

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Macitentan Olpha 10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 10 mg macitentanu.

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje približne 39 mg laktózy (ako monohydrát) a približne 0,056 mg sójového lecitínu (E322).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Biele až takmer biele okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety s nominálnym priemerom 5,6 mm s označením „10“ na jednej strane a hladké na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí

Macitentan Olpha, 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 (pozri časť 5.1).

Pediatrická populácia

Macitentan Olpha, ako monoterapia alebo v kombinácii, je indikovaný na dlhodobú liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) pediatrickým pacientom vo veku menej ako 18 rokov a s telesnou hmotnosťou ≥ 40 kg s triedou II až III podľa funkčnej klasifikácie WHO (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

Dospelí a pediatrickí pacienti vo veku do 18 rokov s hmotnosťou najmenej 40 kg

Odporúčaná dávka je 10 mg jedenkrát denne. Macitentan Olpha sa má užívať každý deň približne v rovnakom čase.

Ak pacient vynechá dávku lieku Macitentan Olpha, má ju užiť čo najskôr a ďalšiu dávku má potom užiť v pravidelnom plánovanom čase. Pacienta treba upozorniť, aby neužíval dve dávky naraz, ak jednu dávku vynechal.

10 mg filmom obalené tablety sa odporúčajú len pediatrickým pacientom s hmotnosťou najmenej 40 kg. Pre pediatrických pacientov s hmotnosťou nižšou ako 40 kg môžu byť k dispozícii dispergovateľné tablety s nižšou silou pod iným obchodným názvom.

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 s užívaním macitentanu u pacientov s PAH so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene nie sú klinické skúsenosti. Macitentan Olpha nesmú začať užívať pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene alebo s klinicky signifikantne zvýšenou hladinou pečeňových aminotransferáz (vyššia ako 3-násobok hornej hranice normy ($> 3 \times \text{HHN}$); 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. S užívaním macitentanu u pacientov s PAH so závažnou poruchou funkcie obličiek nie sú klinické skúsenosti. Užívanie lieku Macitentan Olpha sa u dialyzovaných pacientov neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Dávkovanie a účinnosť macitentanu u detí mladších ako 2 roky neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale nie je možné vydať žiadne odporúčanie na dávkovanie.

Spôsob podávania

Filmom obalené tablety nie sú deliteľné, prehltávajú sa celé a zapíjajú sa vodou. Môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

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 spoľahlivú metódu 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 (aspartátaminotransferáza (AST) a/alebo alanínaminotransferáza (ALT) $> 3 \times \text{HHN}$) (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 (*endothelin receptor antagonist*, ERA). S podávaním lieku Macitentan Olpha sa nemá začať u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene alebo so zvýšenými hladinami pečeňových aminotransferáz ($> 3 \times \text{HHN}$) (pozri časti 4.2 a 4.3) a neodporúča sa u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Pred začiatkom liečby liekom Macitentan Olpha sa majú vykonať testy pečeňových enzýmov.

U pacientov sa majú monitorovať prejavy poškodenia 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 $> 2 \times \text{HHN}$ alebo klinickými príznakmi poškodenia pečene (napr. žltacka), liečba liekom Macitentan Olpha sa má prerušiť.

Opätovné začatie liečby liekom Macitentan Olpha možno zvážiť, ak sa hladiny pečeňových enzýmov vrátia do normálneho rozsahu u pacientov, u ktorých sa nezaznamenali klinické príznaky poškodenia 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 nebol pokles koncentrácie hemoglobínu súvisiaci s macitentanom progresívny, stabilizoval sa po 4 – 12 týždňoch liečby a ostal stabilný počas dlhodobej liečby. Pri macitentan a iných ERA boli zaznamenané prípady anémie, ktoré si vyžadovali transfúziu krvných buniek. Začatie liečby liekom Macitentan Olpha sa neodporúča u pacientov so závažnou anémiou. Odporúča sa zmerať hladiny hemoglobínu pred začiatkom liečby a počas liečby opakovať vyšetrenia v klinicky indikovaných intervaloch.

Pľúcne venookluzívne ochorenie

Boli hlásené prípady pľúcneho edému u vazodilatancií (najmä prostacyklínov), ak sa používali u pacientov s pľúcnym venookluzívnym ochorením. Preto, ak sa pri liečbe pacientov s PAH macitentanom vyskytnú prejavy pľúcneho edému, má sa zvážiť možnosť pľúcneho venookluzívneho ochorenia.

Používanie u žien vo fertilnom veku

Liečbu liekom Macitentan Olpha 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 liekom Macitentan Olpha. Na skoré zistenie gravidity sa počas liečby liekom Macitentan Olpha odporúča vykonávať tehotenské testy v mesačných intervaloch.

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

Opatrnosť je potrebná, keď sa macitentan podáva súbežne so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, klaritromycín, telitromycín, nefazodón, ritonavir a sakvinavir) (pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie stredne silných duálnych alebo kombinovaných inhibítorov 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 vzniku hypotenzie a anémie. Preto sa má zvážiť monitorovanie tlaku krvi a hemoglobínu. S používaním macitentanu u pacientov s PAH so závažnou poruchou funkcie obličiek nie sú žiadne klinické skúsenosti. Pri tejto skupine pacientov sa odporúča opatrnosť. Nie sú žiadne skúsenosti s používaním macitentanu u dialyzovaných pacientov, preto sa Macitentan Olpha v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pomocné látky so známymi účinkami

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

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

Ďalšie pomocné látky

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 významných koncentráciách inhibítormi pečenejších 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 pečenejších alebo 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 pečenejšovo žľčovými solí, napr. exportná pumpa pečenejšových solí (*bile salt export pump*, BSEP) a sodíkovo závislý taurocholát kotransportný polypeptid (Na^+ -taurocholate cotransporting polypeptide, 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. Je potrebné zohľadniť zníženú účinnosť macitentanu v prípade súbežného užívania silného induktora CYP3A4 ako je rifampicín. Je potrebné sa vyhnúť kombinácii macitentanu so silnými induktormi CYP3A4 (pozri časť 4.4).

Ketokonazol

V prítomnosti ketokonazolu 400 mg jedenkrát denne, silného inhibítora CYP3A4, stúpila expozícia macitentanu na približne 2-násobok. Predpokladaný nárast bol približne 3-násobný v prítomnosti ketokonazolu 200 mg dvakrát denne pri použití fyziologického farmakokinetického modelovania (*physiologically based pharmacokinetic*, PBPK). Je potrebné zohľadniť nepresnosti takéhoto modelovania. Expozícia aktívnemu metabolitu macitentanu klesla o približne 26 %. Opatrnosť je potrebná, keď sa macitentan podáva súbežne so silnými inhibítormi CYP3A4 (pozri časť 4.4).

Flukonazol

V prítomnosti flukonazolu 400 mg denne, stredne silného duálneho inhibítora 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 zohľadniť nepresnosti 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, pričom bolo zaznamenané 15 % zníženie expozície aktívnemu metabolitu macitentanu. Tieto zmeny sa nepovažujú za klinicky významné. V placebom kontrolovanom klinickom skúšaní 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, ktorý je kombinovaným 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 (breast cancer resistance protein, BCRP)

Macitentan 10 mg jedenkrát denne nemal vplyv na farmakokinetiku substrátov BCRP (riociguát 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 liekom Macitentan Olpha 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 liekom Macitentan Olpha. Počas liečby liekom Macitentan Olpha sa odporúča vykonávať tehotenské testy v mesačných intervaloch, aby sa zabezpečilo skoré zistenie tehotenstva.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití macitentanu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí je stále neznáme. Macitentan Olpha 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 nemôže byť vylúčené. Macitentan Olpha 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 spermatogézu.

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 v štúdiu SERAPHIN boli nazofaryngitída (14 %), bolesť hlavy (13,6 %) a anémia (13,2 %, pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Bezpečnosť macitentanu bola hodnotená v dlhodobej placebom kontrolovanej štúdiu so 742 dospelými a dospievajúcimi pacientmi so symptomatickou PAH (štúdia SERAPHIN). Priemerná dĺžka liečby bola 103,9 týždňa v skupine macitentanu s dávkou 10 mg a 85,3 týždňa v skupine s placebom. Nežiaduce reakcie súvisiace s macitentanom získané z tejto klinickej štúdie sú uvedené v tabuľke nižšie. Uvedené sú aj nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh.

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ 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, 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 hladiny aminotransferáz ⁴
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	časté	zvýšené krvácanie z maternice ⁸
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	edém, zadržiavanie tekutín ³

¹ Údaje získané zo súhrnných placebom kontrolovaných štúdií.

⁸ Zahŕňa preferované termíny: silné menštruačné krvácanie, abnormálne krvácanie z maternice, intermenštruačné krvácanie, krvácanie z maternice/vagíny, polymenorea a nepravidelná menštruácia. Frekvencia na základe expozície u žien.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

² Hypotenzia súvisela s používaním ERA vrátane macitentanu. V dlhodobej dvojito zaslepenej štúdií SERAPHIN u pacientov s PAH bola hypotenzia hlásená u 7,0 % pacientov liečených 10 mg macitentanu a 4,4 % pacientov s placebom. Zodpovedá to 3,5 udalostiam/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 súviseli s používaním ERA vrátane macitentanu. V dlhodobej dvojito zaslepenej štúdií SERAPHIN u pacientov s PAH bol výskyt nežiaduceho účinku edému v skupine pacientov liečených macitentanom 10 mg 21,9 % a v skupine s placebom 20,5 %. V dvojito zaslepenej štúdií u dospelých pacientov s idiopatickou pľúcnou fibrózou bol výskyt nežiaduceho účinku periférneho edému v skupine pacientov liečených macitentanom 11,8 % a v skupine s placebom 6,8 %. V dvoch dvojito zaslepených klinických štúdiách u dospelých pacientov s vredmi na prstoch spôsobených systémovou sklerózou bol výskyt nežiaduceho účinku periférneho edému 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 štúdií SERAPHIN u pacientov s PAH bol výskyt 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 liečených macitentanom 10 mg oproti 2 % pacientov v skupine s placebom.

⁵ Hemoglobín

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

⁶ Leukocyty

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

⁷ Trombocyty

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

Dlhodobá bezpečnosť

Zo 742 pacientov, ktorí sa zúčastnili na pivotnej dvojito zaslepenej štúdii SERAPHIN, vstúpilo do dlhodobej otvorenej (*open label*, OL) predĺženej štúdie 550 pacientov. (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 (vo veku ≥ 2 rokov až menej ako 18 rokov)

Bezpečnosť macitentanu bola hodnotená v štúdii fázy 3 TOMORROW u pediatrických pacientov s PAH. Celkovo bolo randomizovaných 72 pacientov vo veku ≥ 2 rokov až menej ako 18 rokov, ktorí dostávali macitentan. Priemerný vek pri zaradení do štúdie bol 10,5 roka (rozsah 2,1 – 17,9 roka). Medián trvania liečby v randomizovanej štúdii bol 168,4 týždňa (rozsah 12,9 týždňa – 312,4 týždňa) v skupine s macitentanom.

Celkovo bol bezpečnostný profil v tejto pediatrickej populácii konzistentný s profilom pozorovaným v dospeljej populácii. Okrem nežiaducich reakcií uvedených v tabuľke vyššie boli hlásené nasledujúce pediatrické nežiaduce reakcie: infekcia horných dýchacích ciest (31,9 %), rinitída (8,3 %) a gastroenteritída (11,1 %).

Pediatrická populácia (vo veku ≥ 1 mesiac až menej ako 2 roky)

Ďalších 11 pacientov vo veku ≥ 1 mesiac až menej ako 2 roky bolo zaradených na liečbu macitentanom bez randomizácie, 9 pacientov z otvorenej skupiny štúdie TOMORROW a 2 japonskí pacienti zo štúdie PAH3001. Pri zaradení bol vekový rozsah pacientov zo štúdie TOMORROW od 1,2 roka do 1,9 roka a medián trvania liečby bol 37,1 týždňa (rozsah 7,0 – 72,9 týždňa). Vek 2 pacientov zo štúdie PAH3001 bol pri zaradení 21 mesiacov a 22 mesiacov.

Celkovo bol bezpečnostný profil v tejto pediatrickej populácii konzistentný s profilom pozorovaným v populácii dospelých a v pediatrickej populácii vo veku ≥ 2 roky až menej ako 18 rokov, avšak na stanovenie spoľahlivého záveru o bezpečnosti v pediatrickej populácii mladšej ako 2 roky je k dispozícii veľmi málo údajov o klinickej bezpečnosti.

Bezpečnosť macitentanu u detí mladších ako 2 roky nebola stanovená (pozri časť 4.2).

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 **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Zdravým dospelým osobám 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) sprostredkujú 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 poškodení orgánov.

Macitentan je perorálne aktívny silný antagonista endotelínových receptorov, aktívny na oboch typoch receptorov ET_A a ET_B a *in vitro* je približne 100-krát selektívnejší voči 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 liečby 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 intravenózne (i.v.) alebo subkutánnej (s.c.) liečby prostanoidmi alebo iné zhoršenie PAH. Iné zhoršenie PAH bolo definované ako prítomnosť všetkých troch nasledujúcich zložiek: trvalý pokles v 6 minútovom teste chôdze (*6-minute walk distance*, 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 účasťou belochov (55 %) a belošíek (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.

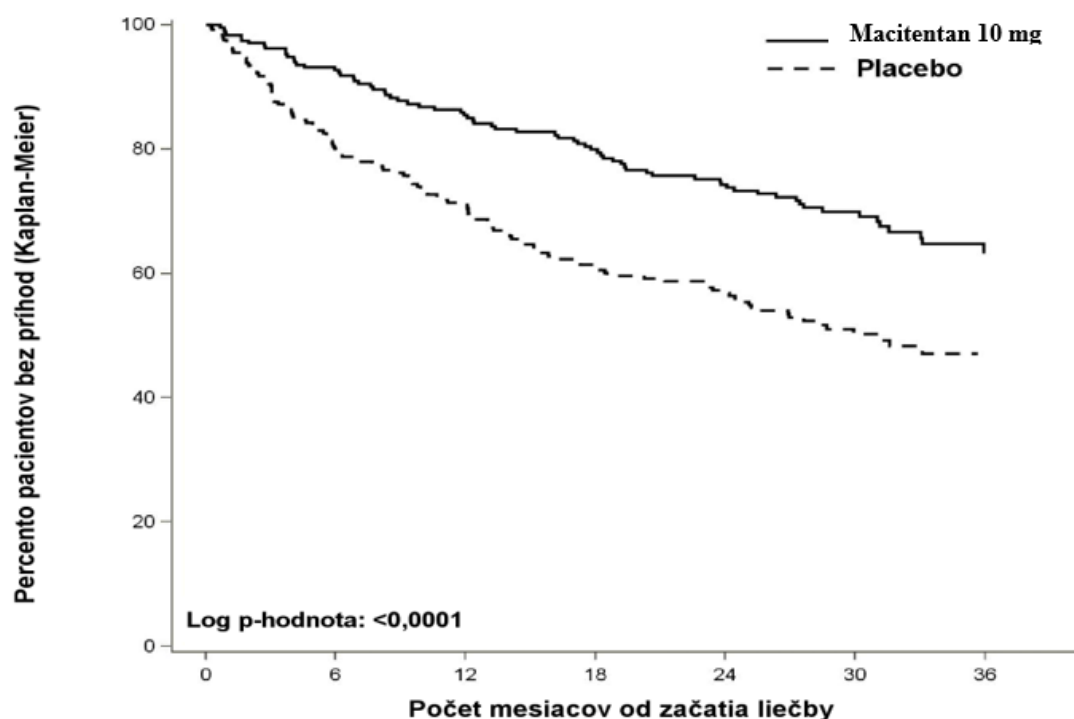
Najčastejšia etiológia u hodnotenej populácie bola idiopatická alebo dedičná PAH (57 %), nasledovala PAH v súvislosti s poruchami spojivového tkaniva (31 %), PAH v súvislosti s korigovanou jednoduchou vrodenou chorobou srdca (8 %) a PAH spojená s inou etiológiou (lieky a toxíny [3 %] a HIV [1 %]).

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 morbidita 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 regiónu, etiológie, či už v monoterapii alebo v kombinovanej terapii s inými liekmi na PAH podľa WHO funkčnej triedy (I/II a III/IV).

Obrázok 1 Kaplanov-Meierov odhad prvej príhody morbidita/mortality v štúdiu SERAPHIN



Počet pacientov vystavených riziku

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

Tabuľka 1 Výsledný súhrn 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
Úmrtie ^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
Iniciácia i.v./s.c. prostanoidu n (%)	6 (2,4 %)	1 (0,4 %)	2 %			

a = na základe Coxovho modelu proporcionálnych rizík

b = % pacientov s príhodou do 36 mesiacov = $100 \times (1 - \text{KM odhad})$

c = všetky príčiny úmrtia až do ukončenia štúdie bez ohľadu na predchádzajúce zhoršovanie

Počet úmrtí zo všetkých príčin do ukončenia štúdie 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 $p < 0,0001$) 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 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 v porovnaní s placebom (pomer rizík [*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 skupine s placebom medián zníženia pľúcnej vaskulárnej rezistencie 36,5 % (97,5 % IS: 21,7 až 49,2 %) a zvýšenie srdcového indexu 0,58 l/min/m² (97,5 % IS: 0,28 až 0,93 l/min/m²).

Dlhodobé údaje týkajúce sa PAH

V dlhodobom sledovaní 242 pacientov, ktorí boli liečení macitentanom 10 mg v dvojito zaslepenej (*double-blind*, DB) 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

Účinnosť v pediatrickej populácii sa zakladá najmä na extrapolácii založenej na expozičnom porovnaní s rozsahom účinných dávok pre dospelých vzhľadom na podobnosť ochorenia u detí a dospelých, ako aj na podporných údajoch o účinnosti a bezpečnosti zo štúdie fázy 3 TOMORROW opísaných nižšie.

Uskutočnila sa multicentrická otvorená randomizovaná štúdia fázy 3 s otvoreným predĺžením s jednou skupinou pacientov (TOMORROW) s cieľom posúdiť farmakokinetiku, účinnosť a bezpečnosť macitentanu u pediatrických pacientov so symptomatickou PAH.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola charakteristika farmakokinetiky (pozri časť 5.2).

Kľúčovým sekundárnym kombinovaným cieľovým ukazovateľom bol čas do prvej progresie ochorenia potvrdenej výborom pre klinické udalosti (*Clinical Events Committee*, CEC), ku ktorej došlo medzi randomizáciou a návštevou na konci základného obdobia (*end of the core period*, EOCP), definovanej ako úmrtie (všetky príčiny) alebo atriálna septostómia, alebo Pottsova anastomóza, alebo zápis do zoznamu pacientov čakajúcich na transplantáciu pľúc, alebo hospitalizácia z dôvodu zhoršenia PAH, alebo klinického zhoršenia PAH. Klinické zhoršenie PAH bolo definované ako: potreba alebo začatie novej liečby špecifickejšej pre PAH alebo intravenózných diuretík alebo nepretržitého používania kyslíka A aspoň 1 z nasledujúcich prípadov: zhoršenie triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO alebo nový výskyt alebo zhoršenie synkopy, alebo nový výskyt alebo zhoršenie aspoň 2 príznakov PAH alebo nový výskyt alebo zhoršenie prejavov pravostranného zlyhávania srdca nereagujúceho na perorálne diuretiká.

Ďalšie sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali čas do prvej hospitalizácie potvrdenej CEC pre PAH, čas do úmrtia potvrdeného CEC v dôsledku PAH v oboch prípadoch medzi randomizáciou a EOCP, čas do úmrtia zo všetkých príčin medzi randomizáciou a EOCP, zmenu triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO a údaje o N-terminálnom prohormóne mozgového natriuretického peptidu (NT-proBNP).

Pediatrická populácia (vo veku ≥ 2 roky až menej ako 18 rokov)

Celkovo 148 pacientov vo veku ≥ 2 roky až < 18 rokov bolo randomizovaných v pomere 1:1, aby dostávali buď macitentan, alebo štandardnú starostlivosť (*standard of care*, SoC). SoC zahŕňala nešpecifickú liečbu PAH a/alebo najviac 2 lieky špecifické pre PAH (vrátane iného ERA) s výnimkou macitentanu a i.v./s.c. prostanooidov. Priemerný vek bol 9,8 roka (rozsah 2,1 roka až 17,9 roka), pričom 35 (23,6 %) pacientov bolo vo veku ≥ 2 až < 6 rokov, 61 (41,2 %) vo veku ≥ 6 až < 12 rokov a 52 (35,1 %) vo veku ≥ 12 až < 18 rokov. Väčšina pacientov boli belosi (51,4 %) a ženy (59,5 %). Pacienti patrili do triedy I podľa funkčnej klasifikácie WHO (25,0 %), do triedy II (56,1 %) alebo do triedy III (18,9 %).

Najčastejšou etiológiou v skúmanej populácii bola idiopatická PAH (48,0 %), po ktorej nasledovala PAH spojená s pooperačným vrodeným srdcovým ochorením (28,4 %), PAH s koincidenčným vrodeným srdcovým ochorením (17,6 %), dedičná PAH (4,1 %) a PAH spojená s ochorením spojivového tkaniva (2,0 %). Medzi koincidenčné koronárne choroby srdca patrili len typicky malé koincidenčné chyby, ako sú pre-trikuspidálne, post-trikuspidálne skraty, defekt predsieňového septa, defekt komorového septa, *ductus arteriosus patens*, pričom žiadna z nich sa nepovažovala za príčinu stupňa PAH.

Priemerná dĺžka liečby v randomizovanej štúdii bola 183,4 týždňa v skupine s macitentanom a 130,6 týždňa v skupine so SoC.

V skupine s macitentanom sa pozorovalo menej udalostí (21 udalostí/73 pacientov, 29 %) pre kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ, ktorým bola progresia ochorenia potvrdená CEC, v porovnaní so skupinou so SoC (24 udalostí/75 pacientov, 32 %), absolútne zníženie rizika o 3 %. Pomer rizika bol 0,828 (95 % IS 0,460; 1,492; 2-stranná stratifikovaná hodnota $p = 0,567$). Numerický trend smerom k prínosu bol spôsobený najmä klinickým zhoršením PAH.

Ďalšie sekundárne analýzy účinnosti

V oboch skupinách bol pozorovaný rovnaký počet udalostí prvej potvrdenej hospitalizácie pre PAH (macitentan 11 oproti SoC 11; upravený HR = 0,912; 95 % IS = [0,393; 2,118]). Z hľadiska času do úmrtia potvrdeného CEC v dôsledku PAH a úmrtia zo všetkých príčin bolo v skupine s macitentanom pozorovaných celkovo 7 úmrtí (z toho 6 v dôsledku PAH podľa CEC) v porovnaní so 6 úmrtiami (z toho 4 v dôsledku PAH podľa CEC) v skupine so SoC.

V skupine s macitentanom bol v porovnaní so skupinou so SoC zaznamenaný numericky vyšší podiel pacientov s triedou I alebo II podľa funkčnej klasifikácie WHO v 12. týždni (88,7 % v skupine s macitentanom oproti 81,7 % v skupine so SoC) a v 24. týždni (90,0 % v skupine s macitentanom oproti 82,5 % v skupine so SoC).

Liečba macitentanom mala tendenciu znížiť percento východiskovej hodnoty NT-proBNP (pmol/l) v 12. týždni v porovnaní so skupinou so SoC (pomer geometrických priemerov: 0,72; 95 % IS: 0,49 až 1,05), ale výsledky neboli štatisticky významné (2-stranná hodnota $p = 0,086$). Nevýznamný trend bol menej výrazný v 24. týždni (pomer geometrických priemerov: 0,97; 95 % IS: 0,66 až 1,43; 2-stranná hodnota $p = 0,884$).

Výsledky účinnosti u pacientov vo veku ≥ 2 roky až menej ako 18 rokov boli podobné ako u dospelých pacientov.

Pediatrická populácia (vo veku ≥ 1 mesiac až menej ako 2 roky)

Ďalších 11 pacientov vo veku ≥ 1 mesiac až menej ako 2 roky bolo zaradených na liečbu macitentanom bez randomizácie, 9 pacientov z otvorenej skupiny štúdie TOMORROW a 2 japonskí pacienti zo štúdie PAH3001. PAH3001 bola multicentrická otvorená jednoramenná štúdia fázy 3 s japonskými pediatrickými účastníkmi (vo veku ≥ 3 mesiace až < 15 rokov) s PAH, ktorá sa uskutočnila s cieľom posúdiť farmakokinetiku a účinnosť macitentanu.

Na začiatku štúdie TOMORROW bolo 6 pacientov na liečbe PDE5i. Pri zaradení do štúdie sa vekový rozsah pacientov pohyboval od 1,2 roka do 1,9 roka. Pacienti patrili buď do triedy II podľa funkčnej klasifikácie WHO (4), alebo do triedy I (5). Najčastejšou etiológiou bola PAH spojená s vrodeným srdcovým ochorením (5 pacientov), po ktorej nasledovala idiopatická PAH (4 pacienti). Počiatočná podávaná denná dávka bola 2,5 mg macitentanu, kým pacienti nedosiahli vek 2 roky. Po mediáne sledovania 37,3 týždňa sa u žiadneho z pacientov nevyskytla udalosť progresie ochorenia potvrdená CEC, hospitalizácia potvrdená CEC pre PAH, úmrtie potvrdené CEC v dôsledku PAH alebo úmrtie zo všetkých príčin. Hladina NT-proBNP sa znížila o 42,9 % ($n = 6$) v 12. týždni, o 53,2 % ($n = 5$) v 24. týždni a o 26,1 % ($n = 6$) v 36. týždni.

Na začiatku štúdie bol 1 japonský pacient zo štúdie PAH3001 liečený PDE5i. Obaja japonskí pacienti boli muži a ich vek pri zaradení do štúdie bol 21 mesiacov a 22 mesiacov. Obaja pacienti mali ochorenie triedy I a II podľa panamskej funkčnej klasifikácie a hlavnou etiológiou bola pooperačná PAH. V 24. týždni bolo pozorované zníženie východiskových hladín NT-proBNP o -3,894 pmol/l a -16,402 pmol/l.

V tejto vekovej skupine nebola stanovená zhoda expozície s dospelými pacientmi (pozri časti 4.2 a

5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika macitentanu a jeho aktívneho metabolitu bola zdokumentovaná predovšetkým u zdravých dospelých osôb. Expozícia macitentanu u pacientov s PAH bola približne 1,2-krát väčšia ako u zdravých osôb. Expozícia pacientov aktívnemu metabolitu, ktorý je približne 5-krát menej účinný ako macitentan, bola približne 1,3-krát vyššia ako u zdravých osôb. 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 – 9 hodín po podaní filmom obalených tabliet alebo dispergovateľných tabliet. Plazmatické hladiny macitentanu a jeho aktívneho metabolitu potom pomaly klesajú so zdanlivým polčasom eliminácie približne 16 hodín, respektíve 48 hodín.

U zdravých osôb sa expozícia macitentanu a jeho aktívnemu metabolitu za prítomnosti jedla nemení, 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 (V_{ss}/F) macitentanu približne 50 litrov a 40 litrov u ACT-132577.

Biotransformácia

Macitentan má štyri primárne metabolické cesty. Oxidatívna depropylácia sulfamidu vedie k vzniku farmakologicky aktívnemu metabolitu. 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 malým podielom CYP2C8, CYP2C19 a CYP3A4.

Eliminácia

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

Porovnanie liekových foriem filmom obalené tablety a dispergovateľné tablety

Bioekvivalencia macitentanu 10 mg bola stanovená medzi filmom obalenou tabletou a 4 x 2,5 mg dispergovateľnými tabletami v štúdiu s 28 zdravými osobami.

Osobitné skupiny pacientov

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

Porucha funkcie obličiek

U dospelých pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek stúpla expozícia macitentanu a jeho aktívnemu metabolitu na 1,3-násobok, resp. 1,6-násobok. Tento nárast sa nepovažuje za klinicky

významný (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

U dospelých osôb s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene sa znížila expozícia macitentanu o 21 %, 34 % a 6 % a expozícia aktívnemu metabolitu o 20 %, 25 % a 25 %, v uvedenom poradí. Tento pokles sa nepovažuje za klinicky významný (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pediatrická populácia (vo veku ≥ 1 mesiac až menej ako 18 rokov)

Farmakokinetika macitentanu a jeho aktívneho metabolitu aprocitentanu bola charakterizovaná u 47 pediatrických pacientov, ktorí mali ≥ 2 roky, a u 11 pacientov, ktorí mali ≥ 1 mesiac až menej ako 2 roky.

Dávkovacie režimy macitentanu založené na telesnej hmotnosti viedli k pozorovaným/simulovaným expozíciám u pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov do menej ako 18 rokov, ktoré boli porovnateľné s expozíciami pozorovanými u dospelých pacientov s PAH a u zdravých osôb, ktorí dostávali 10 mg jedenkrát denne.

Expozície macitentanu porovnateľné s expozíciami dospelých pacientov s PAH, ktorí dostávali 10 mg jedenkrát denne, neboli vo vekovej skupine ≥ 1 mesiac až menej ako 2 roky dosiahnuté (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U psov znížoval macitentan tlak krvi pri expozícii podobnej ľudskej terapeutickej expozícii. Zhrubnutie intímy koronárnych artérií bolo pozorované pri 17-násobku expozície u ľudí po 4 – 39 týždňoch liečby. S ohľadom na druhovo špecifickú senzitivitu a bezpečnostnú rezervu sa toto zistenie nepovažuje za významné 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 štúdií karcinogenity u myší indukoval macitentan vo všetkých dávkach minimálnu až miernu hyperpláziu sliznice 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 podávaní 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. U myší sa pri liečbe do 2 rokov nezaznamenali žiadne testikulárne nálezy.

Macitentan bol teratogénny u králikov a potkanov vo všetkých testovaných dávkach. U obidvoch druhov boli zaznamenané kardiovaskulárne abnormality a abnormality zrastu 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 poruchu reprodukčnej schopnosti potomkov, ktorí boli vystavení macitentanu počas neskorého

intrauterinného obdobia a prostredníctvom mlieka počas obdobia dojčenia.

Liečba mláďat potkanov od postnatálneho 4. dňa do 114. dňa spôsobila zníženie prírastku celkovej telesnej hmotnosti vedúcemu k sekundárnym účinkom na vývoj (mierne oneskorenie zostupu semenníkov, reverzibilné skrátenie dlhých kostí, predĺženie estrálneho 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

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
sodná soľ karboxymetylškrobu A
povidón
stearát horečnatý

Filmový obal

polyvinylalkohol (E1203)
uhličitan vápenatý (E170)
mastenec (E553b)
sójový lecitín (E322)
xantánová guma (E415)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PE/PVdC/hliníkové blistre v škatuliach obsahujúcich 15 alebo 30 filmom obalených tabliet.
Hliníkové/hliníkové blistre v škatuliach obsahujúcich 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

Olpha AS,

Rupnicu iela 5,
Olaine, Olaines novads, LV-2114,
Lotyšsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

58/0122/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2026