) (viz body 4.2 a 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Poměr přínosů a rizik macitentanu u pacientů s plicní arteriální hypertenzí funkční třídy WHO I nebyl stanoven.

Jaterní funkce

S PAH a s antagonisty endotelinového receptoru (ERA) je spojováno zvýšení jaterních aminotransferáz (AST, ALT). Léčba přípravkem Opsumit se nesmí zahajovat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebo se zvýšenými hodnotami aminotransferáz ($> 3 \times \text{ULN}$) (viz body 4.2 a 4.3) a nedoporučuje se u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. Před zahájením léčby přípravkem mají být provedeny jaterní testy.

Pacienti mají být sledováni s ohledem na známky poruchy funkce jater a doporučuje se monitorovat hodnoty ALT a AST každý měsíc. Pokud se objeví přetrvávající, nejasné, klinicky významné zvýšení hodnot aminotransferázy, pokud je zvýšení spojeno se zvýšením bilirubinu $> 2 \times \text{ULN}$ nebo s klinickými příznaky poruchy funkce jater (např. žloutenka), má být terapie přípravkem Opsumit přerušena.

O obnovení léčby přípravkem Opsumit lze u pacientů, u kterých se neobjevily klinické příznaky poruchy funkce jater, uvažovat poté, co se hladiny jaterního enzymu vrátí do normálního rozmezí. Doporučuje se porada s hepatologem.

Koncentrace hemoglobinu

Léčba antagonisty endotelinového receptoru (ERA) včetně macitentanu byla spojena s poklesem koncentrace hemoglobinu (viz bod 4.8). V placebem kontrolovaných studiích nebyly poklesy koncentrace hemoglobinu související s macitentanem progresivní, stabilizovaly se po prvních 4 až 12 týdnech léčby a během chronické léčby zůstaly stabilní. U macitentanu a dalších antagonistů endotelinového receptoru byly hlášeny případy anemie vyžadující transfuzi krvinek. U pacientů s těžkou anemií se zahájení léčby přípravkem Opsumit nedoporučuje. Před zahájením léčby se doporučuje změřeni koncentrací hemoglobinu a tato měření se během léčby mají opakovat podle klinických indikací.

Plicní venookluzivní nemoc

U vazodilatátorů (zejména prostacyklinů) byly hlášeny případy plicního edému, pokud se používaly u pacientů s plicní venookluzivní nemocí. Pokud se tedy při podávání macitentanu pacientům s PAH objeví příznaky plicního edému, je nutno zvážit možnost plicní venookluzivní nemoci.

Použití u žen v plodném věku

Léčbu přípravkem Opsumit lze u žen v plodném věku zahájit pouze pokud bylo vyloučeno těhotenství, bylo podáno vhodné poučení o antikoncepci a pokud se používá spolehlivá antikoncepce (viz body 4.3 a 4.6). Ženy nesmějí otěhotnět ještě 1 měsíc poté, co přípravek Opsumit vysadily. Během léčby přípravkem Opsumit se doporučuje provádět každý měsíc těhotenské testy, aby bylo možné těhotenství zjistit včas.

Souběžné podávání se silnými induktory CYP3A4

Za přítomnosti silných induktorů CYP3A4 může dojít ke snížení účinnosti macitentanu. Je nutno se vyhnout kombinaci macitentanu se silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicinem, třezalkou tečkovanou, karbamazepinem a fenytoinem) (viz bod 4.5).

Souběžné podávání se silnými inhibitory CYP3A4

Opatrnost je nutná při souběžném podávání macitentanu spolu se silnými inhibitory CYP3A4 (např. itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, klarithromycin, telithromycin, nefazodon, ritonavir, a sachinavir) (viz bod 4.5).

Souběžné podávání se středně silnými duálními nebo kombinovanými inhibitory CYP3A4 a CYP2C9

Pokud se macitentan podává souběžně se středně silnými duálními inhibitory CYP3A4 a CYP2C9C (např. flukonazol a amiodaron), je nutná opatrnost (viz bod 4.5).

Opatrnosti je také třeba, pokud se macitentan podává souběžně jak se středně silným inhibitorem CYP3A4 (např. ciprofloxacín, cyklosporin, diltiazem, erythromycin, verapamil), tak se středně silným inhibitorem CYP2C9 (např. mikonazol, piperin) (viz bod 4.5).

Porucha funkce ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin mohou být během léčby macitentanem vystaveni vyššímu riziku hypotenze a anemie. Proto je nutno zvážit sledování krevního tlaku a hemoglobinu. S podáváním macitentanu pacientům s PAH s poruchou funkce ledvin nejsou žádné klinické zkušenosti. U této populace se doporučuje opatrnost. S podáváním macitentanu pacientům na dialýze nejsou žádné zkušenosti, proto se přípravek Opsumit u této populace nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Pomocné látky se známým účinkem

Přípravek Opsumit obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Přípravek Opsumit obsahuje sójový lecithin. Pokud pacient trpí hypersensitivitou na sóju, Opsumit se u něj nesmí použít (viz bod 4.3).

Další pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie *in vitro*

Hlavním enzymem, který se podílí na metabolismu macitentanu a tvorbě jeho aktivního metabolitu je CYP3A4 cytochromu P450, s menším přispěním enzymů CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19 (viz bod 5.2). Macitentan a jeho aktivní metabolit nemají na enzymy cytochromu P450 klinicky relevantní inhibiční ani indukční účinky.

Macitentan a jeho aktivní metabolit nejsou v klinicky relevantních koncentracích inhibitory jaterních ani renálních příjmových transportérů, včetně polypeptidů transportujících organické anionty (OATP1B1 a OATP1B3). Macitentan a jeho aktivní metabolit nejsou relevantními substráty OATP1B1 a OATP1B3, ale do jater vstupují pasivní difuzí.

Macitentan a jeho aktivní metabolit nejsou v klinicky relevantních koncentracích inhibitory jaterních ani renálních efluxních pump, včetně proteinu mnohočetné lékové rezistence (P-gp, MDR-1) a mnohočetných lékových a toxinových extruzních transportérů (multidrug and toxin extrusion transporters - MATE1 a MATE2-K). Macitentan není substrátem P-gp/MDR-1.

V klinicky relevantních koncentracích macitentan a jeho aktivní metabolit neinteragují s proteiny účastnicími se transportu jaterních žlučových solí, tj. exportní pumpou žlučových solí (BSEP – bile salt export pump) a taurocholát kotransportujícím polypeptidem závislým na sodíku (NTCP).

Studie *in vivo*

Silné induktory CYP3A4

Souběžná léčba rifampicinem, což je silný induktor CYP3A4, v dávce 600 mg denně snížila expozici macitentanu v rovnovážném stavu o 79 %, ale na expozici aktivnímu metabolitu neměla vliv. Je nutno mít na zřeteli, že účinnost macitentanu může být za přítomnosti silného induktoru CYP3A4, jakým je rifampicin, snížena. Kombinaci macitentanu se silnými induktory CYP3A4 je nutno se vyhnout (viz bod 4.4).

Ketokonazol

Za přítomnosti ketokonazolu, což je silný inhibitor CYP3A4, v dávce 400 mg jednou denně, se expozice macitentanu zvýšila přibližně dvojnásobně. Při použití fyziologicky založeného farmakokinetického (PBPK) modelování byl očekávaný nárůst v přítomnosti ketokonazolu 200 mg dvakrát denně přibližně 3násobný. Je třeba vtít v úvahu nepřesnosti takového modelování. Expozice aktivnímu metabolitu macitentanu byla snížena o 26 %. Pokud se macitentan podává souběžně se silnými inhibitory CYP3A4, je nutná opatrnost (viz bod 4.4).

Flukonazol

Za přítomnosti flukonazolu 400 mg denně, což je středně silný duální inhibitor CYP3A4 a CYP2C9, může na základě fyziologicky založeného farmakokinetického modelování expozice macitentanu vzrůst přibližně 3,8krát. Nicméně k žádné klinicky relevantní změně v expozici aktivního metabolitu macitentanu nedošlo. Je třeba vzít v úvahu nejistoty takového modelování. Pokud se macitentan podává souběžně se středně silnými duálními inhibitory CYP3A4 a CYP2C9C (např. flukonazol a amiodaron), je nutná opatrnost (viz bod 4.4).

Opatrnosti je také třeba, pokud se macitentan podává souběžně se středně silným inhibitorem CYP3A4 (např. ciprofloxacín, cyklosporin, diltiazem, erythromycin, verapamil) a se středně silným inhibitorem CYP2C9 (např. mikonazol, piperin) (viz bod 4.4).

Warfarin

Macitentan podávaný v opakovaných dávkách 10 mg jednou denně neměl po jednorázové dávce 25 mg warfarinu žádný vliv na expozici S-warfarinu (substrát CYP2C9) ani R-warfarinu (substrát CYP3A4). Farmakodynamické účinky warfarinu na mezinárodní normalizovaný poměr (International Normalised Ratio - INR) nebyly macitentanem ovlivněny. Farmakokinetika macitentanu a jeho aktivního metabolitu nebyla warfarinem ovlivněna.

Sildenafil

V rovnovážném stavu byla expozice sildenafilu v dávce 20 mg třikrát denně během souběžného podávání macitentanu v dávce 10 mg jednou denně zvýšena o 15 %. Sildenafil, který je substrátem CYP3A4, neměl na farmakokinetiku macitentanu vliv, zatímco expozice aktivnímu metabolitu macitentanu byla snížena o 15 %. Tyto změny se nepovažují za klinicky relevantní. V placebem kontrolované studii u pacientů s PAH byla prokázána účinnost a bezpečnost macitentanu v kombinaci se sildenafilem.

Cyklosporin A

Souběžná léčba cyklosporinem A, což je kombinovaný inhibitor CYP3A4 a OATP, v dávce 100 mg dvakrát denně nenarušovala klinicky relevantní měrou expozici macitentanu a jeho aktivnímu metabolitu v rovnovážném stavu.

Hormonální kontraceptiva

Macitentan podávaný jednou denně v dávce 10 mg neovlivnil farmakokinetiku perorálního kontraceptiva (norethisteron 1 mg a ethinylestradiol 35 µg).

Substráty proteinu rezistence rakoviny prsu (BCRP)

Macitentan 10 mg jednou denně neměl vliv na farmakokinetiku substrátů BCRP (riociguát 1 mg; rosuvastatin 10 mg).

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Použití u žen v plodném věku/antikoncepce u mužů a žen

Léčbu přípravkem Opsumit lze u žen v plodném věku zahájit pouze pokud bylo vyloučeno těhotenství, bylo podáno vhodné poučení o antikoncepci a pokud se používá spolehlivá antikoncepce (viz body 4.3 a 4.4). Ženy nesmějí otěhotnět ještě 1 měsíc poté, co přípravek Opsumit vysadily. Během léčby přípravkem Opsumit se doporučuje provádět každý měsíc těhotenské testy, aby bylo možné těhotenství zjistit včas.

Těhotenství

O používání macitentanu u těhotných žen nejsou žádné údaje. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka zůstává stále neznámé. Přípravek Opsumit je v těhotenství a u žen v plodném věku, které nepoužívají spolehlivou antikoncepci, kontraindikován (viz bod 4.3).

Kojení

Není známo, zda se macitentan vylučuje do lidského mateřského mléka. U potkanů se macitentan a jeho metabolity do mléka v době kojení vylučují (viz bod 5.3). Riziko pro kojence nelze vyloučit. Přípravek Opsumit je v době kojení kontraindikován (viz bod 4.3).

Mužská fertilita

Po podávání macitentanu byl u zvířecích samců pozorován vznik testikulární tubulární atrofie (viz bod 5.3). U pacientů užívajících antagonisty endotelinového receptoru (ERA) bylo pozorováno snížení počtu spermií. Macitentan, tak jako ostatní ERA, může mít u mužů negativní účinek na spermatogenezi.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Macitentan má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nebyly provedeny žádné studie vlivu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně se mohou objevit nežádoucí účinky (např. bolest hlavy, hypotenze), které mohou mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky ve studii SERAPHIN byla nasofaryngitida (14 %), bolest hlavy (13,6 %) a anemie (13,2 %, viz bod 4.4).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Bezpečnost macitentanu byla hodnocena v dlouhodobé placebem kontrolované studii u 742 dospělých a dospívajících pacientů se symptomatickou PAH (studie SERAPHIN). Střední hodnota doby trvání léčby byla 103,9 týdne ve skupině léčené 10 mg macitentanu a 85,3 týdne ve skupině léčené placebem. Nežádoucí účinky spojené s macitentanem získané z této klinické studie jsou shrnuty v tabulce níže. Zahrnuty jsou také nežádoucí účinky po uvedení přípravku na trh.

Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Velmi časté	Nasofaryngitida
	Velmi časté	Bronchitida
	Časté	Faryngitida
	Časté	Chřipka
	Časté	Infekce močových cest
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Anemie, snížení hladiny hemoglobinu ⁵
	Časté	Leukopenie ⁶
	Časté	Trombocytopenie ⁷
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivní reakce (např. angioedém, svědění, vyrážka) ¹
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
Cévní poruchy	Časté	Hypotenze ² , zčervenání
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Nazální kongesce ¹
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Zvýšení hladiny aminotransferázy ⁴
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Zvýšené krvácení z dělohy ⁸
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Edém, retence tekutin ³

¹ Údaje získané ze souhrnné analýzy placebem kontrolovaných studií

⁸ Zahrnuje preferované pojmy (PT) těžké menstruační krvácení, abnormální krvácení z dělohy, intermenstruační krvácení, krvácení z dělohy/vaginy, polymenorheu a nepravidelnou menstruaci. Frekvence je založena na expozici žen.

Popis vybraných nežádoucích účinků

² Hypotenze je spojována s podáváním antagonistů endotelinového receptoru včetně macitentanu. Ve studii SERAPHIN, což je dlouhodobá, dvojitě zaslepená studie u pacientů s PAH, byla hypotenze hlášena u 7,0 % pacientů léčených macitentanem v dávce 10 mg a u 4,4 % pacientů léčených placebem. To odpovídalo 3,5 příhody/100 paciento-roků u macitentanu v dávce 10 mg v porovnání s 2,7 příhody/100 paciento-roků u placeba.

³ S podáváním antagonistů endotelinového receptoru včetně macitentanu je spojován edém/retence tekutin. Ve studii SERAPHIN, což je dlouhodobá, dvojitě zaslepená studie u pacientů s PAH, byla incidence edematických nežádoucích příhod u skupiny léčené macitentanem v dávce 10 mg 21,9 % a u skupiny léčené placebem 20,5 %. Ve dvojitě zaslepené studii u dospělých pacientů s idiopatickou plicní fibrózou byla incidence nežádoucích příhod periferního edému ve skupině léčené macitentanem 11,8 % a ve skupině léčené placebem 6,8 %. Ve dvou dvojitě zaslepených klinických studiích u dospělých pacientů s vředy na prstech spojenými se systémovou sklerózou se incidence nežádoucích příhod periferního edému pohybovala od 13,4 % do 16,1 % ve skupinách léčených macitentanem v dávce 10 mg a od 6,2 % do 4,5 % ve skupinách léčených placebem.

Laboratorní abnormality

⁴ Jaterní aminotransferázy

Incidence zvýšení hodnot aminotransferázy (ALT/AST) $> 3 \times \text{ULN}$ byla ve studii SERAPHIN, což je dvojitě zaslepená studie u pacientů s PAH, 3,4 % u macitentanu v dávce 10 mg a 4,5 % u placeba. Zvýšení $> 5 \times \text{ULN}$ se vyskytla u 2,5 % pacientů léčených macitentanem v dávce 10 mg v porovnání se 2 % pacientů léčených placebem.

⁵ Hemoglobin

Ve studii SERAPHIN, což je dvojitě zaslepená studie u pacientů s PAH, byl v porovnání s placebem macitentan v dávce 10 mg spojen se střední hodnotou poklesu hemoglobinu o 1 g/dl. Pokles z výchozí koncentrace hemoglobinu pod 10 g/dl byl hlášen u 8,7 % pacientů léčených macitentanem v dávce 10 mg a u 3,4 % pacientů léčených placebem.

⁶ Bílé krvinky

Ve studii SERAPHIN, což je dvojitě zaslepená studie u pacientů s PAH, byl macitentan v dávce 10 mg spojen s poklesem střední hodnoty počtu leukocytů z výchozích hodnot dosahujícím $0,7 \times 10^9/l$ v porovnání s žádným poklesem u pacientů léčených placebem.

⁷ Trombocyty

Ve studii SERAPHIN, což je dvojitě zaslepená studie u pacientů s PAH, byl macitentan v dávce 10 mg spojen s poklesem střední hodnoty počtu trombocytů z výchozích hodnot dosahujících $17 \times 10^9/l$ v porovnání se střední hodnotou poklesu $11 \times 10^9/l$ u pacientů léčených placebem.

Dlouhodobá bezpečnost

Ze 742 pacientů, kteří se účastnili dvojitě zaslepené pivotní studie SERAPHIN, vstoupilo 550 do dlouhodobé otevřené (OL, open label) prodloužené studie. (Kohorta OL zahrnovala 182 pacientů, kteří

pokračovali v léčbě macitentanem v dávce 10 mg, a 368 pacientů, kteří dostávali placebo nebo macitentan v dávce 3 mg a přešli na macitentan v dávce 10 mg.)

Dlouhodobé sledování těchto 550 pacientů při mediánu expozice 3,3 roku a maximální expozici 10,9 roku ukázalo bezpečnostní profil, který byl konzistentní s profilem popsáním výše během dvojité zaslepené fáze studie SERAPHIN.

Pediatrická populace (ve věku ≥ 2 roky až méně než 18 let)

Bezpečnost macitentanu byla hodnocena ve studii TOMORROW, což byla studie fáze 3 u pediatrických pacientů s PAH. Bylo randomizováno a přípravkem Opsumit léčeno celkem 72 pacientů ve věku ≥ 2 roky až méně než 18 let. Průměrná hodnota věku při zařazení byla 10,5 roku (rozmezí 2,1 až 17,9 roku). Medián trvání léčby ve větví léčené přípravkem Opsumit v randomizované studii byl 168,4 týdne (rozmezí 12,9 až 312,4 týdne).

Celkově byl bezpečnostní profil u této pediatrické populace konzistentní s bezpečnostním profilem pozorovaným u dospělé populace. Vedle nežádoucích účinků uvedených v tabulce výše byly hlášeny následující pediatrické nežádoucí účinky: infekce horních cest dýchacích (31,9 %), rhinitida (8,3 %) a gastroenteritida (11,1 %).

Pediatrická populace (ve věku ≥ 1 měsíc až méně než 2 roky)

Bez randomizace bylo do skupiny léčené přípravkem Opsumit zařazeno dalších 11 pacientů ve věku ≥ 1 měsíc až méně než 2 roky, 9 pacientů z otevřeného ramene studie TOMORROW a 2 japonské pacienty ze studie PAH3001. Při zařazení bylo věkové rozmezí pacientů ze studie TOMORROW 1,2 až 1,9 roku a medián trvání léčby byl 37,1 týdne (rozmezí 7,0 až 72,9 týdne). Při zařazení byl věk dvou pacientů ze studie PAH3001 21 měsíců a 22 měsíců.

Celkově byl bezpečnostní profil u této pediatrické populace konzistentní s bezpečnostním profilem pozorovaným u dospělé populace a pediatrické populace ve věku ≥ 2 roky až méně než 18 let, nicméně k tomu, aby bylo možno o bezpečnosti u pediatrické populace mladší 2 let učinit robustní závěry, jsou k dispozici velmi omezené klinické údaje o bezpečnosti.

Bezpečnost macitentanu u dětí mladších 2 let nebyla stanovena (viz bod 4.2).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Macitentan se podával zdravým dospělým jedincům v jednorázové dávce až 600 mg. Byly pozorovány nežádoucí účinky bolest hlavy, nauzea a zvracení. Při předávkování se musí dle potřeby přijmout standardní podpůrná opatření. Kvůli vysokému stupni vazby macitentanu na proteiny není pravděpodobné, že by dialýza byla účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihypertenziva, antihypertenziva k léčbě plicní arteriální hypertenze, ATC kód: C02KX04

Mechanismus účinku

Endotelin (ET)-1 a jeho receptory (ET_A a ET_B) zprostředkovávají řadu účinků, jako je vasokonstrikce, fibróza, proliferace, hypertrofie a zánět. Při chorobných stavech, jako je PAH, je lokální endotelinový systém upregulován a účastní se cévní hypertrofie a poškození orgánů.

Macitentan je perorálně účinný silný antagonist endotelinových receptorů, který působí na receptory ET_A i ET_B a je *in vitro* přibližně 100 krát selektivnější k receptoru ET_A než ET_B. Macitentan vykazuje vysokou afinitu a dlouhodobé obsazení endotelinových receptorů v lidských buňkách hladké svaloviny plicních arterií. To brání endotelinem zprostředkované aktivaci systému druhého posla, který vede k vasokonstrikci a proliferaci buněk hladké svaloviny.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost u pacientů s plicní arteriální hypertenzí

U 742 pacientů se symptomatickou PAH byla provedena multicentrická, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie výsledků fáze 3 s paralelní skupinou a s délkou určenou počtem událostí potřebných pro statistické vyhodnocení (event-driven) (AC-055-302/SERAPHIN). Pacienti byli randomizováni do tří léčebných skupin (placebo [n = 250], 3 mg [n = 250] nebo 10 mg [n = 242] macitentanu jednou denně) s cílem vyhodnotit dlouhodobé účinky na morbiditu nebo mortalitu.

Na začátku studie byla většina zařazených pacientů (64 %) léčena stabilními dávkami specifické léčby PAH, buď perorálními inhibitory fosfodiesterázy (61 %) a/nebo inhalačními/perorálními prostanoidy (6 %).

Primárním cílovým parametrem byla doba do prvního výskytu morbiditní nebo mortalitní příhody, a to do konce dvojitě zaslepené léčby, definovaného jako úmrtí nebo síňová septostomie nebo transplantace plic nebo nasazení intravenózních (i.v.) nebo subkutánních (s.c.) prostanoidů nebo jiné zhoršení PAH. Jiné zhoršení PAH bylo definováno jako přítomnost všech tří následujících složek: trvalé zkrácení vzdálenosti ušlé za 6 minut (6 minute walk distance - 6MWD) o nejméně 15 % z výchozích hodnot; zhoršení symptomů PAH (zhoršení funkční třídy dle WHO nebo pravostranného srdečního selhání) a potřeba nové léčby PAH. Všechny příhody byly potvrzeny nezávislou posudkovou komisí, která neměla informace o tom, do které léčebné skupiny pacient patří.

Všichni pacienti byli sledováni do ukončení studie ohledně vitálního statusu. Ukončení studie bylo vyhlášeno při dosažení předem definovaného počtu příhod primárního cílového parametru. V období mezi ukončením léčby a ukončením studie mohl pacient dostávat otevřeně macitentan v dávce 10 mg nebo alternativní léčbu PAH. Celkový medián trvání dvojitě zaslepené léčby byl 115 týdnů (maximálně 188 týdnů léčby macitentanem).

Průměrná hodnota věku všech pacientů byla 46 let (rozmezí 12 až 85 let věku), zahrnovala 20 pacientů mladších 18 let, 706 pacientů ve věku 18 až 74 let a 16 pacientů ve věku 75 let starších, přičemž většina subjektů byli běloši (55 %) a ženy (77 %). Přibližně 52 % pacientů bylo funkční třídy WHO II, 46 % funkční třídy WHO III a 2 % funkční třídy WHO IV.

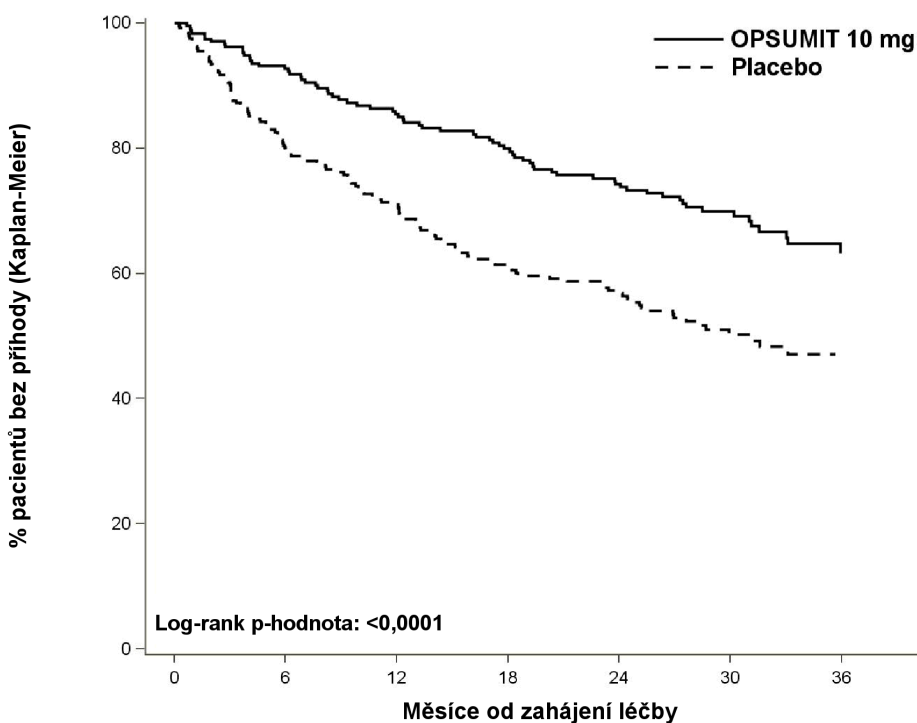
Nejčastější etiologií u hodnocené populace byla idiopatická nebo dědičná PAH (57 %), následovaná PAH v důsledku poruch pojivové tkáně (31 %), PAH související s upravenou prostou vrozenou srdeční chorobou (8 %) a PAH související s jinými etiologiemi (léčivé přípravky a toxiny [3 %] a HIV [1 %]).

Cílové parametry

Léčba macitentanem v dávce 10 mg vedla do okamžiku ukončení léčby v porovnání s placebem ke 45 % snížení rizika (poměr rizik [HR] 0,55; 97,5% interval spolehlivosti: 0,39 až 0,76; logrank $p < 0,0001$) výskytu složeného cílového parametru morbidita-mortalita [Obr. 1 a Tabulka 1]. Léčebný účinek byl zjištěn brzy a byl setrvalý.

Účinnost macitentanu v dávce 10 mg na primární cílový parametr byla ve všech podskupinách dle věku, pohlaví, etnického původu, zeměpisné oblasti, etiologie, monoterapie nebo kombinace s jinou léčbou PAH a dle funkční třídy WHO (I/II a III/IV) shodná.

Obr. 1 Odhady první příhody morbidita/mortality ve studii SERAPHIN dle Kaplan-Meiera



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

Tabulka 1 Výsledný souhrn příhod

Cílové parametry & statistika	Pacienti s příhodami		Porovnání léčby: macitentan 10 mg vs placebo			
	Placebo (n = 250)	Macitentan 10 mg (n = 242)	Absolutní snížení rizika	Relativní snížení rizika (97,5% CI)	HR ^a (97,5% interval spolehlivosti)	Hodnota p logrank testu
Údlost morbidita-mortalita ^b	53 %	37 %	16 %	45 % (24 %; 61 %)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Úmrtí ^c n (%)	19 (7,6 %)	14 (5,8 %)	2 %	36 % (-42 %; 71 %)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Zhoršení PAH n (%)	93 (37,2 %)	59 (24,4 %)	13 %	49 % (27 % 65 %)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
i.v./s.c. Iniciae Prostanoidu n (%)	6 (2,4 %)	1 (0,4 %)	2 %			

^a = na základě Coxova proporčního modelu rizik

^b = % pacientů s příhodou do 36 měsíců = 100 × (1 - KM odhad)

^c = všechny příčiny úmrtí až do ukončení studie bez ohledu na předchozí zhoršování

Počet úmrtí ze všech příčin do ukončení studie ve skupině léčené macitentanem v dávce 10 mg byl 35 versus 44 ve skupině léčené placebem (HR 0,77; 97,5% interval spolehlivosti: 0,46 až 1,28).

Riziko úmrtí na PAH nebo hospitalizace související s PAH do ukončení léčby bylo v porovnání s placebem (84 příhod) ve skupině pacientů léčených macitentanem v dávce 10 mg sníženo o 50 % (50 příhod) (HR 0,50; 97,5% interval spolehlivosti: 0,34 až 0,75; hodnota p logrank testu < 0,0001). Po 36 měsících bylo hospitalizováno pro PAH nebo zemřelo na příčiny související s PAH 44,6 % pacientů s placebem a 29,4 % pacientů léčených macitentanem v dávce 10 mg (absolutní snížení rizika - Absolute Risk Reduction = 15,2 %).

Symptomatické cílové parametry

Jako sekundární cílový parametr byla použita námahová kapacita. Léčba macitentanem v dávce 10 mg vedla v 6. měsíci ke střední hodnotě prodloužení 6MWD korigovanému dle placeba o 22 metrů (97,5% interval spolehlivosti: 3 až 41; p = 0,0078). Vyhodnocení 6MWD dle funkční třídy vedlo ke střední hodnotě prodloužení výchozích hodnot korigovanému dle placeba v 6. měsíci u pacientů funkční třídy III/IV o 37 metrů (97,5% interval spolehlivosti: 5 až 69) a u funkční třídy I/II o 12 metrů (97,5% interval spolehlivosti: -8 až 33). Prodloužení 6MWD dosažené pomocí macitentanu se během trvání studie udrželo.

Léčba macitentanem v dávce 10 mg vedla v porovnání s placebem v 6. měsíci k o 74 % vyšší šanci na zlepšení funkční třídy WHO (poměr rizik 1,74; 97,5% interval spolehlivosti: 1,10 až 2,74; p = 0,0063).

Macitentan v dávce 10 mg zlepšoval kvalitu života hodnocenou dotazníkem SF-36.

Hemodynamické cílové parametry

Hemodynamické parametry byly hodnoceny po 6 měsících léčby na podsouboru pacientů (placebo [n = 67], macitentan v dávce 10 mg [n = 57]). Pacienti léčení macitentanem v dávce 10 mg dosahovali v porovnání s placebem mediánu snížení plicní cévní resistance 36,5 % (97,5% interval spolehlivosti: 21,7 až 49,2 %) a zvýšení srdečního indexu 0,58 l/min/m² (97,5% interval spolehlivosti: 0,28 až 0,93 l/min/m²).

Dlouhodobé údaje u PAH

Během dlouhodobého sledování 242 pacientů, kteří byli ve dvojitě zaslepené (DB, double-blind) fázi studie SERAPHIN léčení macitentanem v dávce 10 mg, z nich 182 pokračovalo v léčbě macitentanem v otevřené (OL) pokračovací studii (SERAPHIN OL) (kohorta DB/OL), byly Kaplan-Meierovy odhady přežití po 1, 2, 5, 7 a 9 letech 95 %, 89 %, 73 %, 63 % a 53 %, v uvedeném pořadí. Medián doby sledování byl 5,9 roku.

Pediatriká populace

Účinnost v pediatriké populaci je založena zejména na uplatněné extrapolaci založené na spárování expozice s rozmezím dávky účinné u dospělých za předpokladu podobnosti onemocnění u dětí a dospělých a na podpůrných údajích o účinnosti a bezpečnosti ze studie fáze 3 s názvem TOMORROW popsaných dále.

K vyhodnocení farmakokinetiky, účinnosti a bezpečnosti macitentanu u pediatrikých pacientů se symptomatickou PAH byla provedena multicentrická, otevřená, randomizovaná studie fáze 3 s otevřeným prodloužením o jednom rameni (TOMORROW).

Primárním cílovým parametrem byla charakterizace farmakokinetiky (viz bod 5.2).

Klíčovým sekundárním kombinovaným cílovým parametrem byla doba do první progrese onemocnění potvrzené Výborem pro klinické příhody (Clinical Events Committee - CEC) mezi randomizací a návštěvou na konci jádrového období (end of the core period - EOCP), definované jako úmrtí (všechny příčiny) nebo síňová septostomie nebo Pottsova anastomóza nebo zápis do seznamu čekatelů na transplantaci plic nebo hospitalizace v důsledku zhoršení PAH nebo klinické zhoršení PAH. Klinické zhoršení PAH bylo definováno jako: potřeba nebo zahájení nové specifické léčby PAH nebo i.v. diuretik nebo kontinuálního podávání kyslíku a nejméně 1 z následujících: zhoršení funkční třídy WHO nebo nový výskyt nebo zhoršení synkopy nebo nový výskyt nebo zhoršení nejméně 2 příznaků PAH nebo nový výskyt nebo zhoršení známek pravostranného srdečního selhání nereagujícího na perorální diuretika.

Další sekundární cílový parametr zahrnoval dobu do první hospitalizace kvůli PAH potvrzené CEC, dobu do úmrtí v důsledku PAH potvrzeného CEC, obojí mezi randomizací a EOCP, dobu do úmrtí z jakékoli příčiny mezi randomizací a EOCP, změnu funkční třídy WHO a údajů o N-terminálním prohormonu mozkového natriuretického peptidu (NT-proBNP).

Pediatriká populace (ve věku ≥ 2 roky až méně než 18 let)

Celkem bylo v poměru 1:1 randomizováno 148 pacientů ve věku ≥ 2 roky až < 18 let do skupiny léčené buď macitentanem, nebo standardní péčí. Standardní péče zahrnovala léčbu nespecifickou pro PAH a/nebo až 2 léky specifické pro PAH (včetně jiného ERA) a nezahrnující macitentan a i.v./s.c. prostanoidy. Střední hodnota věku byla 9,8 roku (rozmezí 2,1 roku až 17,9 roku), kdy 35 (23,6 %) pacientů bylo ve věku ≥ 2 až < 6 let, 61 (41,2 %) ve věku ≥ 6 až < 12 let a 52 (35,1 %) ve věku ≥ 12 až

< 18 let. Většina pacientů byli běloši (51,4 %) a dívky (59,5 %). Pacienti měli buď funkční třídu WHO I (25,0 %), funkční třídu II (56,1 %) nebo funkční třídu III (18,9 %).

V hodnocené populaci byla nejčastější etiologií idiopatická PAH (48,0 %), následovaná PAH spojenou s vrozeným onemocněním srdce po operaci (28,4 %), PAH se souběžným vrozeným onemocněním srdce (17,6 %), dědičnou PAH (4,1 %) a PAH spojenou s onemocněním pojivové tkáně (2,0 %). Souběžné vrozené onemocnění srdce zahrnovalo pouze typicky malé souběžné vady, jako jsou pre-trikuspidální a post-trikuspidální zkraty, defekt síňového septa, defekt komorového septa, ductus arteriosus patens, žádná se nepovažovala za příčinu stupně PAH.

Průměrná hodnota trvání léčby v randomizované studii byla 183,4 týdne v rameni léčeném macitentanem a 130,6 týdne v rameni léčeném standardní péčí.

V rameni léčeném macitentanem bylo pozorováno méně příhod klíčového sekundárního cílového parametru progresu onemocnění potvrzené CEC (21 příhod/73 pacientů, 29 %) v porovnání s ramenem léčeným standardní péčí (24 příhod/75 pacientů, 32 %), snížení absolutního rizika o 3 %. Poměr rizik byl 0,828 (95% interval spolehlivosti 0,460; 1,492; dvoustranná stratifikovaná hodnota $p = 0,567$). Číselný trend k přínosu byl poháněn hlavně klinickým zhoršením PAH.

Další analýzy sekundární účinnosti

V obou skupinách byly pozorovány stejné počty příhod první potvrzené hospitalizace kvůli PAH (macitentan 11 vs. standardní péče 11; upravený poměr rizik $HR=0,912$, 95% interval spolehlivosti = [0,393; 2,118]). Pokud jde o dobu do úmrtí v důsledku PAH potvrzeného CEC a úmrtí z jakékoli příčiny, v rameni léčeném macitentanem bylo pozorováno celkem 7 úmrtí (6 z nich bylo dle CEC v důsledku PAH) v porovnání se 6 úmrtími (4 z nich byla dle CEC v důsledku PAH) v rameni léčeném standardní péčí.

V rameni léčeném macitentanem byl v porovnání s ramenem léčeným standardní péčí ve 12. týdnu (88,7 % v rameni léčeném macitentanem versus 81,7 % v rameni léčeném standardní péčí) a ve 24. týdnu (90,0 % v rameni léčeném macitentanem versus 82,5 % v rameni léčeném standardní péčí) hlášen numericky vyšší podíl pacientů s funkční třídou WHO I nebo II.

Léčba macitentanem měla sklon ke snížení procenta výchozí hodnoty NT-proBNP (pmol/l) ve 12. týdnu v porovnání s ramenem léčeným standardní péčí (poměr geometrických středních hodnot: 0,72; 95% interval spolehlivosti: 0,49 až 1,05), nicméně tyto výsledky nebyly statisticky významné (dvoustranná hodnota $p 0,086$). Tento nevýznamný trend byl méně výrazný ve 24. týdnu (poměr geometrických středních hodnot: 0,97; 95% interval spolehlivosti: 0,66 až 1,43; dvoustranná hodnota $p 0,884$).

Výsledky účinnosti u pacientů ve věku ≥ 2 roky až méně než 18 let byly podobné jako u dospělých pacientů.

Pediatriká populace (ve věku ≥ 1 měsíc až méně než 2 roky)

Bez randomizace bylo do skupiny léčené macitentanem zařazeno dalších 11 pacientů ve věku ≥ 1 měsíc až méně než 2 roky, 9 pacientů z otevřeného ramene studie TOMORROW a 2 japonští pacienti ze studie PAH3001. PAH3001 byla multicentrická, otevřená jednoramenná studie fáze 3 u japonských pediatrických účastníků (ve věku mezi ≥ 3 měsíci a < 15 lety) s PAH, která byla provedena k vyhodnocení farmakokinetiky a účinnosti macitentanu.

Při zahájení bylo 6 pacientů ze studie TOMORROW léčeno PDE5i. Při zařazení se věk pacientů pohyboval od 1,2 do 1,9 roku. Pacienti byli buď ve funkční třídě II WHO (4), nebo ve funkční třídě I (5). Nejčastější etiologií byla PAH související s vrozeným onemocněním srdce (5 pacientů), následovaná idiopatickou PAH (4 pacienti). Počáteční podávaná denní dávka byla 2,5 mg macitentanu dokud pacienti nedosáhli věku 2 let. Po mediánu sledování 37,3 týdne nedošlo u žádného pacienta k žádné příhodě progresu onemocnění potvrzené CEC, hospitalizaci v důsledku PAH potvrzené CEC, úmrtí v důsledku PAH potvrzenému CEC, ani k příhodě úmrtí z jakékoli příčiny. NT-proBNP byl ve 12. týdnu snížen o 42,9 % (n=6), ve 24. týdnu o 53,2 % (n=5) a o 26,1 % (n=6) ve 36. týdnu.

Při zahájení byl 1 japonský pacient ze studie PAH3001 léčen PDE5i. Oba japonští pacienti byli chlapci a jejich věk při zařazení byl 21, respektive 22 měsíců. Oba pacienti byli ve funkční třídě I a II Panama a hlavní etiologií byla pooperační PAH. Ve 24. týdnu bylo pozorováno snížení hladin NT-proBNP z výchozích hodnot o 3,894 pmol/l a o 16,402 pmol/l.

Shoda expozice s dospělými pacienty nebyla u této věkové skupiny stanovena (viz body 4.2 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika macitentanu a jeho aktivního metabolitu byla zdokumentována zejména u zdravých dospělých osob. Expozice macitentanu u pacientů s PAH byla přibližně 1,2krát vyšší, než u zdravých osob. Expozice pacientů aktivnímu metabolitu, který je přibližně 5krát slabší než macitentan, byla přibližně 1,3krát vyšší, než u zdravých osob. Farmakokinetika macitentanu u pacientů s PAH nebyla závažností choroby ovlivněna.

Po opakovaném podání je farmakokinetika macitentanu závislá na dávce do 30 mg včetně.

Absorpce

Maximálních plasmatických koncentrací macitentanu se u potahovaných tablet a dispergovatelných tablet dosáhne za asi 8 až 9 hodin po podání. Poté plasmatické koncentrace macitentanu a jeho aktivního metabolitu pomalu klesají, se zdánlivým eliminačním poločasem přibližně 16 hodin, respektive 48 hodin.

U zdravých osob je expozice macitentanu a jeho aktivnímu metabolitu za přítomnosti jídla nezměněna, a proto lze macitentan užívat s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

Macitentan a jeho aktivní metabolit se silně váží na plasmatické proteiny (> 99 %), převážně na albumin a menší měrou na alfa-1-kyselý glykoprotein. Macitentan a jeho aktivní metabolit ACT-132577 se dobře distribuují do tkání, jak ukazuje zdánlivý distribuční objem (V_{ss}/F) přibližně 50 litrů u macitentanu a přibližně 40 litrů u ACT-132577.

Biotransformace

Macitentan se metabolizuje čtyřmi hlavními cestami. Oxidativní depropylace sulfamidů dává vznik farmakologicky aktivnímu metabolitu. Tato reakce je závislá na systému cytochromu P450, zejména CYP3A4 (přibližně 99 %) s menšími příspěvky CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19. Aktivní metabolit cirkuluje v lidské plasmě a může přispívat k farmakologickému účinku. Další metabolické cesty dávají vzniknout produktům bez farmakologické aktivity. U těchto cest hraje hlavní roli CYP2C9 s menším přispěním CYP2C8, CYP2C19 a CYP3A4.

Eliminace

Macitentan se vylučuje pouze po rozsáhlé metabolizaci. Hlavní cestou exkrece je moč, kterou se vyloučí asi 50 % dávky.

Porovnání formulací potahovaná tableta a dispergovatelná tableta

Ve studii u 28 zdravých subjektů byla stanovena bioekvivalence macitentanu 10 mg mezi potahovanou tabletou a 4 x 2,5mg dispergovatelnými tabletami.

Zvláštní populace

Na farmakokinetiku macitentanu a jeho aktivního metabolitu nemá klinicky relevantní vliv věk, pohlaví ani etnický původ.

Porucha funkce ledvin

Expozice macitentanu a jeho aktivnímu metabolitu byla u dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin zvýšena 1,3krát, respektive 1,6krát. Toto zvýšení se nepovažuje za klinicky relevantní (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce jater

Expozice macitentanu byla u dospělých subjektů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater snížena o 21 %, 34 %, respektive o 6 % a u aktivního metabolitu o 20 %, 25 %, respektive o 25 %. Tento pokles se nepovažuje za klinicky relevantní (viz body 4.2 a 4.4).

Pediatrická populace (ve věku \geq 1 měsíc až méně než 18 let)

Farmakokinetika macitentanu a jeho aktivního metabolitu aprocitentanu byla charakterizována u 47 pediatrických pacientů ve věku \geq 2 roky a u 11 pacientů ve věku \geq 1 měsíc až méně než 2 roky. Dávkovací režimy macitentanu založené na tělesné hmotnosti vedly k pozorovaným/simulovaným expozicím u pediatrických pacientů ve věku 2 roky až méně než 18 let srovnatelným s expozicemi pozorovanými u dospělých pacientů s PAH a zdravých subjektů, kterým se podávalo 10 mg jednou denně.

Expozice macitentanu srovnatelných s expozicemi u dospělých pacientů s PAH léčených 10 mg jednou denně nebylo u věkové skupiny \geq 1 měsíc až méně než 2 roky dosaženo (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U psů macitentan snižoval krevní tlak při expozicích podobných terapeutické expozici u lidí. Zesílení intimy koronárních arterií bylo pozorováno při 17násobku expozice u lidí po 4 až 39 týdnech podávání. S ohledem na druhově specifickou citlivost a bezpečnostní rezervu se tato zjištění nepovažují za relevantní pro člověka.

U myší, potkanů a psů bylo po podávání macitentanu pozorováno zvýšení hmotnosti jater a hepatocelulární hypertrofie. Tyto změny byly většinou reverzibilní a byly považovány za neškodné adaptace jater na zvýšenou metabolickou zátěž.

Ve studii karcinogenity u myší indukoval macitentan ve všech dávkách minimální až lehkou hyperplazii sliznic a zánětlivou infiltraci podslizniční tkáň nosní dutiny. Ve tříměsíční studii toxicity na myších ani ve studiích na potkanech a psech nebyly nálezy v nosní dutině zaznamenány.

Macitentan nebyl ve standardní sestavě *in vitro* a *in vivo* testů genotoxický. Macitentan nebyl *in vivo* po jednorázové dávce fototoxický při expozicích dosahujících 24násobku lidské expozice. Studie karcinogenity trvající 2 roky neodhalily u potkanů a myší při expozicích 18násobných, respektive 116násobných v porovnání s expozicemi u člověka karcinogenní potenciál.

Ve studiích chronické toxicity se samci potkanů a psů s bezpečnostní rezervou 11,6; respektive 5,8 byla pozorována testikulární tubulární dilatace. Tubulární dilatace byla plně reverzibilní. Po 2 letech byla u potkanů při 4násobku lidské expozice pozorována testikulární tubulární atrofie. V celoživotní studii karcinogenity provedené na potkanech a ve studiích při opakovaném podání provedených na psech při expozicích s mírou bezpečnosti 9,7 u potkanů a 23 u psů byla pozorována hypospermatogeneze. Míra bezpečnosti pro fertilitu u potkanů bylo pro samce 18 a pro samice 44. U myší nebyly po podávání do 2 let zaznamenány na testes žádné nálezy.

Macitentan byl teratogenní u králíků a potkanů ve všech testovaných dávkách. U obou druhů šlo o kardiovaskulární abnormality a abnormality fúze mandibulárního oblouku.

Podávání macitentanu samicím potkanů od pozdní březosti do laktace při expozicích matky dosahujících 5násobku lidské expozice vedlo ke sníženému přežívání mláďat a ke zhoršení reprodukční schopnosti potomstva, které bylo vystaveno působení macitentanu v pozdní fázi intrauterinního života a prostřednictvím mléka během sání.

Ošetřování juvenilních potkanů od 4. do 114. dne po vrhu vedlo ke sníženým přírůstkům tělesné hmotnosti vedoucím k sekundárním vlivům na vývoj (lehké zpoždění descensus testis, reverzibilní zkrácení délky dlouhých kostí, prodloužený estrogenní cyklus). Při expozicích dosahujících 7násobku expozice u lidí byly pozorovány mírně zvýšené pre- a postimplantační ztráty, snížení průměrného počtu mláďat a snížení hmotnosti testis a epididymis. Při expozicích dosahujících 3,8násobku expozice u lidí byla zaznamenána testikulární tubulární atrofie a minimální účinky na reprodukční proměnné a morfologii spermatu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy

Mikrokrytalická celulóza (E 460i)

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Povidon

Magnesium-stearát (E 470b)

Polysorbát 80 (E 433)

Potah tablety

Polyvinylalkohol (E 1203)

Oxid titaničitý (E 171)

Mastek (E 553b)

Sójový lecithin (E 322)

Xanthanová klovatina (E 415)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílé, neprůhledné PVC/PE/PVdC/Al blistry v papírových krabičkách obsahujících 15 nebo 30 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/13/893/001
EU/1/13/893/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. prosince 2013
Datum posledního prodloužení registrace: 23. srpna 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

09/2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.