

## **ALLEGATO I**

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Macitentan Accord 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 38,4 mg di lattosio monoidrato e 0,06 mg di lecitina [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 "NL" impresso su un lato e lisce sull'altro lato. Il diametro della compressa è di circa 5,5 mm.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

#### Adulti

Macitentan Accord è indicato in monoterapia per il trattamento a lungo termine dell'ipertensione arteriosa polmonare (*pulmonary arterial hypertension*, PAH) in pazienti adulti in classe funzionale II e III dell'OMS (vedere paragrafo 5.1).

#### Popolazione pediatrica

Macitentan Accord è indicato in monoterapia per il trattamento a lungo termine dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) in pazienti pediatrici di età inferiore a 18 anni e peso corporeo  $\geq 40$  kg in classe funzionale II e III dell'OMS (vedere paragrafo 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

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

#### Posologia

*Adulti e pazienti pediatrici di età inferiore a 18 anni e peso corporeo di almeno 40 kg*

La dose raccomandata è 10 mg una volta al giorno. Macitentan Accord deve essere assunto ogni giorno all'incirca alla stessa ora.

Il paziente deve essere informato che se dimentica una dose di Macitentan Accord deve prenderla il prima possibile e in seguito assumere la dose successiva al solito orario. Il paziente deve essere informato di non prendere due dosi contemporaneamente nel caso avesse dimenticato una dose.

Le compresse rivestite con film da 10 mg sono raccomandate solo nei pazienti pediatrici che pesano almeno 40 kg. Per i pazienti pediatrici che pesano meno di 40 kg devono essere utilizzati altri prodotti.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Non è necessario modificare la dose in pazienti di oltre 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

#### *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 ( $>3 \times \text{ULN}$ , *Upper Limit of Normal*); 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 macitentan non è raccomandato in pazienti sottoposti a dialisi (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

La dose e l'efficacia di macitentan nei bambini di età inferiore a 2 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

### 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.

## **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 efficace (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Pazienti con compromissione epatica severa (con o senza cirrosi) (vedere paragrafo 4.2).
- Valori di base delle aminotransferasi epatiche (aspartato aminotransferasi (AST) e/o alanino aminotransferasi (ALT)  $> 3 \times \text{ULN}$ ) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

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

### Funzionalità epatica

Aumenti delle aminotransferasi epatiche (AST, ALT) sono stati associati sia alla PAH che agli antagonisti recettoriali dell'endotelina (*endothelin receptor antagonists*, ERA). Macitentan non deve essere iniziato in pazienti con compromissione epatica severa o aminotransferasi elevate ( $> 3 \times \text{ULN}$ ) (vedere paragrafi 4.2 e 4.3), inoltre non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica moderata. Prima di iniziare il trattamento con macitentan devono essere effettuati 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), il trattamento con macitentan deve essere interrotto.

Si può considerare di riprendere il trattamento con macitentan, 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 dell'emoglobina è stata associata agli antagonisti recettoriali dell'endotelina (ERA) incluso macitentan (vedere paragrafo 4.8). Negli studi placebo-controllati le diminuzioni della concentrazione emoglobinica correlate al macitentan non sono risultate progressive, 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 macitentan in pazienti affetti da anemia severa. Si raccomanda di misurare 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 prostaciline). 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 macitentan 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 efficace (vedere paragrafi 4.3 e 4.6). Le donne non devono iniziare una gravidanza per un mese dopo l'interruzione del trattamento con macitentan. Durante il trattamento con macitentan si raccomanda di effettuare ogni mese il test di gravidanza, per poter accertare con tempestività 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. L'associazione di macitentan con forti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina, erba di San Giovanni, carbamazepina e fenitoina) deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

#### Uso concomitante con forti inibitori del CYP3A4

Deve essere prestata particolare attenzione quando macitentan è somministrato in concomitanza con forti inibitori del CYP3A4 (es.: itraconazolo, ketoconazolo, voriconazolo, claritromicina, telitromicina, nefazodone, ritonavir e saquinavir) (vedere paragrafo 4.5).

#### Uso concomitante con inibitori moderati duplici o combinati del CYP3A4 e del CYP2C9.

Deve essere prestata particolare attenzione quando macitentan è somministrato in concomitanza con inibitori moderati duplici del CYP3A4 e del CYP2C9 (ad es. fluconazolo e amiodarone) (vedere paragrafo 4.5).

Deve essere prestata particolare attenzione anche quando macitentan è somministrato in concomitanza sia con un inibitore moderato del CYP3A4 (ad es. ciprofloxacina, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, verapamil) che con un inibitore moderato del CYP2C9 (ad es. miconazolo, piperina) (vedere paragrafo 4.5).

#### Compromissione renale

I pazienti con compromissione renale possono presentare un rischio maggiore di manifestare ipotensione e anemia durante il trattamento con macitentan. Pertanto, deve essere considerato un monitoraggio della pressione arteriosa e dell'emoglobina. Non si hanno esperienze cliniche 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, macitentan non è raccomandato in questa popolazione (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Eccipienti con effetti noti

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

Macitentan Accord contiene lecitina [soia]. Se il paziente è ipersensibile alla soia, questo medicinale non deve essere utilizzato (vedere paragrafo 4.3).

#### Altri eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Studi *in vitro*

Il citocromo P450 3A4 è l'enzima principale coinvolto nel metabolismo di macitentan e nella formazione del suo metabolita attivo, con un contributo secondario degli enzimi CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19 (vedere paragrafo 5.2). Macitentan e il suo metabolita attivo non hanno effetti induttori o inibitori clinicamente rilevanti sugli enzimi del citocromo P450.

A concentrazioni clinicamente rilevanti 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). Macitentan e il suo metabolita attivo non sono substrati rilevanti di OATP1B1 e OATP1B3, ma entrano nel fegato per diffusione passiva.

A concentrazioni clinicamente rilevanti macitentan e il suo metabolita attivo non sono inibitori delle pompe di efflusso epatico o renale, compresa la proteina di resistenza multi-farmaco (P-gp, MDR-1), e trasportatori per l'estrusione multifarmaco e di tossine (MATE1 e MATE2-K). Macitentan non è un substrato della P-gp/MDR-1.

A concentrazioni clinicamente rilevanti, 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-trasportatore 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 stato stazionario (*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. L'associazione di macitentan con forti induttori di CYP3A4 deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4).

### *Ketoconazolo*

In seguito alla somministrazione di ketoconazolo 400 mg una volta al giorno, un forte inibitore del CYP3A4, l'esposizione a macitentan è aumentata di circa due volte. Utilizzando un modello di farmacocinetica su base fisiologica (*physiologically based pharmacokinetic*, PBPK) si prevede che l'aumento dell'esposizione al macitentan in presenza di ketoconazolo 200 mg due volte al giorno sia di circa tre volte. Deve essere tenuta in considerazione l'incertezza di tale modello.

L'esposizione al metabolita attivo di macitentan è stata ridotta del 26%. Deve essere prestata particolare attenzione quando macitentan è somministrato in concomitanza con forti inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.4).

### *Fluconazolo*

In seguito alla somministrazione giornaliera di fluconazolo 400 mg, un inibitore moderato duplice del CYP3A4 e del CYP2C9, l'esposizione a macitentan può aumentare di circa 3,8 volte sulla base del modello PBPK. Tuttavia, non c'è un cambiamento clinicamente rilevante nell'esposizione al metabolita attivo di macitentan. Deve essere tenuta in considerazione l'incertezza di tale modello. Deve essere prestata particolare attenzione quando macitentan è somministrato in concomitanza con inibitori moderati duplici del CYP3A4 e del CYP2C9 (ad es. fluconazolo e amiodarone) (vedere paragrafo 4.4).

Deve essere prestata particolare attenzione anche quando macitentan è somministrato in concomitanza sia con un inibitore moderato del CYP3A4 (ad es. ciprofloxacina, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, verapamil) che con un inibitore moderato del CYP2C9 (ad es. miconazolo, piperina) (vedere paragrafo 4.4).

### *Warfarin*

La somministrazione di macitentan in dosi multiple da 10 mg una volta al giorno non ha prodotto alcun effetto sull'esposizione a S-warfarin (un substrato di CYP2C9) o a R-warfarin (un substrato di CYP3A4) dopo una dose singola di warfarin 25 mg. L'effetto farmacodinamico del warfarin sull'*International Normalised Ratio* (INR) non è stato influenzato dal macitentan. La farmacocinetica di macitentan e del suo metabolita attivo non è stata influenzata dal warfarin.

### *Sildenafil*

Allo stato stazionario (*steady-state*), l'esposizione a sildenafil 20 mg tre volte al giorno è stata incrementata del 15% quando co-somministrato con 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% dell'esposizione del metabolita attivo di macitentan. Queste variazioni non sono considerate clinicamente rilevanti.

### *Ciclosporina A*

La co-somministrazione di ciclosporina A 100 mg due volte al giorno, un inibitore combinato di CYP3A4 e OATP, non ha alterato l'esposizione allo stato stazionario (*steady-state*) di macitentan e del suo metabolita attivo in maniera 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).

*Medicinali substrato della proteina di resistenza del cancro al seno (Breast cancer resistance protein, BCRP)*

Macitentan 10 mg una volta al giorno non ha influenzato la farmacocinetica di medicinali substrato della BCRP (riociguat 1 mg; rosuvastatina 10 mg).

#### Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati eseguiti solo negli adulti.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Uso in donne in età fertile/Contraccezione in maschi e femmine

Il trattamento con macitentan 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 efficace (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Le donne non devono iniziare una gravidanza per almeno un mese dopo l'interruzione del trattamento con macitentan. Durante il trattamento con macitentan si raccomanda di effettuare ogni mese il test di gravidanza, per poter accertare con tempestività un'eventuale gravidanza.

#### Gravidanza

I dati relativi all'uso di macitentan in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli umani è ancora sconosciuto. Macitentan è controindicato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci (vedere paragrafo 4.3).

#### Allattamento

Non è noto se macitentan sia escreto nel latte materno. Nei ratti, macitentan e i suoi metaboliti sono escreti nel latte durante l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i bambini allattati con latte materno non può essere escluso. Macitentan è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

#### Fertilità maschile

Negli animali maschi dopo il trattamento con macitentan è stato osservato lo sviluppo di atrofia tubolare testicolare (vedere paragrafo 5.3). Nei pazienti che assumono antagonisti recettoriali dell'endotelina (ERA) è stata osservata una diminuzione della conta spermatica. Al pari di altri ERA, macitentan può avere un effetto avverso sulla spermatogenesi negli uomini.

### **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 riguardo gli 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**

#### Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riportate nello studio SERAPHIN sono state nasofaringite (14%), cefalea (13,6%) ed anemia (13,2%) (vedere paragrafo 4.4).

### Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di macitentan è stata valutata in uno studio di lungo termine controllato con placebo condotto su 742 pazienti adulti e adolescenti affetti da PAH sintomatica (studio SERAPHIN). 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 a macitentan provenienti da questo studio clinico sono elencate di seguito. Sono incluse anche le reazioni avverse post-marketing.

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 nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
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, emoglobina diminuita <sup>5</sup>
	Comune	Leucopenia <sup>6</sup>
	Comune	Trombocitopenia <sup>7</sup>
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazioni di ipersensibilità (es. angioedema, prurito, eruzione cutanea) <sup>1</sup>
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
Patologie vascolari	Comune	Ipotensione <sup>2</sup> , rossore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Congestione nasale <sup>1</sup>
Patologie epatobiliari	Comune	Aminotransferasi aumentate <sup>4</sup>
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Sanguinamento dell'utero aumentato <sup>8</sup>
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Edema, ritenzione idrica <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dati ottenuti da un gruppo di studi placebo-controllati.

<sup>8</sup> Include i termini preferiti (*Preferred Terms*, PTs) di flusso mestruale abbondante, sanguinamento uterino anormale, sanguinamento intermestruale, emorragia uterina/vaginale, polimenorrea e mestruazioni irregolari. La frequenza è basata sull'esposizione nelle donne.

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

<sup>2</sup> L'uso di ERA, incluso macitentan, è stato associato a ipotensione. Nello studio SERAPHIN in doppio cieco a lungo termine condotto su pazienti affetti da PAH, l'ipotensione è stata riferita nel 7,0% e nel 4,4% dei pazienti che ricevevano rispettivamente 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.

<sup>3</sup> Edema/ritenzione idrica sono state associate all'uso di ERA, incluso macitentan. Nello studio SERAPHIN 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 rispettivamente del 21,9% e 20,5%. In uno studio in doppio cieco in pazienti adulti 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 adulti 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***

#### <sup>4</sup>Aminotransferasi epatiche

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

#### <sup>5</sup>Emoglobina

Nello studio SERAPHIN 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 della concentrazione di emoglobina rispetto al basale ad un valore inferiore a 10 g/dL è stata riferita nell'8,7% dei pazienti trattati con macitentan 10 mg e nel 3,4% dei pazienti trattati con placebo.

#### <sup>6</sup>Leucociti

Nello studio SERAPHIN in doppio cieco condotto in pazienti affetti da PAH, macitentan 10 mg è stato associato ad una riduzione della conta leucocitaria media rispetto al basale, di  $0,7 \times 10^9/\text{L}$ , rispetto a nessuna variazione nei pazienti trattati con placebo.

#### <sup>7</sup>Piastrine

Nello studio SERAPHIN 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.

### Sicurezza a lungo termine

Dei 742 pazienti che hanno partecipato allo studio registrativo in doppio cieco SERAPHIN, 550 pazienti sono entrati in uno studio di estensione in aperto a lungo termine (la coorte in aperto ha incluso 182 pazienti che hanno continuato con macitentan 10 mg e 368 pazienti che avevano ricevuto placebo o macitentan 3 mg e sono passati a macitentan 10 mg).

Il follow-up a lungo termine di questi 550 pazienti per un'esposizione mediana di 3,3 anni e un'esposizione massima di 10,9 anni ha mostrato un profilo di sicurezza in linea con quanto sopra descritto durante la fase in doppio cieco di SERAPHIN.

### Popolazione pediatrica (età compresa tra $\geq 2$ anni e meno di 18 anni)

La sicurezza di macitentan è stata valutata nello studio TOMORROW di Fase 3 condotto in pazienti pediatrici affetti da PAH. Un totale di 72 pazienti di età compresa tra  $\geq 2$  anni e meno di 18 anni è stato randomizzato e ha ricevuto macitentan. L'età media al momento dell'arruolamento era di

10,5 anni (intervallo 2,1 anni-17,9 anni). La durata mediana del trattamento nello studio randomizzato è stata di 168,4 settimane (intervallo 12,9 settimane-312,4 settimane) nel braccio macitentan.

Complessivamente, il profilo di sicurezza in questa popolazione pediatrica è risultato compatibile con quello osservato nella popolazione adulta. Oltre alle reazioni avverse elencate nella tabella precedente, sono state segnalate le seguenti reazioni avverse pediatriche: infezione delle vie respiratorie superiori (31,9%), rinite (8,3%) e gastroenterite (11,1%).

#### Popolazione pediatrica (età compresa tra $\geq 1$ mese e meno di 2 anni)

Altri 11 pazienti di età compresa tra  $\geq 1$  mese e meno di 2 anni sono stati arruolati a ricevere macitentan senza randomizzazione, 9 pazienti del braccio in aperto dello studio TOMORROW e 2 pazienti giapponesi dello studio PAH3001. Al momento dell'arruolamento l'età dei pazienti provenienti dallo studio TOMORROW era compresa tra 1,2 anni e 1,9 anni e la durata mediana del trattamento è stata di 37,1 settimane (intervallo 7,0-72,9 settimane). Al momento dell'arruolamento l'età dei 2 pazienti provenienti dallo studio PAH3001 era di 21 mesi e 22 mesi.

Complessivamente, il profilo di sicurezza in questa popolazione pediatrica è risultato compatibile con quello osservato nella popolazione adulta e nella popolazione pediatrica di età compresa tra  $\geq 2$  anni e meno di 18 anni. Tuttavia, i dati di sicurezza clinica disponibili sono molto limitati per stabilire una conclusione valida sulla sicurezza nella popolazione pediatrica al di sotto dei 2 anni.

La sicurezza di macitentan nei bambini al di sotto dei 2 anni non è stata stabilita (vedere paragrafo 4.2).

#### 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**

Macitentan è stato somministrato a soggetti adulti 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<sub>A</sub> e ET<sub>B</sub>) 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.

Macitentan è un potente antagonista dei recettori dell'endotelina attivo per via orale su entrambi i recettori ET<sub>A</sub> e ET<sub>B</sub>, e *in vitro* risulta approssimativamente 100 volte più selettivo per il recettore ET<sub>A</sub> che per il recettore ET<sub>B</sub>. Macitentan presenta elevata affinità e occupazione prolungata dei recettori ET

delle cellule muscolari lisce delle arterie polmonari umane. 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 3 (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/inalatori (6%).

L'endpoint primario era il tempo alla prima comparsa di un evento di morbilità o di mortalità fino alla fine del trattamento in doppio cieco, definito come morte o settostomia atriale o trapianto polmonare o inizio di un trattamento con prostanoidi per via endovenosa (e.v.) o sottocutanea (s.c.) o altro peggioramento della PAH. L'altra forma di peggioramento della PAH è stata definita come la presenza di tutte e tre le componenti seguenti: una costante diminuzione della distanza percorsa a piedi in 6 minuti (*6-minute walk distance*, 6MWD) di almeno il 15% rispetto al basale; peggioramento dei sintomi della PAH (peggiore della classe funzionale dell'OMS o insufficienza cardiaca destra); e necessità di un nuovo trattamento per la PAH. Tutti gli eventi sono stati confermati da un comitato di valutazione indipendente, in cieco rispetto al gruppo di trattamento.

Tutti i pazienti sono stati seguiti fino alla fine dello studio (*end-of-study*, EOS) per i parametri vitali. La fine dello studio è stata dichiarata al raggiungimento del numero predefinito di eventi di endpoint primario. Nel periodo tra la fine del trattamento e la fine dello studio (*end-of-treatment*, EOT), 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 II, III e IV dell'OMS.

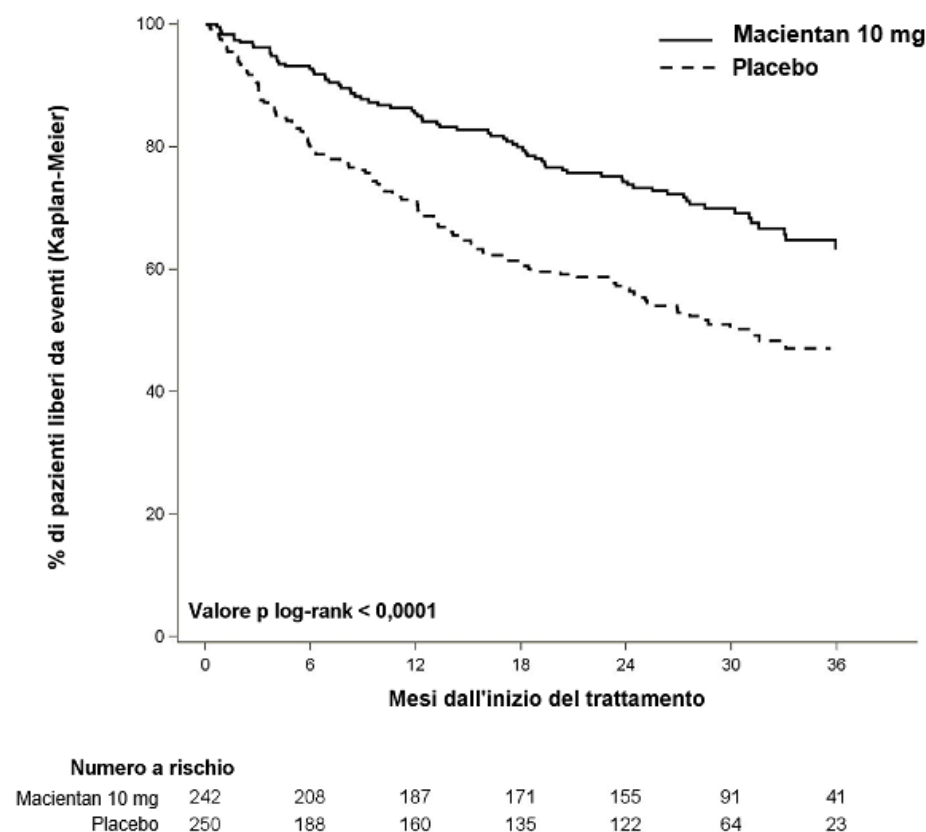
La PAH idiopatica o ereditaria è stata l'eziologia più comune nella popolazione di studio (57%), seguita da PAH associata a malattie del tessuto connettivo (31%), PAH associata a cardiopatia congenita semplice corretta (8%), e PAH associata ad altre eziologie (prodotti medicinali e tossine [3%] e HIV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

### Risultati

Il trattamento con macitentan 10 mg ha determinato una riduzione del rischio del 45% (rapporto di rischio [*hazard ratio*, HR] 0,55; 97,5% CI: da 0,39 a 0,76; log-rank  $p < 0,0001$ ) dell'endpoint composito 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 associazione con un'altra terapia PAH e per classe funzionale dell'OMS (I/II e III/IV).

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



**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 <sup>a</sup> (97,5% CI)	Valore p log-rank
<b>Evento di Morbidità-Mortalità<sup>b</sup></b>	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
<b>Decesso<sup>c</sup> n (%)</b>	19 (7,6%)	14 (5,8%)	2%	36% (-42%; 71%)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
<b>Peggioramento di PAH n (%)</b>	93(37,2%)	59 (24,4%)	13%	49% (27%; 65%)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
<b>Inizio prostanoidi i.v./s.c. n (%)</b>	6 (2,4%)	1(0,4%)	2%			

<sup>a</sup> = Basato su modello di Cox dei rischi proporzionali

<sup>b</sup> = % di pazienti con un evento a 36 mesi = 100 x (1 – valore della stima secondo Kaplan Meier)

<sup>c</sup> = mortalità ogni causa fino EOT indipendentemente da un precedente deterioramento

Il numero di decessi per tutte le cause prima dell'EOT 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.

#### Endpoint sintomatici

La capacità di esercizio è stata valutata come endpoint secondario. Il trattamento con macitentan 10 mg ha determinato al Mese 6 un incremento medio corretto con placebo della distanza percorsa a piedi in 6 minuti (6MWD) 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 Mese 6 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 Mese 6, il trattamento con macitentan 10 mg ha determinato una probabilità del 74% più alta rispetto al placebo, di miglioramento di classe funzionale dell'OMS (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.

#### Endpoint 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/m<sup>2</sup> (97,5% CI: da 0,28 a 0,93 L/min/m<sup>2</sup>) dell'indice cardiaco rispetto a placebo.

#### *Dati a lungo termine sulla PAH*

Nel follow-up a lungo termine di 242 pazienti che erano stati trattati con macitentan 10 mg nella fase in doppio cieco (*double-blind*, DB) dello studio SERAPHIN, 182 dei quali hanno continuato con macitentan nello studio di estensione in aperto (*open-label*, OL) (SERAPHIN OL) (coorte DB/OL), le stime di Kaplan-Meier di sopravvivenza a 1, 2, 5, 7 e 9 anni sono state rispettivamente del 95%, 89%, 73%, 63% e 53%. La durata mediana del follow-up è stata di 5,9 anni.

#### Popolazione pediatrica

L'efficacia nella popolazione pediatrica è basata principalmente su un esercizio di estrapolazione basato sulla corrispondenza all'esposizione raggiunta nell'adulto nell'intervallo di dose efficace, data la somiglianza della malattia tra bambini e adulti, nonché sui dati di efficacia e di sicurezza ottenuti dallo studio TOMORROW di Fase 3 descritto di seguito.

È stato condotto uno studio di Fase 3, multicentrico, in aperto, randomizzato, con un periodo di estensione in aperto a braccio singolo (TOMORROW) per valutare la farmacocinetica, l'efficacia e la sicurezza di macitentan in pazienti pediatrici affetti da PAH sintomatica.

L'endpoint primario era la caratterizzazione della farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2).

L'endpoint combinato secondario principale era il tempo alla prima progressione della malattia confermata dal Comitato per gli eventi clinici (*Clinical Events Committee*, CEC) verificatasi tra la randomizzazione e la visita alla fine del periodo principale (*End Of the Core Period*, EOCP), definita come decesso (tutte le cause) o settostomia atriale o anastomosi di Potts o iscrizione in una lista di attesa per il trapianto del polmone o ospedalizzazione a causa di un peggioramento della PAH o

peggioramento clinico della PAH. Il peggioramento clinico della PAH era definito come la necessità o inizio di una nuova terapia specifica per la PAH o diuretici per via e.v. o uso continuativo di ossigeno. E almeno una delle seguenti situazioni: peggioramento della classe funzionale dell'OMS oppure nuova comparsa o peggioramento della sincope, oppure nuova comparsa o peggioramento di almeno 2 sintomi di PAH, oppure nuova comparsa o peggioramento dei segni di insufficienza cardiaca destra che non risponde ai diuretici orali.

Altri endpoint secondari includevano il tempo alla prima ospedalizzazione a causa di PAH confermata dal CEC, il tempo al decesso a causa di PAH confermato dal CEC, entrambi nel periodo tra la randomizzazione e l'EOCP, il tempo al decesso per tutte le cause nel periodo tra la randomizzazione e l'EOCP, un cambiamento della classe funzionale dell'OMS e dati relativi al pro-ormone frammento N-terminale del peptide natriuretico cerebrale (*N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*, NT-proBNP).

#### *Popolazione pediatrica (età compresa tra $\geq 2$ anni e meno di 18 anni)*

Un totale di 148 pazienti di età compresa tra  $\geq 2$  anni e  $< 18$  anni è stato randomizzato in rapporto 1:1 a ricevere macitentan o lo standard di cura (*Standard of Care*, SoC). Lo SoC includeva trattamento non specifico per la PAH e/o fino a 2 medicinali specifici per la PAH (compreso un altro ERA) con l'esclusione di macitentan e prostanoidei per via e.v./s.c.. L'età media era di 9,8 anni (intervallo 2,1 anni-17,9 anni), con 35 pazienti (23,6%) di età compresa tra  $\geq 2$  anni e  $< 6$  anni, 61 pazienti (41,2%) di età compresa tra  $\geq 6$  anni e  $< 12$  anni e 52 pazienti (35,1%) di età compresa tra  $\geq 12$  anni e  $< 18$  anni). La maggioranza dei pazienti era bianca (51,4%) e di sesso femminile (59,5%). I pazienti erano in classe funzionale I (25,0%), II (56,1%) o III (18,9%) dell'OMS.

L'eziologia più comune nella popolazione dello studio era PAH idiopatica (48,0%) seguita da PAH associata a cardiopatia congenita post-operatoria (28,4%), PAH con cardiopatia congenita coincidente (17,6%), PAH ereditaria (4,1%) e PAH associata a malattia del tessuto connettivo (2,0%). Solo la cardiopatia congenita coincidente includeva tipici piccoli difetti coincidenti come shunt pre-tricuspidale e post-tricuspidale, difetti del setto atriale, difetti del setto ventricolare, dotto arterioso pervio, nessuno ritenuto causativo del grado di PAH.

La durata media del trattamento nello studio randomizzato è stata di 183,4 settimane nel braccio macitentan e di 130,6 settimane nel braccio SoC.

È stato osservato un numero inferiore di eventi per l'endpoint secondario principale di progressione della malattia confermata dal CEC nel braccio macitentan (21 eventi/73 pazienti, 29%) rispetto al braccio SoC (24 eventi/75 pazienti, 32%), con una riduzione del rischio assoluto del 3%. Il rapporto di rischio [hazard ratio (HR)] era di 0,828 (IC 95% 0,460; 1,492; valore p stratificato (2-sided) = 0,567). La tendenza numerica al beneficio è risultata correlata principalmente al peggioramento della PAH.

#### *Altre analisi di efficacia secondarie*

È stato osservato lo stesso numero di eventi per la prima ospedalizzazione a causa di PAH confermata in entrambi i gruppi (macitentan 11 vs. SoC 11; HR corretto = 0,912; IC 95% = [0,393; 2,118]). In termini di tempo al decesso a causa di PAH confermato dal CEC e al decesso per tutte le cause sono stati osservati in totale 7 decessi (6 dei quali dovuti a PAH secondo il CEC) nel braccio macitentan rispetto a 6 decessi (4 dei quali dovuti a PAH secondo il CEC) nel braccio SoC.

È stata riportata una percentuale numericamente maggiore di pazienti in classe funzionale I o II dell'OMS alla Settimana 12 nel braccio macitentan rispetto al braccio SoC (88,7% nel braccio macitentan vs. 81,7% nel braccio SoC) e alla Settimana 24 (90,0% nel braccio macitentan vs. 82,5% nel braccio SoC).

Il trattamento con macitentan ha evidenziato una tendenza a ridurre la percentuale di NT-proBNP basale (pmol/L) alla Settimana 12 rispetto al braccio SoC (rapporto geometrico medio (geometric mean ratio): 0,72; IC 95%: da 0,49 a 1,05), ma i risultati non erano statisticamente significativi (valore

p (2-sided): 0,086). La tendenza non significativa era meno pronunciata alla Settimana 24 (rapporto geometrico medio: 0,97; IC 95%: da 0,66 a 1,43; valore p (2-sided): 0,884).

I risultati di efficacia dei pazienti di età compresa tra  $\geq 2$  anni e meno di 18 anni erano simili a quelli dei pazienti adulti.

#### *Popolazione pediatrica (età compresa tra $\geq 1$ mese e meno di 2 anni)*

Altri 11 pazienti di età compresa tra  $\geq 1$  mese a meno di 2 anni sono stati arruolati a ricevere macitentan senza randomizzazione, 9 pazienti del braccio in aperto dello studio TOMORROW e 2 pazienti giapponesi dello studio PAH3001. PAH3001 era uno studio di Fase 3, multicentrico, in aperto, a braccio singolo, in partecipanti pediatrici giapponesi (età compresa tra  $\geq 3$  mesi e  $< 15$  anni) affetti da PAH, condotto per valutare la farmacocinetica e l'efficacia di macitentan.

Al basale, 6 pazienti dello studio TOMORROW erano in terapia con PDE5i. Al momento dell'arruolamento l'età dei pazienti era compresa tra 1,2 anni e 1,9 anni. I pazienti erano in classe funzionale II (4) o I (5) dell'OMS. L'eziologia più comune era PAH associata a cardiopatia congenita (5 pazienti), seguita da PAH idiopatica (4 pazienti). La dose giornaliera somministrata inizialmente era 2,5 mg di macitentan fino al raggiungimento dei 2 anni di età. Dopo un follow-up mediano di 37,3 settimane, nessuno dei pazienti aveva subito un evento di progressione della malattia confermata dal CEC, ospedalizzazione per PAH confermata dal CEC, decesso a causa di PAH confermato dal CEC o un evento di decesso per tutte le cause. Il livello di NT-proBNP era ridotto del 42,9% (n=6) alla Settimana 12, del 53,2% (n=5) alla Settimana 24 e del 26,1% (n=6) alla Settimana 36.

Al basale, 1 paziente giapponese dello studio PAH3001 era in terapia con PDE5i. Entrambi i pazienti giapponesi erano di sesso maschile, con età al momento dell'arruolamento di 21 mesi e 22 mesi. Entrambi i pazienti erano in classe funzionale di Panama I e II e l'eziologia principale era PAH post-operatoria. Alla Settimana 24 è stata osservata una riduzione dei livelli basali di NT-proBNP di -3,894 pmol/L e -16,402 pmol/L.

La corrispondenza dell'esposizione rispetto ai pazienti adulti non è stata stabilita in questa fascia di età (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La farmacocinetica di macitentan e del suo metabolita attivo è stata documentata principalmente in soggetti adulti 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.

Dopo somministrazioni ripetute, la farmacocinetica di macitentan è risultata proporzionale alla dose fino a 30 mg.

### Assorbimento

Le concentrazioni plasmatiche massime di macitentan si raggiungono dopo 8-9 ore circa dalla somministrazione delle compresse rivestite con film e delle compresse dispersibili. 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

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. 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 macitentan e ACT-132577.

### Biotrasformazione

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. Tra queste vie metaboliche, CYP2C9 riveste un ruolo predominante con contributi secondari di CYP2C8, CYP2C19 e CYP3A4.

### Eliminazione

Macitentan viene escreto esclusivamente dopo un esteso metabolismo. La principale via di escrezione è quella urinaria che rappresenta circa il 50% della dose.

### Popolazioni particolari

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 adulti 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 adulti rispettivamente con compromissione epatica lieve, moderata e severa. Questa diminuzione non è considerata clinicamente rilevante (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### Popolazione pediatrica (età compresa tra $\geq 1$ mese e meno di 18 anni)

La farmacocinetica di macitentan e del suo metabolita attivo aprocitentan è stata caratterizzata in 47 pazienti pediatrici di età  $\geq 2$  anni e in 11 pazienti di età compresa tra  $\geq 1$  mese e meno di 2 anni. I regimi posologici basati sul peso di macitentan hanno determinato esposizioni osservate/simulate in pazienti pediatrici di età compresa tra 2 anni e meno di 18 anni comparabili alle esposizioni osservate nei pazienti adulti affetti da PAH e nei soggetti sani che hanno ricevuto 10 mg una volta al giorno. Non sono state raggiunte esposizioni a macitentan comparabili a quelle dei pazienti adulti affetti da PAH trattati con 10 mg una volta al giorno per la fascia di età compresa tra  $\geq 1$  mese e meno di 2 anni (vedere paragrafo 4.2).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Nei cani, macitentan ha determinato una riduzione della pressione sanguigna a esposizioni simili all'esposizione terapeutica nell'uomo. Un ispessimento intinale 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 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 state osservate alterazioni a livello della cavità nasale.

Macitentan non si è dimostrato genotossico in una batteria standard di analisi *in vitro* e *in vivo*. 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 state osservate alterazioni a livello testicolare nei topi in seguito a trattamenti fino a 2 anni.

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 (E460)

Sodio amido-glicolato

Polossamero 188

Povidone K-30

Magnesio stearato

#### Rivestimento con film

Alcol polivinilico (E1203)

Diossido di titanio (E171)

Talco (E553b)

Lecitina [soia] (E322)

Gomma di xantano (E415)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/PE/PVDC di colore trasparente o blister PVC/PVDC di colore trasparente in scatole contenenti 15 o 30 compresse rivestite con film e 15x1 o 30x1 compresse rivestite con film in blister perforati per dose unitaria.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6ª Planta

08039 Barcellona

Spagna

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

#### Blister PVC/PE/PVDC

EU/1/25/1970/001 15 compresse

EU/1/25/1970/002 30 compresse

EU/1/25/1970/003 15 x 1 compresse (dose unitaria)

EU/1/25/1970/004 30 x 1 compresse (dose unitaria)

#### Blister PVC/PVDC

EU/1/25/1970/005 15 compresse

EU/1/25/1970/006 30 compresse

EU/1/25/1970/007 15 x 1 compresse (dose unitaria)

EU/1/25/1970/008 30 x 1 compresse (dose unitaria)

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali <https://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

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.  
ul. Lutomska 50,  
95-200, Pabianice, Polonia

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht, Paesi Bassi

Accord Healthcare Single Member S.A.,  
64<sup>th</sup> Km National Road Athens,  
Lamia, Schimatari, 32009, Grecia

Il foglio illustrativo stampato del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio del lotto 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 per i 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 per i 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 assicurare che in ogni Stato membro in cui Macitentan Accord è commercializzato, tutti i pazienti per cui si prevede l'uso di Macitentan Accord ricevano il seguente materiale educativo:

- Scheda paziente

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**



## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**ASTUCCIO da 15, 30 compresse e 15x1, 30x1 compresse**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Macitentan Accord 10 mg compresse rivestite con film  
macitentan

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di macitentan.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene anche lattosio e lecitina di semi di soia (E322). Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

compressa rivestita con film

15 compresse rivestite con film

30 compresse rivestite con film

15x1 compressa rivestita con film

30x1 compressa rivestita con film

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
08039 Barcellona,  
Spagna

**12. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO****Blister PVC/PE/PVDC**

EU/1/25/1970/001  
EU/1/25/1970/002  
EU/1/25/1970/003  
EU/1/25/1970/004

**Blister PVC/PVDC**

EU/1/25/1970/005  
EU/1/25/1970/006  
EU/1/25/1970/007  
EU/1/25/1970/008

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Macitentan Accord 10 mg

<b>17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE</b>
---

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

<b>18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI</b>
--

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**Blister e blister perforati per dose unitaria**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Macitentan Accord 10 mg compresse  
macitentan

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Accord

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Uso orale

<b>SCHEMA PAZIENTE</b>
------------------------

### Scheda paziente

Questa scheda contiene importanti informazioni di sicurezza che deve conoscere prima che le venga somministrato Macitentan Accord. Porti sempre con sé questa scheda e la mostri a qualsiasi medico che la visiterà.

### Macitentan Accord

macitentan

**È importante che riferisca immediatamente al medico prescrittore l'eventuale stato di gravidanza o qualsiasi effetto indesiderato che possa verificarsi durante il trattamento con Macitentan Accord.**

Centro di trattamento: \_\_\_\_\_

Nome del medico prescrittore: \_\_\_\_\_

Numero di telefono del medico prescrittore: \_\_\_\_\_

### Gravidanza

Macitentan Accord può danneggiare lo sviluppo del feto. Pertanto, non deve assumere Macitentan Accord se è in corso una gravidanza e non deve iniziare una gravidanza mentre assume Macitentan Accord. Inoltre, se soffre di ipertensione arteriosa polmonare, la gravidanza può peggiorare gravemente i sintomi della malattia.

### Contracezione

Deve utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Macitentan Accord. Si assicuri di consultare il medico per qualsiasi dubbio.

Deve sottoporsi a un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con Macitentan Accord e ogni mese durante la terapia anche se non pensa di essere in gravidanza.

Come per altri medicinali di questa classe, Macitentan Accord può avere effetti sul fegato. Il medico le prescriverà un esame del sangue prima di iniziare il trattamento con Macitentan Accord e durante la terapia per verificare se il fegato funziona regolarmente.

I segni di un funzionamento non corretto del fegato sono:

- nausea (impulso a vomitare)
- vomito
- febbre (temperatura elevata)
- dolori allo stomaco (addome)
- ittero (ingiallimento della pelle o della parte bianca dell'occhio)
- urine di colore scuro
- prurito della pelle
- letargia o stanchezza (affaticamento o spossatezza inusuali)
- sindrome simil-influenzale (dolori alle articolazioni e ai muscoli, con febbre)

**Se nota uno qualsiasi di questi segni informi immediatamente il medico. Se ha ulteriori domande sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**

### **Macitentan Accord 10 mg compresse rivestite con film** macitentan

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Macitentan Accord e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Macitentan Accord
3. Come prendere Macitentan Accord
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Macitentan Accord
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Macitentan Accord e a cosa serve**

Le compresse di Macitentan Accord contengono macitentan che appartiene alla categoria di medicinali denominata "antagonisti recettoriali dell'endotelina".

Macitentan Accord viene utilizzato per il trattamento a lungo termine dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH):

- in adulti in classe funzionale II o III dell'OMS
- in bambini di età inferiore a 18 anni e peso di almeno 40 kg in classe funzionale II o III dell'OMS.

L'ipertensione arteriosa polmonare è caratterizzata da una pressione elevata nei vasi sanguigni che trasportano il sangue dal cuore ai polmoni (le arterie polmonari). Nei soggetti affetti da ipertensione arteriosa polmonare queste arterie si restringono e quindi il cuore fa più fatica a pompare il sangue al loro interno. Ciò comporta una sensazione di stanchezza, vertigini e difficoltà a respirare.

Macitentan Accord allarga le arterie polmonari, rendendo più facile il pompaggio del sangue da parte del cuore all'interno delle arterie. In questo modo si abbassa la pressione sanguigna, si alleviano i sintomi e si migliora il decorso della malattia.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Macitentan Accord**

##### **Non prenda Macitentan Accord**

- se è allergico/a (ipersensibile) a macitentan, soia o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Macitentan Accord (elencati al paragrafo 6);
- se è in corso una gravidanza, se sta pianificando una gravidanza, o se è possibile che inizi una gravidanza in quanto non utilizza un metodo contraccettivo efficace (contraccettivo). Vedere paragrafo "Gravidanza e allattamento";
- se sta allattando con latte materno. Vedere paragrafo "Gravidanza e allattamento";
- se ha una malattia del fegato, se ha nel sangue livelli molto alti degli enzimi del fegato. Parli con il medico, lui deciderà se questo medicinale è adatto a lei.

In uno qualsiasi di questi casi informi il medico.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Macitentan Accord.

### **Dovrà sottoporsi ad esami del sangue in base alle indicazioni del medico**

Il medico le prescriverà degli esami del sangue prima di iniziare il trattamento con Macitentan Accord e durante il trattamento per verificare:

- se soffre di anemia (numero ridotto di globuli rossi)
- se il fegato funziona correttamente

Se soffre di anemia (ridotto numero di globuli rossi) potrebbero verificarsi i seguenti sintomi:

- capogiro
- stanchezza/malessere/debolezza
- aumento della frequenza cardiaca, palpitazioni
- pallore

Se nota uno di questi segni, **parli con il medico**.

I seguenti sintomi possono indicare che il fegato può non funzionare correttamente:

- nausea
- vomito
- febbre
- dolori allo stomaco (addome)
- ingiallimento della pelle e della parte bianca degli occhi (ittero)
- urine di colore scuro
- prurito della pelle
- insolita stanchezza o spossatezza (letargia o affaticamento)
- sindrome simil-influenzale (dolore articolare e muscolare con febbre)

Se osserva uno di questi sintomi, **informi immediatamente al medico**.

Se ha problemi renali informi il medico prima di utilizzare Macitentan Accord. Macitentan può portare a una riduzione della pressione del sangue e far diminuire l'emoglobina nei pazienti con problemi ai reni.

Nei pazienti con malattia veno-occlusiva polmonare (ostruzione delle vene polmonari), l'uso di medicinali per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare, compreso Macitentan Accord, può portare a edema polmonare. Se presenta segni di edema polmonare quando usa Macitentan Accord, come un aumento improvviso e importante della difficoltà a respirare e della riduzione di ossigeno, **parli immediatamente con il medico**.

Il medico potrà eseguire ulteriori esami per determinare quale regime di trattamento sia il più adatto a lei.

### **Bambini e adolescenti**

Non somministrare questo medicinale a bambini sotto i 2 anni di età, perché l'efficacia e la sicurezza non sono state stabilite.

### **Altri medicinali e Macitentan Accord**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Macitentan Accord può influenzare altri medicinali.



Se prende Macitentan Accord insieme ad altri medicinali inclusi quelli elencati sotto, l'effetto di Macitentan Accord o degli altri medicinali può subire alterazioni. Informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:

- rifampicina, claritromicina, telitromicina, ciprofloxacina, eritromicina (antibiotici impiegati per la cura delle infezioni)
- fenitoina (un medicinale usato per le crisi epilettiche)
- carbamazepina (usata per la depressione e per l'epilessia)
- erba di San Giovanni (preparazione erboristica usata per la depressione)
- ritonavir, saquinavir (usati nell'infezione da HIV)
- nefazodone (usato nella depressione)
- ketoconazolo (eccetto lo shampoo), fluconazolo, itraconazolo, miconazolo, voriconazolo (medicinali impiegati contro le infezioni fungine)
- amiodarone (per controllare il battito cardiaco)
- ciclosporina (usata nella prevenzione del rigetto degli organi dopo un trapianto)
- diltiazem, verapamil (per il trattamento della pressione sanguigna alta o di determinati problemi cardiaci)

### **Macitentan Accord con cibo**

Se assume piperina come integratore alimentare, questa potrebbe alterare il modo in cui l'organismo risponde ad alcuni medicinali, compreso Macitentan Accord. Informi il medico o il farmacista se questo è il caso.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Macitentan Accord può nuocere al nascituro che è stato concepito prima, durante o subito dopo il trattamento.

- Se è possibile che possa iniziare una gravidanza, utilizzi un metodo di controllo delle nascite (contraccezione) efficace durante il trattamento con Macitentan Accord. Ne parli con il medico.
- Non assuma Macitentan Accord se è in gravidanza o se sta pianificando una gravidanza.
- Se inizia una gravidanza o sospetta di esserlo durante il trattamento con Macitentan Accord o appena dopo aver smesso di prendere Macitentan Accord (entro un mese), si rivolga immediatamente al medico.

Se è una donna in età fertile il medico le chiederà di sottoporsi a un test di gravidanza prima di iniziare ad assumere Macitentan Accord e poi eseguirne altri a intervalli regolari (una volta al mese) durante il trattamento con Macitentan Accord.

Non è noto se macitentan passi nel latte materno. Non allatti con latte materno durante il trattamento con Macitentan Accord. Consulti il medico riguardo l'allattamento.

### **Fertilità**

Se è un uomo e sta assumendo Macitentan Accord, è possibile che questo medicinale riduca la conta spermatica. Parli con il medico se ha domande o dubbi al riguardo.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Macitentan Accord può causare effetti indesiderati come mal di testa ed ipotensione (elencati al paragrafo 4), inoltre anche i sintomi della malattia possono renderla meno idonea alla guida o all'utilizzo di macchinari.

### **Macitentan Accord contiene lattosio, lecitina di soia e sodio**

Macitentan Accord contiene uno zucchero chiamato lattosio. Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza al lattosio o ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Macitentan Accord contiene lecitina derivata dalla soia. Se è allergico alla soia non usi questo medicinale (vedere paragrafo 2 “Non prenda Macitentan Accord”).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”.

### **3. Come prendere Macitentan Accord**

Macitentan Accord può essere prescritto solo da un medico con esperienza nel trattamento dell’ipertensione arteriosa polmonare.

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

#### Adulti e bambini di età inferiore a 18 anni con peso di almeno 40 kg

La dose raccomandata di Macitentan Accord è una compressa da 10 mg, una volta al giorno. Deglutisca l’intera compressa con un bicchiere di acqua, senza masticare né rompere la compressa. Macitentan Accord può essere assunto a digiuno o a stomaco pieno. È preferibile assumere la compressa sempre alla stessa ora del giorno.

Per i bambini di peso inferiore a 40 kg devono essere utilizzati altri prodotti.

#### **Se prende più Macitentan Accord di quanto deve**

Se ha preso più compresse di quante le era stato detto di prendere, lei potrebbe avere mal di testa, nausea e vomito. Chieda consiglio al medico.

#### **Se dimentica di prendere Macitentan Accord**

Se dimentica di prendere Macitentan Accord, prenda una dose non appena si ricorda e quindi continui ad assumere le compresse al solito orario. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

#### **Se interrompe il trattamento con Macitentan Accord**

Macitentan Accord è un trattamento che deve continuare ad assumere per controllare l’ipertensione arteriosa polmonare. Non interrompa il trattamento con Macitentan Accord a meno che non sia stato concordato con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull’uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

#### **Effetti indesiderati gravi non comuni** (possono colpire 1 persona su 100)

- Reazioni allergiche (gonfiore attorno agli occhi, viso, labbra, lingua o gola, prurito e/o eruzione cutanea). Se nota uno qualsiasi di questi segni lo dica al medico immediatamente.

#### **Effetti indesiderati molto comuni** (possono colpire più di 1 persona su 10)

- Anemia (numero ridotto di globuli rossi) o ridotta concentrazione di emoglobina
- Mal di testa
- Bronchite (infiammazione delle vie aeree)
- Nasofaringite (infiammazione della gola e dei condotti nasali)
- Edema (gonfiore), specialmente alle caviglie e ai piedi

**Effetti indesiderati comuni** (possono colpire 1 persona su 10)

- Faringite (infiammazione della gola)
- Influenza
- Infezione del tratto urinario (infezione della vescica)
- Ipotensione (pressione del sangue bassa)
- Congestione nasale (naso chiuso)
- Alterazione degli esami epatici
- Leucopenia (calo dei globuli bianchi)
- Trombocitopenia (calo delle piastrine)
- Rossore (arrossamento della pelle)
- Aumento del sanguinamento uterino

**Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini e negli adolescenti**

Gli effetti indesiderati elencati sopra possono interessare anche i bambini. Ulteriori effetti indesiderati molto comuni osservati nei bambini includono infezione del tratto respiratorio superiore (infezione dei seni paranasali o della gola) e gastroenterite (stomaco e intestino infiammati). La rinite (naso che prude, cola o chiuso) è stata osservata comunemente nei bambini.

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare Macitentan Accord**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi Macitentan Accord dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo "Scad"/"Exp". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese. Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come gettare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

**6. Contenuto della confezione e altre informazioni****Cosa contiene Macitentan Accord**

Il principio attivo è macitentan. Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di macitentan.

- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina (E460), sodio amido-glicolato, polossamero 188, povidone K-30 e magnesio stearato.
- Rivestimento: alcol polivinilico (E1203), diossido di titanio (E171), talco (E553b), lecitina [soia] (E322) e gomma di xantano (E415).

**Descrizione dell'aspetto di Macitentan Accord e contenuto della confezione**

Le compresse rivestite con film di Macitentan Accord da 10 mg sono di colore da bianco a biancastro, rotonde, biconvesse, rivestite con film, con impressa la scritta "NL" su un lato e lisce sull'altro lato.

Macitentan Accord è disponibile in forma di compresse rivestite con film da 10 mg in blister trasparenti in PVC/PE/PVDC o blister trasparenti in PVC/PVDC in scatole contenenti 15 o 30 compresse rivestite con film e 15x1 o 30x1 compresse rivestite con film in blister perforati monodose.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6ª Planta,  
08039 Barcellona,  
Spagna

**Produttore**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Lutomierska 50,  
95-200, Pabianice, Polonia

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht, Paesi Bassi

Accord Healthcare Single Member S.A.,  
64<sup>th</sup> Km National Road Athens,  
Lamia, Schimatari, 32009, Grecia

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

**Altre fonti di informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.