

Macitentan + Sildenafil

M1276

M6 = ACT-132577 = actieve metaboliet macitentan ACT-373898 = inactieve metaboliet

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Sidharta PN. Br J Clin Pharmacol 2014;78:1035-42. doi: 10.1111/bcp.12447.	macitentan + sildenafil	Sildenafil verlaagt M6, maar niet macitentan. Macitentan heeft gering effect op sildenafil. - macitentan: niet beïnvloed; Cmax van 421 naar 414 ng/ml, AUC _T van 6526 naar 6946 ng*ml/h - M6: afname Cmax met 18% (0.82x, van 909 naar 747 ng/ml) en AUC _T met 15% (0.85x, van 18643 naar 15925 ng*ml/h) - sildenafil: toename Cmax 1.26x (van 60.9 naar 76.7 ng/ml), AUC _T 1.15x (van 214 naar 247 ng*ml/h) - N-desmethylsildenafil: niet beïnvloed; Cmax van 19.9 naar 21.8 ng/ml, AUC _T van 68.3 naar 73.6 ng*ml/h) Regime: A) macitentan 30 mg (oplaaddosis) op dag 1 gevolgd door 10 mg 1dd dag 2-4; B) sildenafil 20 mg 3dd dag 1-3 en op dag 4 20 mg 1x; C) A en B tegelijk; 12 vrijwilligers; open-label, randomized, three way crossover study. Auteurs: a minor, not clinically relevant, pharmacokinetic interaction was observed. Based on these results, no dose adjustment of either compound appears necessary during concomitant treatment with macitentan and sildenafil. Both compounds are substrates of CYP3A4.	3A
SPC Opsumit EPAR Opsumit 07/02/2014	macitentan + sildenafil	→ GIC: getallen uit Sidharta 2014. ↑ blootstelling sildenafil met 15% door macitentan; ↓ blootstelling M6 met 15%; geen effect op macitentan. Regime: sildenafil 20 mg 3dd, macitentan 10 mg 1dd. p. 32: Drug-drug interaction AC-055-106. Enrolled and Evaluable: 12 healthy subjects. Demographics: Male; Caucasian, 10 subjects; Asian, 2 subj. Treatment A: macitentan 30 mg 1 dd (Day 1), 10 mg 1 dd (Days 2-4). B: Oral sildenafil, 20 mg 3 dd(Days 1-3). Single 20 mg dose (Day 4). C: macitentan 30 mg 1 dd (Day 1), 10 mg 1 dd (Days 2-4). Concomitant sildenafil 20 mg 3 dd (Days 1-3). Single 20 mg dose (Day 4). Open-label, 3-way crossover.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Opsumit	macitentan + sildenafil	deze veranderingen worden niet als klinisch relevant beschouwd. In een placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met PAH werden de werkzaamheid en veiligheid van macitentan in combinatie met sildenafil aangetoond.

Opmerkingen

Stockley, Hansten: --

Risicogroep	
-------------	--

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	12 mei 2015