

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Macitentan Zentiva 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 51,22 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.

Okrúhle, bikonvexné, biele filmom obalené tablety s priemerom 5,5 mm až 5,8 mm s vyrazeným „HM“ na jednej strane a „21“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí

Macitentan Zentiva, ako monoterapia alebo v kombinácii je indikovaný na dlhodobú liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (*Pulmonary Arterial Hypertension*, PAH) dospelým pacientom s triedou II až III podľa funkčnej klasifikácie WHO (pozri časť 5.1).

Pediatrická populácia

Macitentan Zentiva, ako monoterapia alebo v kombinácii je indikovaný na dlhodobú liečbu pľúcnej arteriálnej 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 Zentiva sa má užívať každý deň približne v rovnakom čase.

Ak pacient vynechá dávku Macitentanu Zentiva, má ju užiť čo najskôr a potom má užiť ďalšiu dávku 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 sa majú používať iné vhodné liekové formy dostupné na trhu.

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. Macitentan Zentiva 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. Nie sú klinické skúsenosti s užívaním macitentanu u pacientov s PAH a so závažnou poruchou funkcie obličiek. Užívanie Macitentanu Zentiva u dialyzovaných pacientov sa 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 sa nedelia, prehltajú sa celé a zapíjajú sa vodou. Môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, arašidy alebo 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) $> 3 \times \text{HHN}$) (pozri časti 4.2 a 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pomer prínos/riziko macitentanu sa nestanovil u pacientov s plúcnou arteriálnou 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 Macitentanu Zentiva 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 Macitentanom Zentiva 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 Macitentanom Zentiva sa má prerušiť.

Opätovné začatie liečby Macitentanom Zentiva možno zvážiť, ak sa hladiny pečeňových enzýmov vrátia k normálnemu 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 pokles koncentrácie hemoglobínu súvisiaci s macitentanom nebol progresívny, stabilizoval sa po 4 – 12 týždňoch liečby a ostal stabilný počas dlhodobej liečby. Pri macitentanu a iných ERA boli zaznamenané prípady anémie, ktoré si vyžadovali transfúziu krvných buniek. Začatie liečby Macitentanom Zentiva 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 Macitentanom Zentiva 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 Macitentanom Zentiva. Na skoré zistenie gravidity sa počas liečby Macitentanom Zentiva odporúčajú 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 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 Macitentan Zentiva v tejto populácii neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pomocné látky so známymi účinkami

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

Macitentan Zentiva obsahuje sójový lecitín. Ak je pacient alergický na arašidy alebo sóju, nesmie užívať tento liek (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 významných koncentráciách inhibítormi pečenej 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 pečenej a obličkových efluxných púmp vrátane multirezistentných proteínov (P-gp, MDR-1) a transportérov extrúzie viacerých liekov a toxínov (*multidrug and toxin extrusion transporters*, 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 pečenej a žlčových solí, napr. exportná pumpa pečenej a žlčových 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. 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 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). Treba 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 kontrolovanej štúdii u pacientov s PAH bola preukázaná 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 (breast cancer resistance protein, 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 Macitentanom Zentiva 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 Macitentanom Zentiva. Počas liečby Macitentanom Zentiva 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. Macitentan Zentiva 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. Macitentan Zentiva 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 Zentiva 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 s dávkou 10 mg macitentanu a 85,3 týždňa v skupine s placebom. 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 ($\geq 1/10$); 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 (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Nazofaryngitída
	Veľmi časté	Bronchitída
	Časté	Faryngitída
	Časté	Chríпка
	Časté	Infekcia močových ciest
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Anémia, pokles hemoglobínu ⁵
	Časté	Leukopénia ⁶
	Časté	Trombocytopenia ⁷
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Hypersenzitívne reakcie (napr. angioedém, pruritus a vyrážka) ¹
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
Poruchy ciev	Časté	Hypotenzia ² , nával tepla
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Kongescia nosa ¹
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Zvýšenie aminotransferáz ⁴
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Časté	Zvýšené krvácanie z maternice ⁸
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Edém, retencia 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/retencia tekutín súviseli s používaním ERA vrátane macitentanu. V dlhodobej dvojito zaslepenej štúdií SERAPHIN 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 štúdií u dospelých pacientov s idiopatickou pľúcnou fibrózou bol výskyt nežiaducich účinkov 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 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 štúdií SERAPHIN 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 macitentanom 10 mg oproti 2 % pacientov v skupine s placebom.

⁵ Hemoglobín

V dvojito zaslepenej štúdií 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 3,4 % pacientov v skupine s placebom.

⁶ Leukocyty

V dvojito zaslepenej štúdií 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 štúdií SERAPHIN u pacientov s PAH sa macitentan 10 mg spájal s priemerným poklesom 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 pívotnej dvojito zaslepenej štúdií SERAPHIN, 550 pacientov vstúpilo do dlhodobej otvorenej (*open label*, OL) 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 (vo veku ≥ 2 rokov až menej ako 18 rokov)

Bezpečnosť macitentanu bola hodnotená v štúdií 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 štúdií 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 arteriálnu 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 orgánovom poškodení.

Macitentan je perorálne aktívny silný antagonist endotelínových receptorov, aktívny na oboch 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 sprostredkovanú aktiváciu systému druhých poslov, ktorá vedie k vazokonstrikcii a proliferácii buniek hladkých svalov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť u pacientov s pľúcnou arteriálnou 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 morbidita 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.) terapie 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 18 až 74 rokov a 16 pacientov vo veku 75 rokov a viac) s väčšinou 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.

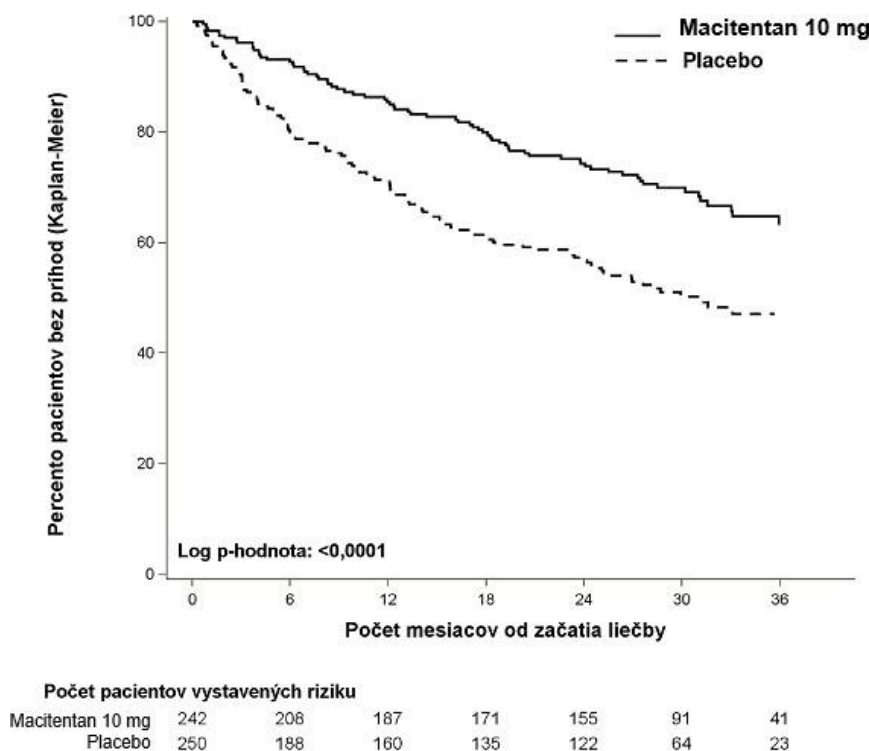
Najčastejšia etiológia u hodnotenej populácie bola idiopatická alebo dedičná PAH (57 %), nasledovala PAH v súvislosti s poruchami spojivového tkaniva (31 %), PAH v súvislosti s korigovanou jednoduchou vrodenou chorobou srdca (8 %) a PAH spojená s inou etiológiou (lieky a toxíny [3 %] a HIV [1 %]).

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, etnického pôvodu, geografickej oblasti, etiológie ochorenia, typu liečby (monoterapia alebo kombinácia s inou liečbou PAH) a podľa WHO funkčnej triedy (I/II a III/IV).

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



Tabuľka 1 Súhrn cieľových udalostí

	Pacienti s príhodami	Porovnanie liečby: macitentan 10 mg vs placebo
--	----------------------	---

Cieľové ukazovatele a štatistika	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 = $100 \times (1 - \text{KM odhad})$

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

Počet úmrtí zo všetkých príčin do ukončenia štúdie (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 v porovnaní s placebom (*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 cieľové ukazovatele

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 registrácia na zozname pacientov po transplantácii pľúc alebo hospitalizácia z dôvodu zhoršenia PAH alebo klinického zhoršenia PAH. Klinické zhoršenie PAH bolo definované ako: potreba alebo začatie novej liečby špecifickej 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 príznakov 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 (*N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*, 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. prostanoidov. 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 (*coronary heart disease*, CHD) patrili len typicky malé koincidenčné defekty, 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 12. týždni v porovnaní so skupinou so SoC zaznamenaný numericky vyšší podiel pacientov s triedou I alebo II podľa funkčnej klasifikácie WHO (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). Počiatočne 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 dokumentovaná 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. Potom plazmatické hladiny macitentanu a jeho aktívneho metabolitu pomaly klesajú so zdanlivým polčasom eliminácie 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. 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 dospelých pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek stúpila 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 dospelých osôb s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene klesla hladina macitentanu o 21 %, 34 % a 6 % a hladina aktívneho metabolitu o 20 %, 25 % a 25 %, v tomto 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 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 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 štúdií karcinogenity na myšiach 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 psov, 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
karboxymetylškrob, sodná soľ
povidón
stearyl-fumarát sodný
polysorbát 80 (E433)

Filmový obal

polyvinylalkohol (E1203)
oxid titaničitý (E171)
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

Biele, nepriehľadné PVC/PE/PVDC//Al blistre v škatuli.

Fľaša z HDPE s detským bezpečnostným uzáverom z polypropylénu, s hliníkovou indukčnou tesniacou vložkou a s vysúšadlom zo silikagélu v nádobke v škatuli.

Veľkosti balenia: 30 filmom obalených tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
Dolní Měcholupy
102 37 Praha 10
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg. č.: 58/0216/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2026