

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Opsumit 10 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di macitentan.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene approssimativamente 37 mg di lattosio (come monoidrato) e approssimativamente 0,06 mg di lecitina di semi di soia (E322).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Comprese rivestite con film di colore bianco-biancastro, biconvesse, rotonde, con diametro 5,5 mm, con "10" impresso su entrambi i lati.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Opsumit è indicato, sia in monoterapia che in combinazione, per il trattamento a lungo termine dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) in pazienti adulti in Classe Funzionale (FC) WHO II e III.

L'efficacia è stata dimostrata su una popolazione di pazienti PAH comprendente PAH idiopatica ed ereditabile, PAH associata a malattie del tessuto connettivo e PAH associata a cardiopatie congenite semplici corrette (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento va iniziato e monitorato solo da un medico che ha esperienza nel trattamento della PAH.

Posologia

La dose raccomandata è 10 mg una volta al giorno.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario modificare la dose in pazienti di oltre 65 anni (vedere paragrafo 5.2). Esiste un'esperienza clinica limitata in pazienti di oltre 75 anni. Pertanto Opsumit deve essere utilizzato con prudenza in questa popolazione (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Sulla base dei dati di farmacocinetica (PK), non è necessario modificare la dose in pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Tuttavia non esiste alcuna esperienza clinica sull'utilizzo di macitentan in pazienti PAH con compromissione epatica moderata o severa. Macitentan non deve essere utilizzato in pazienti con compromissione epatica severa o con un incremento clinicamente significativo delle aminotransferasi epatiche (oltre 3 volte il limite superiore della normalità (>3 x ULN); vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Compromissione renale

Sulla base dei dati di PK, non è necessario modificare la dose in pazienti con compromissione renale. Non esiste esperienza clinica sull'uso di macitentan in pazienti PAH con compromissione renale severa. L'uso di Opsumit non è raccomandato in pazienti sottoposti a dialisi (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di macitentan nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni non è stata ancora stabilita. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film non possono essere divise e devono essere deglutite intere con acqua. Possono essere prese a digiuno o a stomaco pieno.

Opsumit deve essere assunto ogni giorno all'incirca alla stessa ora. Il paziente deve essere informato che se dimentica una dose di Opsumit deve prenderla il prima possibile e in seguito assumere la dose successiva al solito orario. Il paziente deve essere informato del fatto che se dimentica una dose non deve prendere due dosi contemporaneamente.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, soia o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- Donne in età fertile che non usano un metodo di contraccezione affidabile (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Pazienti con severa compromissione epatica (con o senza cirrosi) (vedere paragrafo 4.2)
- Valori di base delle aminotransferasi epatiche (aspartato aminotransferasi (AST) e/o alanino aminotransferasi (ALT) > 3 x ULN) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Il rapporto rischio/beneficio di macitentan non è stato stabilito nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare in classe funzionale WHO I.

Funzionalità epatica

Aumenti delle aminotransferasi epatiche (AST, ALT) sono stati associati sia alla PAH che agli antagonisti recettoriali dell'endotelina (ERA). Opsumit non deve essere iniziato in pazienti con severa compromissione epatica o aminotransferasi elevate (> 3 x ULN) (vedere paragrafi 4.2 e 4.3), inoltre non è raccomandato in pazienti con moderata compromissione epatica. Prima di iniziare il trattamento con Opsumit si devono effettuare dei test degli enzimi epatici.

I pazienti devono essere monitorati per i segni di danno epatico ed è raccomandato un controllo mensile di ALT e AST. Se si manifestano aumenti protratti nel tempo, inspiegati e clinicamente rilevanti delle aminotransferasi, oppure se gli incrementi sono accompagnati da un aumento della

bilirubina $> 2 \times \text{ULN}$, o da sintomi clinici di danno epatico (ad es. ittero), sospendere il trattamento con Opsumit.

Si può considerare di riprendere il trattamento con Opsumit, in pazienti che non hanno manifestato sintomi clinici di danno epatico, quando i livelli degli enzimi epatici rientrano nei valori normali. Si raccomanda di consultare un epatologo.

Concentrazione emoglobinica

Una diminuzione nella concentrazione della emoglobina è stato correlato agli antagonisti recettoriali dell'endotelina (ERAs) incluso il macitentan (vedere paragrafo 4.8). Negli studi placebo-controllati le diminuzioni della concentrazione emoglobinica correlate al macitentan non hanno avuto tendenza ad aggravarsi, si sono stabilizzate dopo le prime 4-12 settimane di trattamento e sono rimaste stabili durante il trattamento cronico. Con macitentan e altri ERA sono stati riportati casi di anemia che hanno richiesto trasfusioni ematiche. Non è raccomandato iniziare il trattamento con Opsumit in pazienti affetti da anemia severa. Si raccomanda di controllare le concentrazioni emoglobiniche prima di iniziare il trattamento e di ripetere i test durante il trattamento quando clinicamente appropriato.

Malattia veno-occlusiva polmonare

Episodi di edema polmonare sono stati segnalati in pazienti con malattia veno-occlusiva polmonare che utilizzavano vasodilatatori (soprattutto prostacicline). Di conseguenza, se compaiono segni di edema polmonare quando macitentan è somministrato in pazienti con PAH, deve essere considerata la possibilità di malattia veno-occlusiva polmonare.

Uso in donne in età fertile

Il trattamento con Opsumit in donne in età fertile può essere iniziato solo dopo: aver verificato l'assenza di una gravidanza, aver fornito alla paziente le appropriate indicazioni sulla contraccezione e aver messo in pratica un metodo di contraccezione affidabile (vedere paragrafi 4.3 e 4.6). Le donne non devono restare in gravidanza per un mese dopo l'interruzione del trattamento con Opsumit. Si raccomanda di effettuare ogni mese i test di gravidanza, durante il trattamento con Opsumit, per permettere un precoce accertamento di un'eventuale gravidanza.

Uso concomitante con forti induttori del CYP3A4

In presenza di forti induttori del CYP3A4 può verificarsi una riduzione dell'efficacia di macitentan. Si deve evitare la combinazione di macitentan con forti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina, erba di San Giovanni, carbamazepina e fenitoina) (vedere paragrafo 4.5).

Uso concomitante con forti inibitori del CYP3A4

Si deve prestare particolare attenzione se macitentan è somministrato in concomitanza con forti inibitori del CYP3A4 (es.: itraconazolo, ketoconazolo, voriconazolo, claritromicina, telitromicina, nefazodone, ritonavir e saquinavir) (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione renale

I pazienti con compromissione renale hanno maggiori probabilità di soffrire di ipotensione ed anemia durante il trattamento con macitentan. Pertanto si dovrà considerare un monitoraggio della pressione sanguigna e dell'emoglobina. Non si hanno esperienze sull'uso di macitentan in pazienti con PAH con compromissione renale severa, si raccomanda prudenza in questa popolazione. Non si hanno esperienze con l'uso di macitentan in pazienti sottoposti a dialisi, pertanto Opsumit non è raccomandato in questa popolazione (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Anziani

Esistendo un'esperienza clinica limitata con macitentan in pazienti di oltre 75 anni, Opsumit deve essere utilizzato con prudenza in questa popolazione (vedere paragrafo 4.2).

Eccipienti

Opsumit contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o malassorbimento glucosio-galattosio non devono assumere questo prodotto medicinale.

Opsumit contiene lecitina di semi di soia. Se il paziente è ipersensibile alla soia, Opsumit non deve essere utilizzato (vedere paragrafo 4.3).

Questo prodotto medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, e ciò significa che è essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Studi *in vitro*

Gli enzimi del citocromo P450: CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19 sono coinvolti nel metabolismo del macitentan nonché nella formazione dei suoi metaboliti (vedere paragrafo 5.2). Il macitentan e il suo metabolita attivo non hanno effetti induttori o inibitori clinicamente rilevanti sugli enzimi del citocromo P450.

A concentrazioni clinicamente rilevanti il macitentan e il suo metabolita attivo non sono inibitori dei trasportatori di assorbimento epatico o renale e dei polipeptidi di trasporto di anioni organici (OATP1B1 e OATP1B3). Il macitentan e il suo metabolita attivo non sono substrati rilevanti di OATP1B1 e OATP1B3, ma entrano nel fegato per diffusione passiva.

Il macitentan e il suo metabolita attivo non sono inibitori di pompe di efflusso epatico o renale a concentrazioni clinicamente rilevanti, compresa la proteina di resistenza multi-farmaco (P-gp, MDR-1), e trasportatori per l'estrusione multifarmaco e di tossine (MATE1 e MATE2-K). Il macitentan inibisce la proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP) a concentrazioni intestinali clinicamente rilevanti. Il macitentan non è un substrato per P-gp/MDR-1.

A concentrazioni clinicamente rilevanti, il macitentan e il suo metabolita attivo non interagiscono con le proteine coinvolte nel trasporto dei sali biliari epatici, ossia la pompa di esportazione dei sali biliari (BSEP) e il polipeptide co-transportatore del sodio taurocolato (NTCP).

Studi *in vivo*

Forti induttori di CYP3A4: Trattamenti concomitanti con 600 mg al giorno di rifampicina, potente induttore di CYP3A4, hanno ridotto l'esposizione allo steady-state di macitentan del 79%, ma non hanno influito sull'esposizione al metabolita attivo. Deve essere considerata una ridotta efficacia di macitentan in presenza di un potente induttore del CYP3A4 come la rifampicina. La combinazione di macitentan con forti induttori di CYP3A4 deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4).

Chetoconazolo: Con la somministrazione una volta al giorno di 400 mg di chetoconazolo, un forte inibitore del CYP3A4, l'esposizione a macitentan è aumentata di circa due volte. Utilizzando un modello di farmacocinetica su base fisiologica (PBPK) si prevede che l'aumento dell'esposizione al macitentan in presenza di chetoconazolo 200 mg due volte al giorno sia di circa tre volte. La mancanza di certezze offerta dal modello deve essere tenuta in considerazione. L'esposizione al metabolita attivo di macitentan è stata ridotta del 26%. Si deve prestare particolare attenzione quando macitentan è somministrato in concomitanza con forti inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.4).

Warfarina: Il macitentan somministrato a dosi multiple da 10 mg una volta al giorno non ha prodotto alcun effetto sull'esposizione alla S-warfarina (un substrato di CYP2C9) o alla R-warfarina (un substrato di CYP3A4) dopo una dose singola di 25 mg di warfarina. L'effetto farmacodinamico della warfarina sull'International Normalised Ratio (INR) non è stato influenzato dal macitentan. La farmacocinetica del macitentan e del suo metabolita attivo non sono state influenzate dalla warfarina.

Sildenafil: Allo steady-state, l'esposizione a sildenafil 20 mg tre volte al giorno è stata incrementata del 15% durante la cosomministrazione di macitentan 10 mg una volta al giorno. Sildenafil, un substrato di CYP3A4, non ha influenzato la farmacocinetica di macitentan, mentre si è assistito ad una riduzione del 15% nell'esposizione al metabolita attivo di macitentan. Queste variazioni non sono considerate clinicamente rilevanti. In un trial controllato con placebo condotto in pazienti affetti da PAH, sono state dimostrate l'efficacia e la sicurezza di macitentan in combinazione con sildenafil.

Ciclosporina A: La cosomministrazione di ciclosporina A 100 mg due volte al giorno, un inibitore combinato di CYP3A4 e OATP, non ha alterato l'esposizione allo steady-state al macitentan e al suo metabolita attivo in entità clinicamente rilevante.

Contraccettivi ormonali: Macitentan 10 mg una volta al giorno non ha influenzato la farmacocinetica di un contraccettivo orale (noretisterone 1 mg ed etinilestradiolo 35 µg).

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati eseguiti solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Uso in donne in età fertile/Contracezione in maschi e femmine

Il trattamento con Opsumit in pazienti di sesso femminile in età fertile deve essere iniziato solo dopo aver verificato l'assenza di una gravidanza, aver fornito alla paziente le appropriate indicazioni sulla contraccezione e aver messo in pratica un metodo di contraccezione affidabile (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Le donne non devono iniziare una gravidanza per almeno un mese dopo l'interruzione del trattamento con Opsumit. Si raccomanda di effettuare ogni mese i test di gravidanza, durante il trattamento con Opsumit, per permettere un precoce accertamento di un'eventuale gravidanza.

Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uso di macitentan in gravidanza. Studi su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non si conosce ancora il rischio potenziale nell'umano. Opsumit è controindicato in gravidanza e in donne in età fertile che non utilizzino metodi di contraccezione affidabili (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se il macitentan venga escreto nel latte umano. Nei ratti, il macitentan e i suoi metaboliti sono escreti nel latte durante l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). Non si può escludere un rischio per il bambino allattato con latte materno. Opsumit è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità maschile

Negli animali maschi dopo il trattamento con macitentan si è osservato lo sviluppo di atrofia tubolare testicolare (vedere paragrafo 5.3). Non si conosce la rilevanza di questa scoperta nell'uomo ma non può essere escluso un deterioramento riguardo la spermatogenesi.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Macitentan altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Non sono stati eseguiti studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia possono presentarsi delle reazioni avverse (come cefalea, ipotensione) che possono influenzare la capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono nasofaringite (14%), cefalea (13,6%) ed anemia (13,2%) (vedere paragrafo 4.4). La maggioranza delle reazioni avverse hanno avuto un'intensità tra lieve e moderata.

Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di macitentan è stata valutata in un trial di lungo termine controllato con placebo condotto su 742 pazienti affetti da PAH sintomatica. La durata media del trattamento è stata di 103,9 settimane nel gruppo macitentan 10 mg e di 85,3 settimane nel gruppo placebo. Le reazioni avverse associate al macitentan provenienti da questo studio clinico sono elencate di seguito.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non noto (non può essere stimato dai dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Nasofaringite
	Molto comune	Bronchite
	Comune	Faringite
	Comune	Influenza
	Comune	Infezione del tratto urinario
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Anemia, calo dell'emoglobina ⁵
	Comune	Leucopenia ⁶
	Comune	Trombocitopenia ⁷
Patologie epatobiliari	Comune	Aumenti delle aminotransferasi ⁴
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazioni di ipersensibilità (es. angioedema, prurito, eruzione cutanea) ¹
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
Patologie vascolari	Comune	Ipotensione ²

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Congestione nasale ¹
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Edema, ritenzione idrica ³

¹Dati ottenuti da un gruppo di studi placebo-controllati

Descrizione di reazioni avverse selezionate

² L'uso di ERA, incluso macitentan, è stato associato a ipotensione. In uno studio in doppio cieco a lungo termine condotto su pazienti affetti da PAH, l'ipotensione è stata riferita per il 7,0% e il 4,4% rispettivamente dei pazienti che ricevevano macitentan 10 mg e placebo. Ciò corrisponde a 3,5 eventi / 100 anni-paziente per macitentan 10 mg rispetto a 2,7 eventi/100 anni-paziente per placebo.

³Edema/ritenzione idrica sono state associate all'uso di ERA, incluso macitentan. In uno studio in doppio cieco a lungo termine condotto su pazienti affetti da PAH, l'incidenza di edema come reazione avversa nei gruppi di trattamento con macitentan 10 mg e placebo è stata di 21,9% e 20,5% rispettivamente. In uno studio in doppio cieco in pazienti con fibrosi polmonare idiopatica, l'incidenza di edema periferico come reazione avversa nei gruppi di trattamento con macitentan e placebo è stata rispettivamente di 11,8% e 6,8%. In due studi clinici in doppio cieco in pazienti con ulcere digitali associate a sclerosi sistemica, le incidenze di edema periferico come reazione avversa sono risultate comprese tra 13,4% e 16,1% nei gruppi macitentan 10 mg e tra 6,2% e 4,5% nei gruppi placebo.

Anomalie negli esami di laboratorio

⁴Aminotransferasi epatiche

L'incidenza degli innalzamenti delle aminotransferasi (ALT/AST) $> 3 \times \text{ULN}$ è stato del 3,4% per il macitentan 10 mg e 4,5% per il placebo in uno studio in doppio cieco in pazienti affetti da PAH. Innalzamenti $> 5 \times \text{ULN}$ si sono verificati nel 2,5% dei pazienti trattati con macitentan 10 mg rispetto al 2% dei pazienti trattati con placebo.

⁵Emoglobina

In uno studio in doppio cieco condotto su pazienti affetti da PAH, macitentan 10 mg è stato associato ad una riduzione media dell'emoglobina rispetto a placebo di 1 g/dL. Una riduzione rispetto alla condizione all'inizio dello studio della concentrazione emoglobinica ad un valore inferiore a 10 g/dL è stata riferita nell'8,7% dei pazienti trattati con macitentan 10 mg e 3,4% dei pazienti trattati con placebo.

⁶Leucociti

In uno studio in doppio cieco condotto in pazienti affetti da PAH, macitentan 10 mg è stato associato ad una riduzione, rispetto alla condizione all'inizio dello studio, della conta leucocitaria media di $0,7 \times 10^9/\text{L}$, rispetto a nessuna variazione nei pazienti trattati con placebo.

⁷Piastrine

In uno studio in doppio cieco condotto in pazienti affetti da PAH, macitentan 10 mg è stato associato ad una riduzione della conta piastrinica media di $17 \times 10^9/\text{L}$, rispetto ad una riduzione media di $11 \times 10^9/\text{L}$ nei pazienti trattati con placebo.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di macitentan nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni non è ancora stabilita.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Il macitentan è stato somministrato a soggetti sani in dose singola fino a 600 mg. Come reazioni avverse sono state osservate cefalea, nausea e vomito. In caso di sovradosaggio, si devono adottare misure di supporto standard secondo quanto necessario. A causa dell'alta affinità di macitentan con le proteine, è improbabile che la dialisi sia efficace.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antipertensivi, antipertensivi per l'ipertensione arteriosa polmonare.
Codice ATC: C02KX04

Meccanismo d'azione

L'endotelina (ET)-1 e i suoi recettori (ET_A e ET_B) mediano una gamma di effetti come la vasocostrizione, la fibrosi, la proliferazione, l'ipertrofia e l'infiammazione. In presenza di patologie come la PAH, il sistema ET locale è sovraespresso ed è coinvolto nell'ipertrofia vascolare e nel danno d'organo.

Il macitentan è un potente antagonista dei recettori dell'endotelina attivo per via orale su entrambi i recettori ET_A e ET_B, e in vitro risulta approssimativamente 100 volte più selettivo per il recettore ET_A che per il recettore ET_B. Il macitentan presenta elevata affinità e occupazione protratta nel tempo dei recettori ET delle cellule muscolari lisce umane delle arterie polmonari. Questo impedisce l'attivazione mediata dall'endotelina dei secondi messaggeri intracellulari che determinano vasocostrizione e proliferazione delle cellule muscolari lisce.

Efficacia e sicurezza clinica

Efficacia in pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare

Uno studio di outcome multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, event-driven, di Fase III (AC-055-302/SERAPHIN) è stato condotto su 742 pazienti affetti da PAH sintomatica, che sono stati randomizzati in tre gruppi di trattamento (placebo [N = 250], 3 mg [N = 250] o 10 mg [N = 242] di macitentan una volta al giorno) per valutare l'effetto a lungo termine su morbilità o mortalità.

All'inizio dello studio, la maggioranza dei pazienti arruolati (64%) era trattata con una dose stabile di terapia specifica per la PAH, costituita da inibitori orali della fosfodiesterasi (61%) e/o prostanoidi orali/inalati (6%).

L'endpoint primario è stato di misurare il periodo intercorso tra l'inizio e la fine del trattamento in doppio cieco determinata dal verificarsi del primo evento di morbilità o di mortalità definito come: decesso o settostomia atriale o trapianto polmonare o inizio di un trattamento con prostanoidi per via endovenosa (e.v.) o sottocutanea (s.c.) oppure altra forma di peggioramento della PAH. L'altra forma di peggioramento della PAH è stata definita come la presenza di tutte e tre le componenti seguenti: una riduzione protratta nel tempo nella distanza percorsa nel test dei 6 minuti di marcia (6MWD) di almeno il 15% rispetto all'inizio dello studio; peggioramento dei sintomi di PAH (peggioramento della Classe Funzionale WHO o scompenso cardiaco destro); e necessità di aggiungere un nuovo

trattamento per PAH. Tutti gli eventi sono stati confermati da un comitato di aggiudicazione indipendente tenuto in cieco rispetto al gruppo di trattamento.

Tutti i pazienti sono stati seguiti fino alla fine dello studio (EOS) per lo stato vitale. La fine dello studio (EOS) è stata dichiarata al raggiungimento del numero predefinito di eventi di endpoint primario. Nel periodo tra la fine del trattamento (EOT) e la fine dello studio (EOS), ai pazienti è stato somministrato macitentan 10 mg in aperto o una terapia PAH alternativa. La durata media complessiva del trattamento in doppio cieco è stata di 115 settimane (fino ad un massimo di 188 settimane con macitentan).

L'età media dei pazienti era di 46 anni (età compresa tra 12 e 85 anni includendo 20 pazienti al di sotto dei 18 anni, 706 pazienti tra 18 e 74 anni e 16 pazienti di età uguale o superiore a 75 anni) con la maggioranza dei soggetti di origine caucasica (55%) e sesso femminile (77%). Circa il 52%, 46%, e 2% dei pazienti erano rispettivamente in classe funzionale WHO II, III e IV.

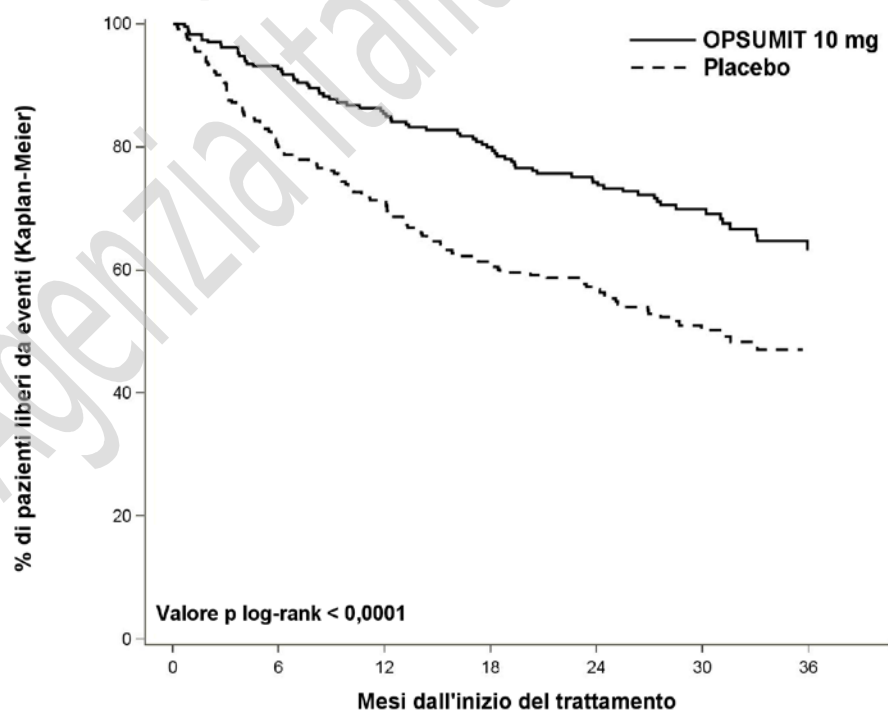
La PAH idiopatica o ereditabile è stata l'eziologia più comune nella popolazione di studio (57%), seguita da PAH associata a malattie del tessuto connettivo (31%), PAH associata a cardiopatia congenita semplice corretta (8%), e PAH associata ad altre eziologie (prodotti medicinali e tossine [3%] e HIV [1%]).

Misure di esito

Il trattamento con macitentan 10 mg ha determinato una riduzione del rischio del 45% (rapporto di rischio [HR] 0,55; 97,5% CI: da 0,39 a 0,76; log-rank $p < 0,0001$) dell'endpoint composto di morbilità-mortalità fino a EOT rispetto al placebo [Figura 1 e Tabella 1]. L'effetto del trattamento si è manifestato precocemente ed è stato protratto nel tempo.

L'efficacia di macitentan 10 mg sull'endpoint primario è stata coerente tra sottogruppi di età, sesso, origine etnica, regione geografica, eziologia, sia in monoterapia che in combinazione con un'altra terapia PAH e per Classe Funzionale WHO (I/II e III/IV).

Figura 1 Stime di Kaplan-Meier del primo evento di morbilità/mortalità in SERAPHIN



Numero a rischio							
OPSUMIT 10 mg	242	208	187	171	155	91	41
Placebo	250	188	160	135	122	64	23

Tabella 1 Sintesi dei risultati

Endpoints e statistiche	Pazienti con eventi		Confronto trattamento: macitentan 10 mg vs placebo			
	Placebo (N = 250)	Macitentan 10 mg (N = 242)	Riduzione del rischio assoluto	Riduzione del rischio relativo (97,5% CI)	HR ^a (97,5% CI)	Valore p log-rank
Evento di Morbilità-Mortalità^b	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Decesso^c n (%)	19 (7,6%)	14 (5,8%)	2%	36% (-42%; 71%)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Peggioramento di PAH n (%)	93(37,2%)	59 (24,4%)	13%	49% (27%; 65%)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
Inizio prostanoidi i.v./s.c. n (%)	6 (2,4%)	1(0,4%)	2%			

^a = Basato su modello di Cox dei rischi proporzionali
^b = % di pazienti con un evento a 36 mesi = 100 x (1 – valore della stima secondo Kaplan Meier)
^c = mortalità ogni causa fino EOT indipendentemente da un precedente deterioramento

Il numero di decessi per tutte le cause prima dell'EOS con macitentan 10 mg è stato di 35 rispetto a 44 con placebo (HR 0,77; 97,5% CI: da 0,46 a 1,28).

Il rischio di decesso o ospedalizzazione correlati alla PAH fino a EOT si è ridotto del 50% (HR 0,50; 97,5% CI: da 0,34 a 0,75; log-rank p < 0,0001) in pazienti sottoposti a trattamento con macitentan 10 mg (50 eventi) rispetto a placebo (84 eventi). A 36 mesi, il 44,6% dei pazienti con placebo ed il 29,4% dei pazienti con macitentan 10 mg (Riduzione Rischio Assoluto = 15,2%) sono stati ospedalizzati per la PAH o sono deceduti per una causa correlata alla PAH.

Endpoints sintomatici

La capacità di esercizio è stata valutata come endpoint secondario. Il trattamento con macitentan 10 mg ha comportato un incremento medio corretto con placebo della distanza percorsa nel test dei 6 minuti di marcia (6MWD) al sesto mese di 22 metri (97,5% CI: da 3 a 41; p = 0,0078). La valutazione della 6MWD per classe funzionale ha evidenziato un incremento medio corretto con placebo dall'inizio dello studio al sesto mese di 37 metri nei pazienti in Classe Funzionale III/IV (97,5% CI: da 5 a 69) e di 12 metri per i pazienti in Classe Funzionale I/II (97,5% CI: da -8 a 33). L'incremento della 6MWD realizzato con macitentan è stato mantenuto per tutta la durata dello studio.

Al sesto mese, il trattamento con macitentan 10 mg ha determinato una probabilità del 74% più alta rispetto al placebo, di miglioramento di Classe Funzionale WHO (rapporto di rischio 1,74; 97,5% CI: da 1,10 a 2,74; p = 0,0063).

Macitentan 10 mg ha migliorato la qualità di vita sulla base della valutazione effettuata con il questionario SF-36.

Endpoints emodinamici

I parametri emodinamici sono stati valutati dopo 6 mesi di trattamento in un sottogruppo di pazienti (placebo [N = 67], macitentan 10 mg [N = 57]). I pazienti trattati con macitentan 10 mg hanno raggiunto una riduzione mediana del 36,5% (97,5% CI: da 21,7 a 49,2%) delle resistenze vascolari

polmonari e un incremento dello 0,58 L/min/m² (97,5% CI: da 0,28 a 0,93 L/min/m²) dell'indice cardiaco rispetto a placebo.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con macitentan in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per PAH (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di macitentan e del suo metabolita attivo sono state documentate principalmente in soggetti sani. L'esposizione a macitentan in pazienti affetti da PAH è stata maggiore di circa 1,2 volte rispetto ai soggetti sani. L'esposizione al metabolita attivo, che è circa 5 volte meno potente del macitentan, nei pazienti è stata circa 1,3 volte superiore rispetto ai soggetti sani. La farmacocinetica di macitentan nei pazienti affetti da PAH non è stata influenzata dalla severità della patologia.

In seguito a somministrazione ripetuta, per una dose pari o inferiore a 30 mg, la farmacocinetica di macitentan è proporzionale alla dose.

Assorbimento

Le concentrazioni plasmatiche massime di macitentan si raggiungono dopo 8 ore circa dalla somministrazione. Successivamente, le concentrazioni plasmatiche di macitentan e del suo metabolita attivo diminuiscono lentamente, con un'emivita di eliminazione apparente rispettivamente di 16 ore e 48 ore circa.

In soggetti sani, l'esposizione a macitentan e al suo metabolita attivo è invariata in presenza di cibo, quindi macitentan può essere assunto sia a digiuno che a stomaco pieno.

Distribuzione

Il macitentan e il suo metabolita attivo sono per la maggior parte legati alle proteine plasmatiche (> 99%), soprattutto all'albumina e in misura minore all'alfa-1-glicoproteina acida. Il macitentan e il suo metabolita attivo ACT-132577 sono ben distribuiti nei tessuti come indicato da un volume di distribuzione apparente (V_{ss}/F) di circa 50 L e 40 L rispettivamente per il macitentan e ACT-132577.

Biotrasformazione

Il macitentan ha quattro vie metaboliche primarie. La depropilazione ossidativa della sulfamide produce un metabolita farmacologicamente attivo. Questa reazione dipende dal sistema del citocromo P450, principalmente CYP3A4 (circa il 99%) con un contributo secondario di CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19. Il metabolita attivo circola nel plasma umano e può contribuire all'effetto farmacologico. Altre vie metaboliche determinano la formazione di prodotti senza attività farmacologica. Diversi membri della famiglia del CYP2C, ossia CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19, così come CYP3A4 partecipano alla formazione di questi metaboliti.

Eliminazione

Il macitentan viene escreto esclusivamente dopo metabolismo radicale. La principale via di escrezione è quella urinaria che rappresenta circa il 50% della dose.

Popolazioni speciali

Non si riscontra alcun effetto clinicamente rilevante di età, sesso od origine etnica sulla farmacocinetica di macitentan e del suo metabolita attivo.

Compromissione renale

L'esposizione a macitentan e al suo metabolita attivo è aumentata, rispettivamente di 1,3 e 1,6 volte nei pazienti con compromissione renale severa. Questo incremento non è considerato clinicamente rilevante (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione epatica

L'esposizione a macitentan è diminuita del 21%, 34% e 6% e, per il metabolita attivo del 20%, 25% e 25% in soggetti rispettivamente con compromissione epatica lieve, moderata e severa. Questa diminuzione non è considerata clinicamente rilevante (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei cani, il macitentan ha determinato una riduzione della pressione sanguigna a esposizioni simili all'esposizione terapeutica nell'uomo. Un ispessimento intimale delle arterie coronarie è stato osservato con un'esposizione pari a 17 volte l'esposizione umana dopo un periodo di trattamento compreso tra 4 e 39 settimane. Per effetto della sensibilità specie-specifica e del margine di sicurezza, questo risultato non è considerato rilevante per l'uomo.

In seguito a trattamento di topi, ratti e cani con macitentan è stato riscontrato un incremento del peso epatico ed ipertrofia epatocellulare. Queste alterazioni sono state ampiamente reversibili e sono state considerate degli adattamenti del fegato alla maggiore richiesta metabolica e non eventi avversi.

A tutte le dosi nello studio sulla cancerogenicità nel topo il macitentan ha indotto un'iperplasia della mucosa da minima a lieve e un'infiltrazione infiammatoria nella sottomucosa della cavità nasale. Nello studio sulla tossicità nel topo a tre mesi e negli studi sui ratti e sui cani non sono stati osservati reperti della cavità nasale.

Il macitentan non si è dimostrato genotossico in una batteria standard di analisi *in vitro* e *in vivo*. Il macitentan non si è dimostrato fototossico *in vivo* dopo dose singola ad esposizioni fino a 24 volte l'esposizione nell'uomo. Studi sulla cancerogenicità della durata di 2 anni non hanno evidenziato alcun potenziale cancerogeno ad esposizioni in ratti e topi pari, rispettivamente, a 18 e 116 volte l'esposizione nell'uomo.

In studi sulla tossicità cronica condotti su ratti e cani maschi è stata osservata una dilatazione tubolare testicolare con margini di sicurezza, rispettivamente, di 11,6 e 5,8. La dilatazione tubolare è stata completamente reversibile. Nei ratti sottoposti a un'esposizione quadrupla rispetto a quella umana, dopo due anni di trattamento, è stata osservata atrofia tubolare testicolare. Ipsospermatogenesi è stata osservata nei ratti in uno studio sulla cancerogenicità condotto per tutta la vita e nei cani in studi di tossicità con dosi ripetute ad esposizioni che hanno evidenziato margini di sicurezza di 9,7 nei ratti e 23 nei cani. I margini di sicurezza per la fertilità sono stati 18 per i ratti di sesso maschile e 44 per i ratti di sesso femminile. Non sono stati osservati reperti testicolari nei topi in seguito a trattamenti fino a 2 anni. L'effetto di macitentan sulla fertilità del maschio umano non è noto (paragrafo 4.6).

Il macitentan si è dimostrato teratogeno in conigli e ratti a tutte le dosi testate. In entrambe le specie si sono riscontrate anomalie cardiovascolari e di fusione dell'arco mandibolare.

La somministrazione di macitentan a ratti femmine in avanzato stadio di gravidanza fino all'allattamento con esposizioni materne pari a 5 volte l'esposizione nell'uomo ha causato: una riduzione nella sopravvivenza dei cuccioli e un'alterazione della capacità riproduttiva delle progenie che sono state esposte a macitentan durante l'ultimo periodo di vita intrauterina e tramite il latte durante l'allattamento.

Il trattamento di ratti giovani dal 4° giorno dopo la nascita al 114° giorno ha causato una riduzione dell'aumento ponderale e successivi effetti secondari sullo sviluppo (leggero ritardo nella discesa dei testicoli, riduzione reversibile della lunghezza delle ossa lunghe, ciclo estrale prolungato). Un leggero

incremento della perdita pre- e post-impianto, una riduzione del numero medio di cuccioli e una riduzione del peso dei testicoli e dell'epididimo sono stati osservati ad esposizioni pari a 7 volte l'esposizione nell'uomo. L'atrofia tubolare testicolare ed effetti minimi sulle variabili riproduttive e sulla morfologia spermatica sono stati registrati ad esposizioni pari a 3,8 volte l'esposizione nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina (E460i)

Sodio amido-glicolato Tipo A

Povidone K-30

Magnesio stearato (E572)

Polisorbato 80 (E433)

Rivestimento con film

Alcol polivinilico (E1203)

Diossido di titanio (E171)

Talco (E553b)

Lecitina di semi di soia (E322)

Gomma di xantano (E415)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PE/PVdC/alluminio di colore bianco opaco in confezioni contenenti 15 o 30 compresse rivestite con film.

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) di colore bianco con chiusura a prova di bambino con essiccante gel di silice. Le confezioni contengono un flacone con 30 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Actelion Registration Ltd
Chiswick Tower 13th Floor
389 Chiswick High Road
Londra W4 4AL
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/893/001

EU/1/13/893/002

EU/1/13/893/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 dicembre 2013

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(i)produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Actelion Manufacturing GmbH
Emil-Barell-Strasse 7
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Actelion Pharmaceuticals Belgium NV
Bedrijvenlaan 1
2800 Mechelen
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (elenco EURD) di cui all'Articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- Su richiesta dell'Agenzia Europea dei Medicinali;
- Ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare le specifiche del Kit di Prescrizione e un sistema controllato di distribuzione con l'Autorità Nazionale Competente e implementarli prima della commercializzazione nello Stato Membro. Il titolare dell'autorizzazione

all'immissione in commercio deve assicurare che prima della prescrizione tutti gli operatori sanitari che intendano prescrivere e/o dispensare Opsumit siano provvisti del Kit di Prescrizione che contenga i seguenti elementi chiave:

- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto [RCP] di Opsumit
- Check-list per la prescrizione
- Brochure contenente informazioni per gli Operatori Sanitari relative a Opsumit
- Schede Promemoria del Paziente

Le Check-list per la Prescrizione devono ricordare ai prescrittori le controindicazioni, le avvertenze e le precauzioni così come i seguenti elementi chiave:

- Fornire ai pazienti adeguate informazioni sulla sicurezza d'uso del prodotto;
- Accertare che le donne in età fertile non siano in gravidanza e che utilizzino un metodo contraccettivo affidabile prima di iniziare Opsumit;
- Fornire ai pazienti la Scheda Promemoria Paziente
- La necessità di effettuare test di gravidanza sia all'inizio del trattamento che mensili e di monitorare i livelli di emoglobina e la funzionalità epatica.

La Brochure per gli Operatori Sanitari deve contenere i seguenti elementi chiave:

- I pazienti devono essere in grado di attenersi a quanto richiesto per un uso sicuro di Opsumit;
- Il rischio di anemia, di epatotossicità e di teratogenicità e la necessità di un contraccettivo affidabile;
- La necessità, presente sia al momento di inizio del trattamento, che:
 - mensilmente, dei test di gravidanza;
 - regolarmente, del monitoraggio dei livelli di emoglobina;
 - regolarmente, del monitoraggio della funzionalità epatica;
- I pazienti devono essere informati dell'importanza di riferire immediatamente ogni possibile gravidanza che avviene durante il trattamento con Opsumit

La Scheda Promemoria del Paziente, per i pazienti ai quali è stato prescritto Opsumit, deve includere i seguenti messaggi chiave:

- Opsumit è teratogeno negli animali;
- Le donne in stato di gravidanza non devono prendere Opsumit;
- Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo di contraccezione affidabile;
- La necessità di eseguire mensilmente i test di gravidanza;
- La necessità di eseguire regolarmente esami del sangue poiché Opsumit causa una diminuzione di emoglobina;
- La necessità di monitorare regolarmente la funzionalità epatica poiché Opsumit ha un potenziale epatotossico.