

## **ALLEGATO I**

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

## **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 di 5,5 mm, con "10" impresso su entrambi i lati.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

#### Adulti

Opsumit è indicato, sia in monoterapia che in associazione, 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

Opsumit è indicato, sia in monoterapia che in associazione, 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. 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 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, è disponibile un dosaggio inferiore di compresse dispersibili da 2,5 mg. Si prega di fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di Opsumit compresse dispersibili.

### 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. Opsumit 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 ( $>3 \times \text{ULN}$ ); 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 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 alanina 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 (ERA). Opsumit 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 Opsumit 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 Opsumit deve essere interrotto.

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 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 Opsumit 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 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 efficace (vedere paragrafi 4.3 e 4.6). Le donne non devono iniziare una gravidanza per un mese dopo l'interruzione del trattamento con Opsumit. Durante il trattamento con Opsumit 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, Opsumit non è raccomandato in questa popolazione (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Eccipienti con effetti noti

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 medicinale.

Opsumit contiene lecitina di semi di soia. Se il paziente è ipersensibile alla soia, Opsumit 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 apocitentan, 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 (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. In un trial controllato con placebo condotto in pazienti affetti da PAH, l'efficacia e la sicurezza di macitentan in associazione con sildenafil sono state dimostrate.

### *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 (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 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 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 Opsumit. Durante il trattamento con Opsumit 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. Opsumit è controindicato in gravidanza e in donne in età fertile che non utilizzino 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. Opsumit 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 seguenti termini di sanguinamento mestruale abbondante, sanguinamento dell'utero anomalo, 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 Opsumit. 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 Opsumit.

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 del tratto respiratorio superiore (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 Opsumit 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 (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 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, 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.

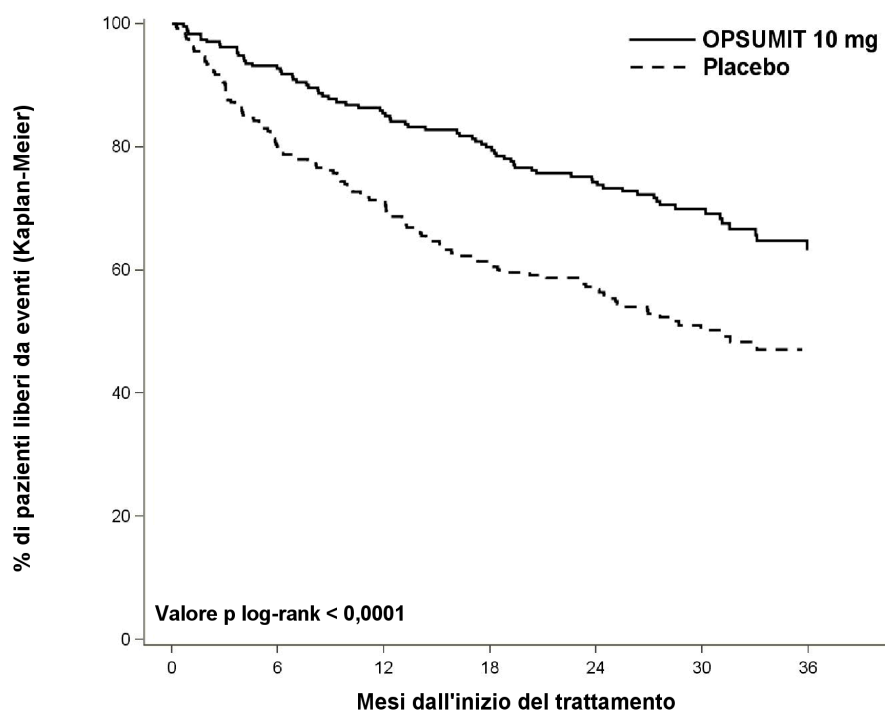
La PAH idiopatica o ereditaria è stata l'eziologia più comune nella popolazione di studio (57%), seguita da PAH associata a malattie del tessuto connettivo (31%), PAH associata a cardiopatia congenita semplice corretta (8%), e PAH associata ad altre eziologie (prodotti medicinali e tossine [3%] e HIV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

### Risultati

Il trattamento con macitentan 10 mg ha determinato una riduzione del rischio del 45% (rapporto di rischio [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



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 <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 prostanoide 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 (DB) dello studio SERAPHIN, 182 dei quali hanno continuato con macitentan nello studio di estensione in aperto (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 (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 prostanoidi 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 con le compresse rivestite con film e le 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 aprocitentan 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 aprocitentan 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 aprocitentan.

## Biotrasformazione

Macitentan ha quattro vie metaboliche primarie. La depropilazione ossidativa della sulfamide produce un metabolita farmacologicamente attivo aprocitentan. 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.

## Confronto tra le formulazioni in compressa rivestita con film e compressa dispersibile

La bioequivalenza tra macitentan 10 mg compressa rivestita con film e macitentan 4 x 2,5 mg compresse dispersibili è stata stabilita in uno studio con 28 soggetti sani.

## 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 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 (E460i)  
Sodio amido-glicolato Tipo A  
Povidone  
Magnesio stearato (E470b)  
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.

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**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio

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

EU/1/13/893/001  
EU/1/13/893/002

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

Data della prima autorizzazione: 20 dicembre 2013  
Data dell'ultimo rinnovo: 23 agosto 2018

## **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>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Opsumit 2,5 mg compresse dispersibili

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa dispersibile contiene 2,5 mg di macitentan.

### Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa dispersibile contiene approssimativamente 25 mg di isomalto.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa dispersibile.

Compressa dispersibile di colore bianco-quasi bianco, rotonda (9 mm), con impresso "2.5" su un lato e "Mn" sull'altro lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Opsumit è indicato, sia in monoterapia che in associazione, per il trattamento a lungo termine dell'ipertensione arteriosa polmonare (*Pulmonary Arterial Hypertension*, PAH) in pazienti pediatrici di età superiore o uguale a 2 anni e inferiore a 18 anni con 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

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

La dose giornaliera raccomandata di Opsumit è basata sul peso corporeo (Tabella 1). Opsumit deve essere assunto ogni giorno all'incirca alla stessa ora.

**Tabella 1. Posologia in base al peso corporeo**

Peso corporeo (kg)	Dose giornaliera	Numero raccomandato di compresse da disperdere
$\geq 10$ e $< 20$	5 mg	$2 \times 2,5$ mg
$\geq 20$ e $< 40$	7,5 mg	$3 \times 2,5$ mg
$\geq 40$	10 mg	$4 \times 2,5$ mg*

\*Opsumit è disponibile anche come compressa rivestita con film da 10 mg. Somministrato sotto forma di una compressa rivestita con film da 10 mg, Opsumit è bioequivalente a quattro compresse dispersibili da 2,5 mg. Pertanto, una compressa rivestita con film può essere utilizzata come sostituto diretto per i pazienti pediatrici che pesano almeno 40 kg e hanno almeno 2 anni (vedere paragrafo 5.2). Si prega di fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di Opsumit compresse rivestite con film.

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 di non prendere due dosi contemporaneamente nel caso avesse dimenticato una dose.

### 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. Opsumit 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 ( $>3 \times \text{ULN}$ ); 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 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

Opsumit deve essere assunto per via orale una volta al giorno con o senza cibo.

La(e) compressa(e) dispersibile(i) di Opsumit deve(ono) essere dispersa(e) in liquidi a temperatura ambiente e deve(ono) essere assunta(e) solo come sospensione orale. La sospensione orale deve essere preparata e somministrata usando un cucchiaino o un piccolo bicchiere. Fare attenzione ad assicurarsi che sia assunta l'intera dose del medicinale. Se non viene somministrato immediatamente, il medicinale deve essere eliminato e deve essere preparata una nuova dose. È necessario lavare e asciugare accuratamente le mani prima e dopo la preparazione del medicinale (vedere paragrafo 6.6).

#### *Somministrazione con cucchiaino*

La dose giornaliera prescritta di compressa(e) dispersibile(i) deve essere aggiunta a dell'acqua potabile a temperatura ambiente in un cucchiaino, in modo da formare un liquido torbido di colore bianco. Il liquido può essere mescolato delicatamente per 1-3 minuti usando la punta di un coltello per accelerare la dissoluzione. Somministrare il medicinale al paziente immediatamente o miscelarlo ulteriormente con una piccola quantità di purea di mele o di yogurt per facilitare la somministrazione. Aggiungere al cucchiaino un altro po' di acqua o purea di mele o yogurt e somministrarlo al paziente, per assicurarsi che venga assunta l'intera dose del medicinale.

Alternativamente, invece che in acqua, la sospensione orale può essere preparata in succo d'arancia, succo di mela o latte scremato.

#### *Somministrazione con un bicchiere*

La dose giornaliera prescritta di compressa(e) dispersibile(i) deve essere posta in un piccolo bicchiere contenente un piccolo volume (massimo 100 mL) di acqua potabile a temperatura ambiente, in modo da formare un liquido torbido di colore bianco. Il liquido può essere mescolato delicatamente con un cucchiaino per 1-2 minuti. Somministrare il medicinale al paziente immediatamente. Aggiungere al

bicchiere un altro po' di acqua, da mescolare con lo stesso cucchiaino, in modo da risospendere l'eventuale medicinale rimanente. L'intero contenuto del bicchiere deve essere somministrato al paziente, per assicurarsi che venga assunto tutto il medicinale.

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo 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 (ERA). Opsumit 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 Opsumit 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 Opsumit deve essere interrotto.

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 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 Opsumit 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 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 efficace (vedere paragrafi 4.3 e 4.6). Le donne non devono iniziare una gravidanza per un mese dopo l'interruzione del trattamento con Opsumit. Durante il trattamento con Opsumit 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, Opsumit non è raccomandato in questa popolazione (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

### Eccipienti con effetti noti

Opsumit compresse dispersibili contiene isomalto. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

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 aprocitentan, 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 (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. In un trial controllato con placebo condotto in pazienti adulti affetti da PAH, l'efficacia e la sicurezza di macitentan in associazione con sildenafil sono state dimostrate.

### *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 (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 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 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 Opsumit. Durante il trattamento con Opsumit 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. Opsumit è controindicato in gravidanza e in donne in età fertile che non utilizzino 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. Opsumit 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 andare in bicicletta, 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 andare in bicicletta, 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).

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, 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 seguenti termini di sanguinamento mestruale abbondante, sanguinamento dell'utero 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 adulti 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 adulti 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 adulti 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 adulti 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 Opsumit. 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 Opsumit.

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 del tratto respiratorio superiore (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 Opsumit 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 (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 del trattamento.

Tutti i pazienti sono stati seguiti fino alla fine dello studio 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, 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.

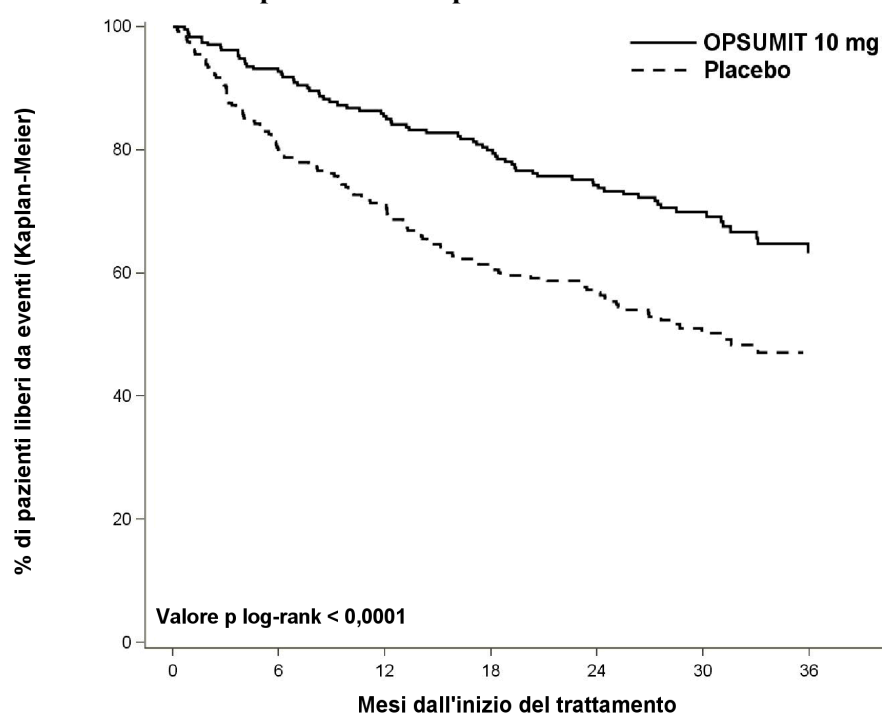
La PAH idiopatica o ereditaria è stata l'eziologia più comune nella popolazione di studio (57%), seguita da PAH associata a malattie del tessuto connettivo (31%), PAH associata a cardiopatia congenita semplice corretta (8%), e PAH associata ad altre eziologie (prodotti medicinali e tossine [3%] e HIV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

## Risultati

Il trattamento con macitentan 10 mg ha determinato una riduzione del rischio del 45% (rapporto di rischio [HR] 0,55; 97,5% CI: da 0,39 a 0,76; log-rank  $p < 0,0001$ ) dell'endpoint composito di morbidità-mortalità fino a EOT rispetto al placebo [Figura 1 e Tabella 2]. 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



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

**Tabella 2. 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</b>	93(37,2%)	59 (24,4%)	13%	49% (27%; 65%)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001

n (%)						
<b>Inizio prostanoide 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 =  $100 \times (1 - \text{valore della stima secondo Kaplan Meier})$

<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 (DB) dello studio SERAPHIN, 182 dei quali hanno continuato con macitentan nello studio di estensione in aperto (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 situazioni seguenti: 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 (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 prostanoidi 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 adulti 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 proporzionale alla dose fino a 30 mg.

### Assorbimento

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

### Biotrasformazione

Macitentan ha quattro vie metaboliche primarie. La depropilazione ossidativa della sulfamide produce un metabolita farmacologicamente attivo aprocitentan. 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.

### Confronto tra le formulazioni in compressa rivestita con film e compressa dispersibile

La bioequivalenza tra macitentan 10 mg compressa rivestita con film e macitentan 4 × 2,5 mg compresse dispersibili è stata stabilita in uno studio con 28 soggetti sani.

### Popolazioni speciali

Non si riscontra alcun effetto clinicamente rilevante di 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 tubulare 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**

Mannitolo (E421)  
Isomalto (E953)  
Croscarmellosa sodica (E468)  
Magnesio stearato (E470b)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

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

30 x 1 compresse dispersibili in blister in Alu/ Alu perforato, formato da un foglio di alluminio formato a freddo con essiccante integrato e copertura di alluminio da premere.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

La sospensione orale deve essere preparata aggiungendo la(e) compressa(e) dispersibile(i) a una piccola quantità di liquido a temperatura ambiente su un cucchiaino o in un piccolo bicchiere, in modo da creare un medicinale liquido. Quando la compressa è dispersa completamente, somministrare il liquido ottenuto al paziente (vedere paragrafo 4.2).

È necessario lavare e asciugare accuratamente le mani prima e dopo la preparazione del medicinale.

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

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio

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

EU/1/13/893/004

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

Data della prima autorizzazione: 20 dicembre 2013

Data dell'ultimo rinnovo: 23 agosto 2018

## **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

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio

## **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 in ogni Stato membro in cui Opsumit è commercializzato, che tutti i pazienti per cui si prevede l'uso di Opsumit ricevano il seguente materiale educativo:

- Scheda paziente

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



## **A. ETICHETTATURA**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

### ASTUCCIO per BLISTER

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Opsumit 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

#### 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

Conservare a temperatura non superiore ai 30 °C.

**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**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio

**12. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/893/001  
EU/1/13/893/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Opsumit 10 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****ASTUCCIO per BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Opsumit 2,5 mg compresse dispersibili  
macitentan

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

Ogni compressa dispersibile contiene 2,5 mg di macitentan

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene anche isomalto. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa dispersibile

30 x 1 compresse dispersibili

**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**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**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**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio

**12. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/13/893/004

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Opsumit 2,5 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

<b>INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP</b>
--

<b>BLISTER</b>
----------------

<b>1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE</b>
--

Opsumit 10 mg compresse  
macitentan

<b>2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO</b>
---

Janssen-Cilag Int

<b>3. DATA DI SCADENZA</b>
----------------------------

EXP

<b>4. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO</b>
--

Lot

<b>5. ALTRO</b>
-----------------

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

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Opsumit 2,5 mg compresse dispersibili  
macitentan

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

Janssen-Cilag Int

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

## Scheda paziente

### Pagina 1

Scheda paziente

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

**Opsumit®**  
macitentan

IT

### Pagina 2

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

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

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

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

### Pagina 3

#### Gravidanza

Opsumit può danneggiare lo sviluppo del feto. Pertanto, non deve assumere Opsumit se è in corso una gravidanza e non deve iniziare una gravidanza mentre assume Opsumit. 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 Opsumit. Si assicuri di consultare il medico per qualsiasi dubbio.

### Pagina 4

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

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

### Pagina 5

I segni di un funzionamento non corretto del fegato sono:

- nausea
- vomito
- febbre
- dolori allo stomaco (addome)
- ittero (ingiallimento della pelle o della sclera, ossia la 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)

.

### Pagina 6

**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**

### **Opsumit 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 o al farmacista.
- 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 o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

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

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

#### **1. Cos'è Opsumit e a cosa serve**

Le compresse di Opsumit contengono macitentan che appartiene alla categoria di medicinali denominata “antagonisti recettoriali dell’endotelina”.

Opsumit viene utilizzato negli adulti 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.

Può essere impiegato da solo oppure con altri medicinali per il trattamento della malattia.

L’ipertensione arteriosa polmonare è caratterizzata da una pressione elevata nei vasi sanguigni (le arterie polmonari) che trasportano il sangue dal cuore ai polmoni. 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.

Opsumit 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 nella circolazione polmonare, si alleviano i sintomi e si migliora il decorso della malattia.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Opsumit**

##### **Non prenda Opsumit**

- se è allergico/a (ipersensibile) a macitentan, soia o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Opsumit (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**

Parli con il medico o il farmacista prima di prendere Opsumit.

### **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 Opsumit 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:

- vertigini
- 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 Opsumit. 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 Opsumit, può portare a edema polmonare. Se presenta segni di edema polmonare quando usa Opsumit, 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 Opsumit**

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

Opsumit può influenzare altri medicinali.

Se prende Opsumit insieme ad altri medicinali inclusi quelli elencati sotto, l'effetto di Opsumit 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).

### **Opsumit con cibo**

Se assume piperina come integratore alimentare, questa potrebbe alterare il modo in cui l'organismo risponde ad alcuni medicinali, compreso Opsumit. 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.

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

- Se è possibile che inizi una gravidanza, utilizzi un metodo di controllo delle nascite (contraccezione) efficace durante il trattamento con Opsumit. Ne parli con il medico.
- Non assuma Opsumit se è in gravidanza o se sta pianificando una gravidanza.
- Se inizia una gravidanza o sospetta di esserlo durante il trattamento con Opsumit o appena dopo aver smesso di prendere Opsumit (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 Opsumit e poi eseguirne altri a intervalli regolari (una volta al mese) durante il trattamento con Opsumit.

Non è noto se Opsumit passi nel latte materno. Non allatti con latte materno durante il trattamento con Opsumit. Informi immediatamente il medico se sta allattando.

### **Fertilità**

Se è un uomo e sta assumendo Opsumit, 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**

Opsumit 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.

### **Opsumit contiene lattosio, lecitina di soia e sodio**

Opsumit contiene uno zucchero chiamato lattosio. Se il medico le ha detto che lei è intollerante al lattosio o a qualche zucchero, contatti il medico prima di assumere questo medicinale.

Opsumit contiene lecitina derivata dalla soia. Se è allergico alla soia non usi questo medicinale (vedere paragrafo 2 "Non prenda Opsumit").

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

### **3. Come prendere Opsumit**

Opsumit 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 Opsumit 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. Opsumit 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 Opsumit è disponibile sotto forma di compresse dispersibili da 2,5 mg. Il medico prescriverà la dose corretta.

#### **Se prende più Opsumit 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 Opsumit**

Se dimentica di prendere Opsumit, 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 Opsumit**

Opsumit è un trattamento che deve continuare ad assumere per controllare l’ipertensione arteriosa polmonare. Non interrompa il trattamento con Opsumit 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 suo 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 in bambini e 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 o al farmacista. 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 Opsumit**

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

Non usi Opsumit 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.

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

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

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Opsumit**

- Il principio attivo è macitentan. Ogni compressa contiene 10 mg di macitentan.
- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2 “Opsumit contiene lattosio, lecitina di soia e sodio”), cellulosa microcristallina (E460i), povidone, sodio amido-glicolato Tipo A (vedere paragrafo 2 “Opsumit contiene lattosio, lecitina di soia e sodio”), magnesio stearato (E470b), polisorbato 80 (E433), alcol polivinilico (E1203), diossido di titanio (E171), talco (E553b), lecitina di semi di soia (E322) (vedere paragrafo 2 “Opsumit contiene lattosio, lecitina di soia e sodio”) e gomma di xantano (E415).

### **Descrizione dell'aspetto di Opsumit e contenuto della confezione**

Le compresse rivestite con film di Opsumit da 10 mg sono di colore da bianco a biancastro, rotonde, biconvesse con impressa la scritta “10” su entrambi i lati.

Opsumit è disponibile in forma di compresse rivestite con film da 10 mg in blister da 15 o 30 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio

**Produttore**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tel /Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

**България**

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf.: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955  
jancil@its.jnj.com

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη  
Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**France**

Janssen-Cilag  
Tel: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

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



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

### **Opsumit 2,5 mg compresse dispersibili** macitentan

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei. Questo foglio è stato scritto per il paziente (“lei”) e il genitore o la persona che somministrerà il medicinale al bambino.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- 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 o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

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

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

#### **1. Cos'è Opsumit e a cosa serve**

Le compresse di Opsumit contengono macitentan che appartiene alla categoria di medicinali denominata “antagonisti recettoriali dell’endotelina”.

Opsumit viene utilizzato per il trattamento a lungo termine dell’ipertensione arteriosa polmonare (PAH) in bambini di età compresa tra 2 anni e meno di 18 anni in classe funzionale II o III dell’OMS.

Può essere impiegato da solo oppure con altri medicinali per il trattamento della malattia. L’ipertensione arteriosa polmonare è caratterizzata da una pressione elevata nei vasi sanguigni (le arterie polmonari) che trasportano il sangue dal cuore ai polmoni. 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.

Opsumit 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 nella circolazione polmonare, si alleviano i sintomi e si migliora il decorso della malattia.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere o somministrare Opsumit**

##### **Non prenda o somministri Opsumit**

- se è allergico/a (ipersensibile) a macitentan o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Opsumit (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**

Parli con il medico o il farmacista prima di prendere o somministrare Opsumit.

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

Il medico le prescriverà degli esami del prima di iniziare il trattamento con Opsumit 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:

- vertigini
- 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 il medico**.

Se ha problemi renali informi il medico prima di utilizzare Opsumit. 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 Opsumit, può portare a edema polmonare. Se presenta segni di edema polmonare quando usa Opsumit, 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 Opsumit**

Informi il medico o il farmacista se lei o il bambino sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Opsumit può influenzare altri medicinali.

Se prende o somministra Opsumit insieme ad altri medicinali inclusi quelli elencati sotto, l'effetto di Opsumit 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).

### **Opsumit con cibo**

Se assume piperina come integratore alimentare, questa potrebbe alterare il modo in cui l'organismo risponde ad alcuni medicinali, compreso Opsumit. 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.

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

- Se è possibile che inizi una gravidanza, utilizzi un metodo di controllo delle nascite (contraccezione) efficace durante il trattamento con Opsumit. Ne parli con il medico.
- Non assuma Opsumit se è in gravidanza o se sta pianificando una gravidanza.
- Se inizia una gravidanza o sospetta di esserlo durante il trattamento con Opsumit o appena dopo aver smesso di prendere Opsumit (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 Opsumit e poi eseguirne altri a intervalli regolari (una volta al mese) durante il trattamento con Opsumit.

Non è noto se Opsumit passi nel latte materno. Non allatti con latte materno durante il trattamento con Opsumit. Informi immediatamente il medico se sta allattando.

### **Fertilità**

Se è un uomo e sta assumendo Opsumit, 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**

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

### **Opsumit contiene isomalto e sodio**

Opsumit contiene un sostituto dello zucchero chiamato isomalto. Se il medico le ha detto che lei è intollerante al lattosio o a qualche zucchero, contatti il medico prima di assumere questo medicinale.

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

### **3. Come prendere o somministrare Opsumit**

Opsumit può essere prescritto solo da un medico con esperienza nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare.

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

#### **Dose raccomandata**

Il medico determinerà il numero di compresse di Opsumit in base al peso corporeo del bambino.

#### **Come prendere o somministrare il medicinale**

- Prenda o somministri Opsumit compresse dispersibili una volta al giorno.
- Prenda o somministri le compresse dispersibili all'incirca alla stessa ora ogni giorno.
- Le compresse possono essere assunte o somministrate con o senza cibo.

#### **Prenda o somministri Opsumit compresse dispersibili solo come sospensione orale**

Opsumit compresse dispersibili deve essere disperso in liquidi per formare una sospensione orale prima di poter essere somministrato ai pazienti. La sospensione orale può essere preparata in un cucchiaino o in un piccolo bicchiere. Assicurarsi che venga ingerita l'intera dose. È necessario lavare e asciugare accuratamente le mani prima e dopo la preparazione del medicinale.

#### **Come preparare e prendere o somministrare la sospensione orale usando un cucchiaino**

1. Preparare la sospensione orale aggiungendo il numero prescritto di compresse dispersibili a un po' d'acqua potabile a temperatura ambiente in un cucchiaino.
2. Mescolare delicatamente il liquido per 1-3 minuti con la punta di un coltello. Somministrare al bambino il risultante liquido torbido di colore bianco immediatamente oppure miscelarlo ulteriormente con una piccola quantità di purea di mele o di yogurt per facilitare la somministrazione.
3. Aggiungere un altro po' di acqua o di purea di mele o di yogurt al cucchiaino e farlo ingerire al bambino, per assicurarsi che tutto il medicinale sia stato assunto.
4. Se il medicinale non viene assunto immediatamente, gettarlo e preparare una nuova dose.

Alternativamente, la sospensione orale può essere preparata in succo d'arancia, succo di mela o latte scremato invece che acqua potabile.

#### **Come preparare e prendere o somministrare la sospensione orale usando un piccolo bicchiere**

1. Preparare la sospensione orale aggiungendo il numero prescritto di compresse dispersibili a una piccola quantità (massimo 100 mL) di acqua potabile a temperatura ambiente in un piccolo bicchiere.
2. Mescolare delicatamente con un cucchiaino per 1-2 minuti. Far bere immediatamente al bambino il risultante liquido torbido di colore bianco.
3. Aggiungere un altro po' d'acqua al piccolo bicchiere, mescolare con lo stesso cucchiaino e far bere al bambino l'intero contenuto del bicchiere, per assicurarsi che sia stato assunto tutto il medicinale.
4. Se il medicinale non viene assunto immediatamente, gettarlo e preparare una nuova dose.

#### **Informazioni particolari per chi somministra il medicinale**

Si raccomanda a chi somministra il medicinale di evitare il contatto con le sospensioni di Opsumit compresse dispersibili. Lavare le mani accuratamente prima e dopo la preparazione della sospensione.

#### **Se prende o somministra più Opsumit di quanto deve**

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

**Se dimentica di prendere o di somministrare Opsumit**

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

**Se interrompe il trattamento con Opsumit**

Opsumit è un trattamento che deve continuare ad assumere per controllare l'ipertensione arteriosa polmonare. Non interrompa il trattamento con Opsumit 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 suo 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 in bambini e 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 o al farmacista. 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 Opsumit

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

Non usi Opsumit 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.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall’umidità.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura 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 Opsumit

- Il principio attivo è macitentan. Ogni compressa dispersibile contiene 2,5 mg di macitentan.
- Gli altri componenti sono mannitolo (E421), isomalto (E953), croscarmellosa sodica (E468), magnesio stearato (E470b) (vedere paragrafo 2 “Opsumit contiene isomalto e sodio”).

### Descrizione dell’aspetto di Opsumit e contenuto della confezione

Le compresse dispersibili di Opsumit da 2,5 mg sono di colore da bianco a quasi bianco, rotonde, con impressa la scritta “2.5” su un lato e “Mn” sull’altro lato.

Opsumit è disponibile in forma di compresse dispersibili da 2,5 mg in blister perforati monodose (alluminio/alluminio) contenenti 30 x 1 compresse dispersibili.

### Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio

### Produttore

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### **Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

#### **България**

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Česká republika**  
Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

**Danmark**  
Janssen-Cilag A/S  
Tlf.: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

**Deutschland**  
Janssen-Cilag GmbH  
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955  
jancil@its.jnj.com

**Eesti**  
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**  
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη  
Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**  
Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**France**  
Janssen-Cilag  
Tel: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**  
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**  
Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

**Ísland**  
Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**  
Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Magyarország**  
Janssen-Cilag Kft.  
Tel: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

**Malta**  
AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**  
Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Norge**  
Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Österreich**  
Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**  
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**  
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**  
Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**  
Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

**Slovenská republika**  
Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**  
Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

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