

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Opsumit 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje macitentanum 10 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje přibližně 37 mg laktosy (jako monohydrát) a přibližně 0,06 mg sójového lecithinu (E322).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

5,5 mm, okrouhlé, bikonvexní, bílé až téměř bílé potahované tablety, na obou stranách s vyraženou číslicí "10".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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.

Účinnost byla prokázána u populace pacientů s PAH, včetně idiopatické a dědičné PAH, PAH spojené s onemocněním pojivové tkáně a PAH spojené s korigovaným jednoduchým vrozeným srdečním onemocněním (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Doporučená dávka je 10 mg denně.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů starších 65 let není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2). Ohledně pacientů starších 75 let jsou k dispozici omezené klinické zkušenosti, proto se u této populace musí přípravek Opsumit používat opatrně (viz bod 4.4).

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

Bezpečnost a účinnost macitentanu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

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

Opsumit se má užívat každý den v přibližně 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.

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 endothelinového 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 by měly být provedeny jaterní testy.

Pacienti by měli 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 endothelinového 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 endothelinového receptoru byly hlášeny případy anémie vyžadující transfuzi krvinek. U pacientů s těžkou anémií 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.

Současné podávání se silnými induktory CYP3A4

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

Současné podávání se silnými inhibitory CYP3A4

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

Porucha funkce ledvin

Pacienti s poruchou funkce ledvin mohou být během léčby macitentanem vystaveni vyššímu riziku hypotenze a anémie. 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).

Starší pacienti

U pacientů starších 75 let jsou s macitentanem omezené klinické zkušenosti, a proto se u této populace přípravek Opsumit musí používat opatrně (viz bod 4.2).

Pomocné látky

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).

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*

Na metabolismu macitentanu a vzniku jeho metabolitů se podílejí enzymy cytochromu P450 CYP3A4, 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 v klinicky relevantních střevních koncentracích inhibuje protein rezistence rakoviny prsu (breast cancer resistance protein - BCRP). 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) a taurocholát kotransportujícím polypeptidem závislým na sodíku (NTCP).

Studie *in vivo*

Silné induktory CYP3A4: současná 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 3 násobný. Je třeba vtít v úvahu nepřesnosti takového modelování. Expozice aktivnímu metabolitu macitentanu byla snížena o 26 %. Pokud se macitentan podává současně se silnými inhibitory CYP3A4, je nutná opatrnost (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 současného 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).

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 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). Význam tohoto zjištění není znám, nicméně narušení spermatogeneze nelze vyloučit.

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 byla nasofaryngitida (14 %), bolest hlavy (13,6 %) a anémie (13,2 %, viz bod 4.4). Většina nežádoucích účinků byla slabé až střední intenzity.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Bezpečnost macitentanu byla hodnocena v dlouhodobé placebem kontrolované studii u 742 pacientů se symptomatickou PAH. 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.

Četnosti 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	Četnost	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	Anémie, snížení hemoglobinu ⁵
	Časté	Leukopenie ⁶
	Časté	Trombocytopenie ⁷
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Zvýšení aminotransferáz ⁴
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivní reakce (např. angioedém, svědění, vyrážka) ¹
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
Cévní poruchy	Časté	Hypotenze ²
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Nazální kongesce ²
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Edém, retence tekutin ³

¹ Údaje získané ze souhrnné analýzy placebem kontrolovaných studií

Popis vybraných nežádoucích účinků

² Hypotenze je spojována s podáváním antagonistů endothelinového receptoru včetně macitentanu. V dlouhodobé, dvojitě zaslepené studii 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 endothelinového receptoru včetně macitentanu je spojován edém/retence tekutin. V dlouhodobé, dvojitě zaslepené studii 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 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 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.

Změny laboratorních hodnot

⁴ Jaterní aminotransferázy

Incidence zvýšení aminotransferázy (ALT/AST) $> 3 \times \text{ULN}$ byla ve dvojitě zaslepené studii 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 dvojitě zaslepené studii 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 dvojitě zaslepené studii 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 dvojitě zaslepené studii 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.

Pediatrická populace

Bezpečnost macitentanu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena.

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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků (viz podrobnosti níže).

Česká republika

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 jedincům v jednorázové dávce až 600 mg. Byly pozorovány nežádoucí účinky bolesti 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: antihypertensiva k léčbě plicní arteriální hypertenze,
ATC kód: C02KX04

Mechanismus účinku

Endothelin (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 endothelinový 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 endothelinem 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).

Střední 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

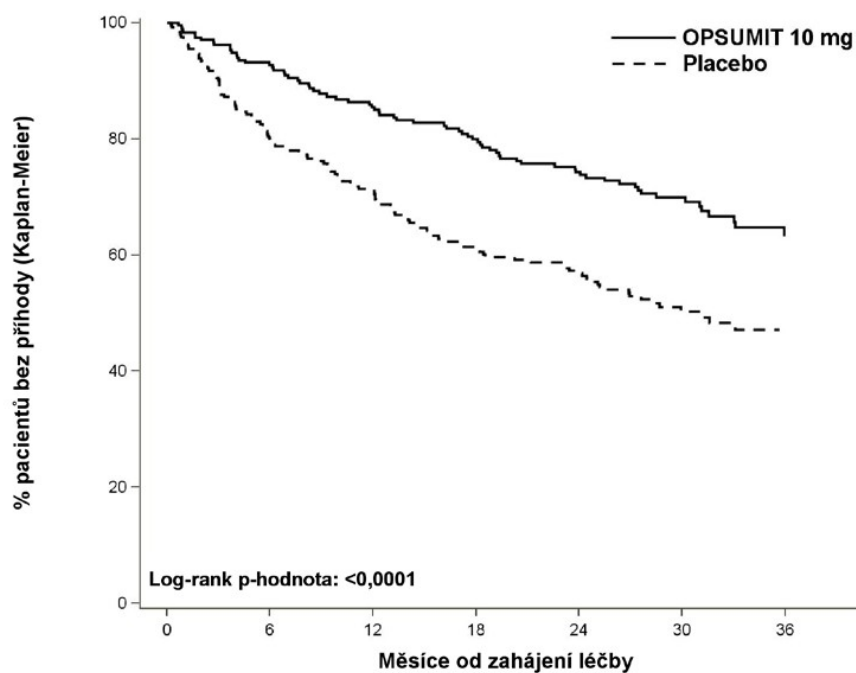
srdeční chorobou (8 %) a PAH související s jinými etiologiemi (léčivé přípravky a toxiny [3 %] a HIV [1 %]).

Kritéria parametrů

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 morbidity/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

Kritéria hodnocení & statistika	Pacienti s příhodami		Porovnání léčby: macitentan 10 mg vs placebo			
	Placebo (n= 250)	Macitentan 10 mg (n = 242)	absolutní snížení rizika ^a	Relativní snížení rizika (97,5% CI)	HR ^a (97,5% interval spolehlivosti)	Hodnota p logrank testu
Událost 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. Iniciační 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 souvisejících 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).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s macitentanem u všech podskupin pediatrické populace s PAH (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika macitentanu a jeho aktivního metabolitu byla zdokumentována zejména u zdravých 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 dosáhne za asi 8 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. Vzniku těchto metabolitů se účastní několik členů rodiny CYP2C, zejména CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19, a také CYP3A4.

Eliminace

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

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 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 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).

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 hyperplázii 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 18-, 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. Vliv macitentanu na fertilitu u mužů není znám (bod 4.6).

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 (E460i)
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Povidon K30
Magnesium-stearát (E572)
Polysorbát 80 (E433)

Potah tablety

Polyvinylalkohol (E1203)
Oxid titaničitý (E171)
Mastek (E553b)
Sójový lecithin (E322)
Xanthanová klovatina (E415)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 roky.

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.

Bílé lahvičky z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s dětským bezpečnostním uzávěrem a s vysoušedlem ze silikagelu. Krabičky obsahující 1 lahvičku s 30 potahovanými tabletami.

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(A)

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

EU/1/13/893/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. prosince 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 23 Srpen 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Listopad 2018

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