

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Macitentan Teva 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține macitentan 10 mg.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat filmat alb, rotund, marcat cu "TV" pe o față și cu "J7" pe cealaltă față. Diametrul comprimatului este de aproximativ 5,3 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

Macitentan Teva, administrat în monoterapie sau în asociere, este indicat pentru tratamentul de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) la pacienți adulți aflați în clasa funcțională II sau III OMS (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți

Macitentan Teva, administrat în monoterapie sau în asociere, este indicat pentru tratamentul de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani și greutate corporală ≥ 40 kg aflați în clasa funcțională II sau III OMS (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat numai de către un medic cu experiență în tratarea HTAP.

Doze

Adulți, copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani și greutate corporală de cel puțin 40 kg

Doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi. Macitentan Teva trebuie luat în fiecare zi la aproximativ aceeași oră.

Dacă pacientul omite o doză de Macitentan Teva, trebuie să i se spună să o administreze cât mai curând posibil și apoi să ia doza următoare la ora programată în mod obișnuit. Pacientului trebuie să i se spună să nu administreze două doze în același timp, în cazul în care a fost omisă o doză.

Comprimatele filmate de 10 mg sunt recomandate doar în cazul copiilor și adolescenților cu greutate corporală de cel puțin 40 kg. În cazul copiilor și adolescenților care cântăresc mai puțin de 40 kg, sunt disponibile comprimate dispersabile cu o concentrație mai mică, sub o altă denumire comercială.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu vârsta peste 65 ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Pe baza datelor farmacocinetice (PK), nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 4.4 și 5.2). Cu toate acestea, nu există experiență clinică privind utilizarea de macitentan la pacienții cu HTAP care au insuficiență hepatică moderată sau severă. Tratamentul cu Macitentan Teva nu trebuie inițiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă sau cu valori ale aminotransferazelor hepatice semnificativ crescute din punct de vedere clinic (de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale ($> 3 \times \text{LSVN}$); vezi pct. 4.3 și 4.4).

Insuficiență renală

Pe baza datelor PK, nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală. Nu există experiență clinică privind utilizarea de macitentan la pacienții cu HTAP care au insuficiență renală severă. Utilizarea Macitentan Teva nu este recomandată la pacienții care efectuează ședințe de dializă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite dozele și eficacitatea utilizării de macitentan la copiii cu vârsta sub 2 ani. Datele disponibile în prezent sunt prezentate la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare cu privire la doze.

Mod de administrare

Comprimatele filmate nu pot fi divizate și trebuie înghițite întregi, cu apă. Acestea pot fi administrate cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcină (vezi pct. 4.6).
- Femei cu potențial fertil care nu folosesc metode contraceptive fiabile (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Alăptare (vezi pct. 4.6).
- Pacienți cu insuficiență hepatică severă (cu sau fără ciroză) (vezi pct. 4.2).
- Valori inițiale ale aminotransferazelor hepatice (aspartat aminotransferază (AST) și/sau alanin aminotransferază (ALT) $> 3 \times$ limita superioară a valorilor normale) (vezi pct. 4.2. și 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Raportul beneficiu/risc pentru macitentan nu a fost stabilit în cazul pacienților cu hipertensiune arterială pulmonară având statusul funcțional din clasa I OMS.

Funcția hepatică

Creșterea aminotransferazelor hepatice (AST, ALT) a fost asociată cu HTAP și cu antagoniștii receptorilor de endotelină (ERA). Tratamentul cu Macitentan Teva nu trebuie inițiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau cu aminotransferaze crescute ($> 3 \times$ limita superioară a valorilor normale) (vezi pct. 4.2 și 4.3) și nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Testele pentru enzimele hepatice trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului cu macitentan.

Pacienții trebuie monitorizați în vederea detectării semnelor de leziuni hepatice și se recomandă monitorizarea lunară a valorilor ALT și AST. Dacă intervin creșteri persistente, inexplicabile, relevante din punct de vedere clinic, ale aminotransferazei sau dacă aceste creșteri sunt însoțite de o creștere a bilirubinei $> 2 \times$ limita superioară a valorilor normale sau de simptome clinice de afectare hepatică (de exemplu icter), tratamentul cu Macitentan Teva trebuie întrerupt.

La pacienții care nu au prezentat simptome clinice de afectare hepatică, reinițierea tratamentului cu Macitentan Teva poate fi avută în vedere după revenirea nivelurilor enzimelor hepatice în intervalul de valori normale. Se recomandă consultul unui specialist hepatolog.

Concentrația hemoglobinei

Scăderea concentrațiilor de hemoglobină a fost asociată cu o scădere a concentrației antagoniștilor receptorilor de endotelină (ERA), inclusiv macitentan (vezi pct. 4.8). În studiile controlate față de placebo, scăderile concentrației de hemoglobină asociate macitentan nu au fost progresive, s-au stabilizat după primele 4-12 săptămâni de tratament și au rămas stabile în cursul tratamentului cronic. Au fost raportate cazuri de anemie care au necesitat transfuzie de masă sanguină asociate cu macitentan și alte ERA. Nu este recomandată inițierea tratamentului cu Macitentan Teva la pacienții cu anemie severă. Se recomandă să se efectueze măsurarea concentrațiilor hemoglobinei înainte de inițierea tratamentului, iar testele să fie repetate în cursul tratamentului după cum este indicat din punct de vedere clinic.

Boala veno-ocluzivă pulmonară

Au fost raportate cazuri de edem pulmonar în cazul utilizării vasodilatatoarelor (în principal prostaciline) la pacienții cu boală veno-ocluzivă pulmonară. În consecință, dacă apar semne de edem pulmonar la pacienții cu HTAP aflați sub tratament cu macitentan, trebuie luată în considerare posibilitatea prezenței bolii veno-ocluzive pulmonare.

Utilizarea la femeile cu potențial fertil

Tratamentul cu Macitentan Teva trebuie inițiat la femeile cu potențial fertil numai după ce absența sarcinii a fost verificată, a fost asigurată o consiliere adecvată privind contracepția și în condițiile în care sunt folosite metode contraceptive fiabile (vezi pct. 4.3 și pct. 4.6). Femeile nu trebuie să rămână gravide timp de 1 lună după întreruperea tratamentului cu Macitentan Teva. Se recomandă efectuarea lunară a testului de sarcină în timpul tratamentului cu Macitentan Teva pentru a permite detectarea precoce a sarcinii.

Administrarea concomitentă cu inductori potenți de CYP3A4

În prezența inductorilor potenți de CYP3A4 poate apărea o reducere a eficacității macitentan. Trebuie evitată administrarea concomitentă de macitentan și inductorii potenți de CYP3A4 (de exemplu rifampicină, sunătoare, carbamazepină și fenitoină) (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu inhibitori potenți de CYP3A4

Trebuie procedat cu precauție în cazul în care macitentan este administrat concomitent cu inhibitori potenți de CYP3A4 (de exemplu, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, claritromicină, telitromicină, nefazodonă, ritonavir și saquinavir) (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă cu inhibitori moderați duali sau combinați de CYP3A4 și de CYP2C9

Trebuie procedat cu precauție în cazul în care macitentan este administrat concomitent cu inhibitori duali moderați de CYP3A4 și CYP2C9 (de exemplu, fluconazol și amiodaronă) (vezi pct. 4.5).

De asemenea, trebuie procedat cu precauție în cazul în care macitentan este administrat concomitent atât cu un inhibitor moderat al CYP3A4 (de exemplu, ciprofloxacina, ciclosporină, diltiazem, 5 eritromicină, verapamil) cât și cu un inhibitor moderat al CYP2C9 (de exemplu, miconazol, piperină) (vezi pct. 4.5).

Insuficiență renală

Pacienții cu insuficiență renală pot prezenta un risc mai ridicat de hipotensiune arterială și anemie în cursul tratamentului cu macitentan. Prin urmare, trebuie să fie luată în considerare monitorizarea tensiunii arteriale și a hemoglobinei. Nu există experiență clinică privind utilizarea de macitentan la pacienții HTAP cu insuficiență renală severă. Se recomandă precauție în cazul tratamentului la această populație de pacienți. Nu există experiență clinică privind utilizarea de macitentan la pacienții care fac dializă, prin urmare nu se recomandă administrarea Macitentan Teva la această populație de pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Excipienți cu efecte cunoscute

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studii *in vitro*

Enzima citocromului P450 CYP3A4 este principala enzimă implicată în metabolizarea macitentan și în formarea metabolitului său activ, cu contribuții minore ale enzimelor CYP2C8, CYP2C9 și CYP2C19 (vezi pct. 5.2). Macitentan și metabolitul său activ nu au efecte inhibitorii sau inductorii relevante clinic asupra enzimelor citocromului P450.

Macitentan și metabolitul său activ nu au efect inhibitor asupra transportatorilor de preluare de la nivel hepatic sau renal la concentrații relevante clinic, incluzând polipeptidele transportatoare de anioni organici (OATP1B1 și OATP1B3). Macitentan și metabolitul său activ nu reprezintă substraturi relevante pentru OATP1B1 și OATP1B3, dar pătrund în ficat prin difuziune pasivă.

Macitentan și metabolitul său activ nu au efect inhibitor asupra pompelor de eflux de la nivel hepatic sau renal la concentrații relevante clinic, incluzând proteina rezistenței multi-drog (P-gp, MDR-1) și transportatorii de extruziune multi-drog și pentru toxine (MATE1 și MATE2-K). Macitentan nu reprezintă un substrat pentru P-gp/MDR-1.

La concentrații relevante clinic, macitentan și metabolitul său activ nu interacționează cu proteinele implicate în transportul sărurilor biliare hepatice, adică cu pompa de export al sărurilor biliare (BSEP) și polipeptida co-transportoare a taurocolatului, dependentă de sodiu (NTCP).

Studii *in vivo*

Inductori puternici ai CYP3A4: Tratatamentul concomitent cu rifampicină 600 mg pe zi, un inductor puternic al CYP3A4, a redus expunerea la macitentan la starea de echilibru cu 79%, dar nu a afectat expunerea la metabolitul activ. Trebuie luată în considerare eficacitatea redusă a macitentan în prezența unui inductor puternic al CYP3A4, cum este rifampicina. Trebuie evitată administrarea concomitentă de macitentan și inductorii puternici ai CYP3A4 (vezi pct. 4.4).

Ketoconazol: În prezența ketoconazolului 400 mg o dată pe zi, un inhibitor puternic al CYP3A4, expunerea la macitentan a crescut de aproximativ 2 ori. Creșterea previzionată a fost de aproximativ 3 ori în prezența ketoconazolului 200 mg de două ori pe zi, folosind modelul farmacocinetic cu bază fiziologică (PBPK). Trebuie avute în vedere incertitudinile cu privire la aceste modele. Expunerea la metabolitul activ al macitentan a fost redusă cu 26%. Trebuie procedat cu precauție atunci când macitentan este administrat concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (vezi pct. 4.4).

Fluconazol: În prezența fluconazolului 400 mg o dată pe zi, un inhibitor moderat dual al CYP3A4 și al CYP2C9, expunerea la macitentan poate crește de aproximativ 3,8 ori, folosind modelul PBPK. Cu toate acestea, nu au existat modificări relevante clinic ale expunerii la metabolitul activ al macitentan. Trebuie avute în vedere incertitudinile cu privire la aceste modele. Trebuie procedat cu precauție atunci când macitentan este administrat concomitent cu inhibitori duali moderați ai CYP3A4 și ai CYP2C9 (de exemplu, fluconazol și amiodaronă) (vezi pct. 4.4).

De asemenea, trebuie procedat cu precauție în cazul în care macitentan este administrat concomitent atât cu un inhibitor moderat al CYP3A4 (de exemplu, ciprofloxacină, ciclosporină, diltiazem, eritromicină, verapamil) cât și cu un inhibitor moderat al CYP2C9 (de exemplu, miconazol, piperină) (vezi pct. 4.4).

Warfarină: Macitentan administrat în doze multiple de 10 mg o dată pe zi nu a avut niciun efect asupra expunerii la S-warfarină (substrat al CYP2C9) sau R-warfarină (substrat al CYP3A4) după o doză unică de 25 mg warfarină. Efectul farmacodinamic al warfarinei asupra raportului internațional normalizat (INR) nu a fost afectat de macitentan. Farmacocinetica macitentan și a metabolitului său activ nu a fost afectată de warfarină.

Sildenafil: La starea de echilibru, expunerea la sildenafil în doză de 20 mg de trei ori pe zi a fost crescută cu 15% în cursul administrării concomitente de macitentan 10 mg o dată pe zi. Sildenafilul, un substrat al CYP3A4, nu a afectat farmacocinetica macitentan, existând în schimb o reducere cu 15% a expunerii la metabolitul activ al macitentan. Aceste modificări nu au fost considerate ca fiind relevante clinic. Într-un studiu controlat față de placebo la pacienți cu HTAP, au fost demonstrate eficacitatea și siguranța tratamentului cu macitentan administrat concomitent cu sildenafil.

Ciclosporina A: Tratamentul concomitent cu ciclosporină A 100 mg de două ori pe zi, un inhibitor al CYP3A4 și OATP, nu a afectat expunerea la macitentan și metabolitul său activ, în starea de echilibru, într-o măsură relevantă clinic.

Contraceptive hormonale: Macitentan 10 mg o dată pe zi nu a afectat farmacocinetica unui contraceptiv oral (noretisteronă 1 mg și etinilestradiol 35 µg).

Medicamente substrat al proteinei de rezistență la cancerul mamar (BCRP): Administrarea de macitentan 10 mg o dată pe zi nu a afectat farmacocinetica unui medicament substrat al BCRP (riociguat 1 mg; rosuvastatină 10 mg).

Copii și adolescenți

Studiile privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Utilizarea la femeile cu potențial fertil/Contracepția la bărbați și femei

Tratamentul cu Macitentan Teva trebuie inițiat la femeile cu potențial fertil numai după ce absența sarcinii a fost verificată, a fost asigurată o consiliere adecvată privind contracepția și în condițiile în care sunt folosite metode contraceptive fiabile (vezi pct. 4.3 și pct. 4.4). Femeile nu trebuie să rămână gravide timp de 1 lună după întreruperea tratamentului cu Macitentan Teva. Se recomandă efectuarea lunară a testului de sarcină în timpul tratamentului cu Macitentan Teva pentru a permite detectarea precoce a sarcinii.

Sarcina

Nu există date cu privire la utilizarea macitentan la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om rămâne necunoscut. Macitentan Teva este contraindicat în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive fiabile (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă macitentan se excretă în laptele uman. La șobolan, macitentan și metabolizii săi sunt excretați în lapte în perioada de lactație (vezi pct. 5.3). Riscul pentru copilul alăptat nu poate fi exclus. Administrarea Macitentan Teva este contraindicată în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea masculină

A fost observată dezvoltarea atrofiei tubilor testiculari la animalele de sex masculin după tratamentul cu macitentan (vezi pct. 5.3). A fost observată scăderea numărului de spermatozoizi la pacienții cărora li s-au administrat ERA. Macitentan, ca și alte ERA, poate avea un efect advers asupra spermatogenezei la bărbați.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Macitentan are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu s-au efectuat studii asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pot apărea reacții adverse (de exemplu cefalee, hipotensiune arterială), care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse în studiul clinic SERAPHIN au fost rinofaringita (14%), cefaleea (13,6%) și anemia (13,2%, vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de table

Siguranța utilizării macitentan a fost evaluată în cadrul unui studiu de lungă durată, controlat cu placebo, la 742 pacienți adulți și adolescenți cu HTAP simptomatică (studiul SERAPHIN). Durata medie de tratament a fost de 103,9 săptămâni în grupul cu administrare de macitentan 10 mg și de 85,3 săptămâni în grupul cu administrare de placebo. Reacțiile adverse asociate macitentan, înregistrate în acest studiu clinic, sunt prezentate mai jos în formă tabelară. Reacțiile adverse observate după punerea pe piață sunt de asemenea incluse.

Frecvențele de apariție sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Rinofaringită
	Foarte frecvente	Bronșită
	Frecvente	Faringită
	Frecvente	Gripă
	Frecvente	Infecții ale tractului urinar
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Anemie, scădere a concentrației hemoglobinei ⁵
	Frecvente	Leucopenie ⁶
	Frecvente	Trombocitopenie ⁷
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Reacții de hipersensibilitate (de exemplu angioedem, prurit, erupție cutanată tranzitorie) ¹
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipotensiune arterială ² , hiperemie facială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Congestie nazală ¹
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Creșteri ale concentrațiilor aminotransferazelor ⁴
Tulburări ale sistemului reproducător și ale sânului	Frecvente	Creștere a hemoragiilor uterine ⁸
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Edem, retenție de lichide ³

¹Date provenite din studii grupate, controlate cu placebo.

⁸Includ hemoragie menstruală abundentă, hemoragie uterină anormală, hemoragie intermenstruală, hemoragie uterină/vaginală, polimenoree și menstruație neregulată. Frecvența este stabilită în funcție de expunerea în cazul femeilor.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

²Hipotensiunea arterială a fost asociată cu utilizarea ERA, inclusiv macitentan. În studiul SERAPHIN, un studiu dublu-orb, de lungă durată, la pacienți cu HTAP, hipotensiunea arterială a fost raportată la 7,0% și 4,4% dintre pacienții tratați cu macitentan 10 mg, respectiv cu placebo. Aceasta corespunde cu 3,5 evenimente/100 pacienți-an pentru macitentan 10 mg și 2,7 evenimente/100 pacienți-an pentru placebo.

³ Edemul/retenția de lichide a fost asociat(ă) cu utilizarea ERA, inclusiv macitentan. În studiul SERAPHIN, un studiu dublu-orb, de lungă durată, la pacienți cu HTAP, incidența reacțiilor adverse de edem, în grupurile tratate cu macitentan 10 mg și cu placebo, a fost de 21,9% și, respectiv, de 20,5%. Într-un studiu dublu-orb la pacienți adulți cu fibroză pulmonară idiopatică, incidența reacțiilor adverse de edem periferic, în grupurile tratate cu macitentan și cu placebo a fost de 11,8% și, respectiv, de 6,8%. În două studii clinice în regim dublu-orb la pacienți adulți cu ulcere digitale asociate cu scleroza sistemică, incidența reacțiilor adverse de edem periferic a fost cuprinsă între 13,4% și 16,1% la grupurile tratate cu macitentan 10 mg și între 6,2% și 4,5% la grupurile tratate cu placebo.

Anomalii ale rezultatelor de laborator

⁴ Aminotransferazele hepatice

Incidența cazurilor de creștere a aminotransferazei (ALT/AST) $> 3 \times$ limita superioară a valorilor normale a fost de 3,4% pentru macitentan 10 mg și de 4,5% pentru placebo în cadrul studiului SERAPHIN, un studiu dublu-orb la pacienți cu HTAP. Creșterile $> 5 \times$ limita superioară a valorilor normale au apărut la 2,5% dintre pacienții cu administrare de macitentan 10 mg, față de 2% în cazul pacienților cu administrare de placebo.

⁵ Hemoglobină

În studiul SERAPHIN, un studiu dublu-orb desfășurat la pacienți cu HTAP, macitentan 10 mg a fost asociat cu o scădere medie a hemoglobinei de 1 g/dl, față de placebo. O scădere față de momentul inițial a concentrației hemoglobinei sub 10 g/dl a fost raportată la 8,7% dintre pacienții cu administrare de macitentan 10 mg și la 3,4% dintre pacienții cu administrare de placebo.

⁶ Leucocite

În studiul SERAPHIN, un studiu dublu-orb desfășurat la pacienți cu HTAP, administrarea macitentan 10 mg a fost asociată cu o scădere a numărului mediu de leucocite față de momentul inițial de $0,7 \times 10^9$ /l, comparativ cu nicio schimbare în cazul pacienților cu administrare de placebo.

⁷ Trombocite

În studiul SERAPHIN, un studiu dublu-orb desfășurat la pacienți cu HTAP, administrarea macitentan 10 mg a fost asociată cu o scădere a numărului mediu de trombocite de 17×10^9 /l, comparativ cu o scădere medie de 11×10^9 /l în cazul pacienților cu administrare de placebo.

Siguranța pe termen lung

Dintre cei 742 de pacienți care au participat la studiul pivot în regim dublu orb SERAPHIN, 550 de pacienți au fost incluși în studiul de prelungire pe termen lung în regim deschis (RD). (Grupul RD a inclus 182 de pacienți care au continuat tratamentul cu macitentan 10 mg și 368 de pacienți cărora li s-a administrat placebo sau macitentan 3 mg și au trecut la macitentan 10 mg.)

Monitorizarea pe termen lung a acestor 550 de pacienți pentru o durată medie de expunere de 3,3 ani și o expunere maximă de 10,9 ani a indicat un profil de siguranță similar cu cel descris mai sus în timpul etapei în regim dublu orb a studiului SERAPHIN.

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între ≥ 2 ani și mai puțin de 18 ani)

Siguranța administrării de macitentan a fost evaluată în studiul TOMORROW, un studiu de fază 3 la pacienți copii și adolescenți cu HTAP. Un număr total de 72 de pacienți cu vârsta cuprinsă între ≥ 2 ani și mai puțin de 18 ani au fost randomizați pentru a li se administra macitentan. Vârsta medie la înrolare a fost de 10,5 ani (interval 2,1 ani-17,9 ani). Durata mediană a tratamentului în cadrul studiului randomizat a fost de 168,4 săptămâni (interval 12,9 săptămâni-312,4 săptămâni) în brațul de tratament cu macitentan.

La nivel global, profilul de siguranță la copiii și adolescenții din această grupă de vârstă a fost în concordanță cu cel observat la populația adultă. În plus față de reacțiile adverse enumerate în tabelul de mai sus, au fost raportate următoarele reacții adverse pediatrice: infecție a tractului respirator superior (31,9%), rinită (8,3%) și gastroenterită (11,1%).

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între ≥ 1 lună și mai puțin de 2 ani)

Alți 11 pacienți, cu vârsta cuprinsă între ≥ 1 lună și mai puțin de 2 ani, au fost înrolați pentru a li se administra macitentan, fără a fi randomizați, 9 pacienți din brațul cu administrare în regim deschis al studiului TOMORROW și 2 pacienți japonezi din cadrul studiului PAH3001. La momentul înrolării, intervalul de vârstă al pacienților din studiul TOMORROW a fost de la 1,2 ani până la 1,9 ani, iar durata mediană a tratamentului a fost de 37,1 săptămâni (interval 7,0-72,9 săptămâni). La momentul înrolării, vârsta celor 2 pacienți din studiul PAH3001 a fost de 21 de luni și, respectiv, 22 de luni.

La nivel global, profilul de siguranță la copiii din această grupă de vârstă a fost în concordanță cu cel observat la populația adultă și la copiii și adolescenții cu vârstă între ≥ 2 ani și mai puțin de 18 ani, cu toate acestea, sunt disponibile date clinice de siguranță foarte limitate pentru a putea formula o concluzie robustă privind siguranța la copii cu vârsta sub 2 ani.

Siguranța și eficacitatea macitentan la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost stabilite (vezi pct. 4.2).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Macitentan a fost administrat în doză unică de cel mult 600 mg la subiecți adulți sănătoși. Au fost observate reacții adverse sub formă de cefalee, greață și vărsături. În caz de supradozaj trebuie luate măsuri de susținere standard, după caz. Din cauza gradului mare de legare de proteine al macitentan, este puțin probabil ca dializa să fie eficientă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihipertensive, antihipertensive pentru hipertensiune arterială pulmonară, codul ATC: C02KX04.

Mecanism de acțiune

Endotelina (ET)-1 și receptorii săi (ET_A și ET_B) mediază o diversitate de efecte cum sunt vasoconstricție, fibroză, proliferare, hipertrofie și inflamație. În condiții patologice cum este HTAP, sistemul ET local este stimulat și implicat în procesele de hipertrofie vasculară și deteriorare a organelor.

Macitentan este un antagonist potent al receptorilor de endotelină, activ atât asupra receptorilor ET_A, cât și ET_B, activ prin administrare pe cale orală și de aproximativ 100 ori mai selectiv pentru ET_A, comparativ cu ET_B *in vitro*. Macitentan prezintă o afinitate înaltă și un grad mare de ocupare a receptorilor ET în celulele musculare netede din peretele arterei pulmonare, la om. Aceasta previne activarea, mediată prin endotelină, a sistemelor celui de-al doilea mesager, care provoacă vasoconstricție și proliferarea celulelor musculare netede.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară

Un studiu multicentric, dublu-orb, controlat față de placebo, pe grupuri paralele de studiu, axat pe evenimente, de fază 3, pentru determinarea rezultatelor (AC-055-302/SERAPHIN) a fost efectuat la 742 pacienți cu HTAP simptomatică, care au fost randomizați în trei grupe de tratament (placebo [N = 250], 3 mg [N = 250] sau 10 mg [N = 242] de macitentan o dată pe zi), pentru a evalua efectul de lungă durată asupra morbidității și mortalității.

La momentul inițial, majoritatea pacienților înrolați (64%) erau tratați cu o doză stabilă dintr-un tratament specific pentru HTAP, adică inhibitori de fosfodiesterază pe cale orală (61%) și/sau prostanoizi pe cale inhalatorie/orală (6%).

Criteriul primar final de evaluare a fost timpul până la prima apariție a unui eveniment de morbiditate sau mortalitate, până la finalul tratamentului dublu-orb, definit ca deces, septostomie atrială, transplant pulmonar, inițierea tratamentului intravenos (i.v.) sau subcutanat (s.c.) cu prostanoizi sau alt mod de agravare a HTAP. Alt mod de agravare a HTAP a fost definit ca prezența tuturor următoarelor trei componente: o scădere stabilă a distanței la testul de mers de 6 minute (6MWD) sau de cel puțin 15% la fața de momentul inițial, o agravare a simptomelor HTAP (agravarea clasei funcționale OMS sau a insuficienței cardiace drepte) și necesitatea unui tratament nou pentru HTAP. Toate evenimentele au fost confirmate de o comisie de control independentă, care a lucrat în regim orb față de alocarea tratamentului.

Toți pacienții au fost urmăriți până la sfârșitul studiului (EOS) din punct de vedere al semnelor vitale. EOS a fost declarat momentul în care a fost atins numărul predefinit de evenimente aparținând criteriului primar final de evaluare. În perioada dintre sfârșitul tratamentului (EOT) și EOS, pacienții au putut primi macitentan 10 mg în regim deschis sau un tratament pentru HTAP alternativ. Mediana duratei globale a tratamentului dublu-orb a fost de 115 săptămâni (cel mult 188 săptămâni în cazul macitentan).

Vârsta medie pentru întregul lot de pacienți a fost de 46 ani (între 12 și 85 ani, incluzând 20 pacienți sub 18 ani, 706 pacienți între 18 și 74 ani și 16 pacienți cu vârsta de 75 ani sau mai mare), majoritatea subiecților fiind de rasă caucaziană (55%) și de sex feminin (77%). Aproximativ 52%, 46% și 2% dintre pacienți au fost în clasa funcțională OMS II, III și, respectiv, IV.

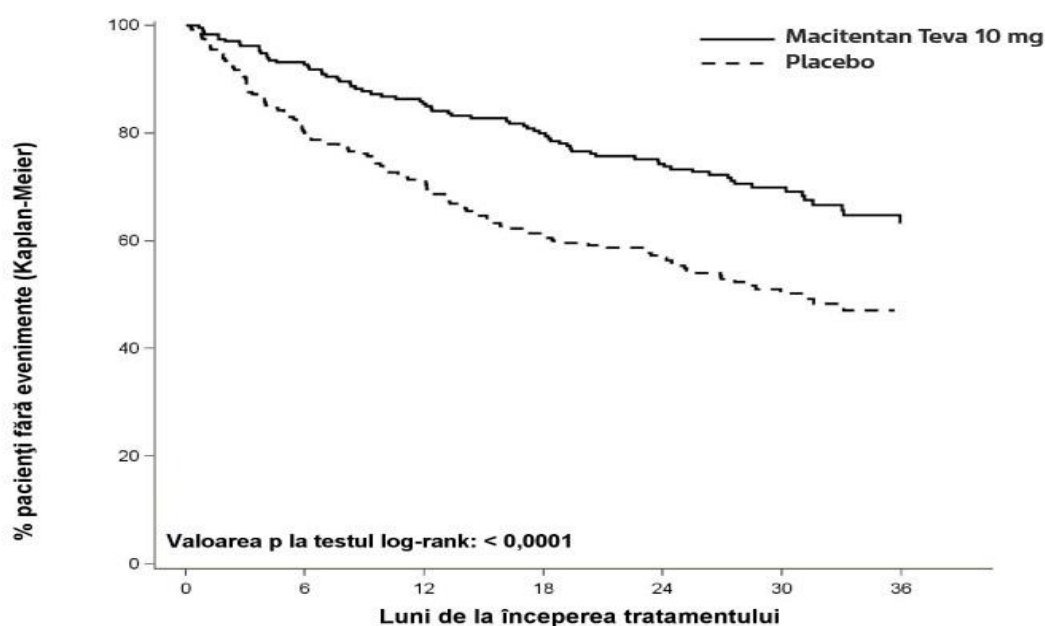
HTAP idiopatică sau congenitală a reprezentat cea mai frecventă etiologie la populația inclusă în studiu (57%), urmată de HTAP indusă de tulburările țesutului conjunctiv (31%), HTAP asociată cu boală cardiacă congenitală simplă corectată (8%) și HTAP asociată cu alte etiologii (medicamente și toxine [3%] și HIV [1%]).

Rezultatele evaluării

Tratamentul cu macitentan 10 mg a determinat o reducere cu 45% a riscului (raport de risc [RR] 0,55; 97,5% ÎI: 0,39 până la 0,76; logrank $p < 0,0001$) pentru criteriul compozit final de evaluare a morbi-mortalității până la EOT, comparativ cu placebo [Figura 1 și Tabelul 1]. Efectul tratamentului s-a instalat precoce și a fost stabil.

Eficacitatea macitentan 10 mg în ceea ce privește criteriul primar final de evaluare a fost constantă pentru toate subgrupele de vârstă, sex, origine etnică, regiune geografică, etiologie, pentru monoterapie ca și pentru combinația cu un alt tratament pentru HTAP, precum și pentru toate clasele funcționale OMS (I/II și III/IV).

Figura 1 Estimările Kaplan-Meier privind primul eveniment de morbiditate-mortalitate în SERAPHIN



Număr cu risc

Macitentan 10 mg	242	208	187	171	155	91	41
Placebo	250	188	160	135	122	64	23

Tabelul 1: Rezumatul evenimentelor din categoria rezultatelor urmărite

Criterii finale de evaluare și statistici	Pacienți cu evenimente		Compararea tratamentelor: Macitentan 10 mg comparativ cu Placebo			
	Placebo (N=250)	Macitentan 10 mg (N=242)	Reducere a riscului absolut	Reducere a riscului relativ (97,5% ÎÎ)	RR ^a (97,5% ÎÎ)	Valoarea p logrank
Eveniment de morbiditate^b	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Deces^c n (%)	19 (7.6%)	14 (5.8%)	2%	36% (-42%; 71%)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Agravarea HTAP n (%)	93 (37,2%)	59 (24.4%)	13%	49% (27%; 65%)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
i.v./s.c. Inițiere prostanoid n (%)	6 (2,4%)	1 (0,4%)	2%			

^a = bazat pe modelul Cox al riscului proporțional

^b = % de pacienți cu un eveniment la 36 luni = $100 \times (1 - \text{estimarea KM})$

^c = decesul de orice cauză până la EOT, indiferent de agravarea anterioară

Numărul deceselor de orice cauză până la EOS cu macitentan 10 mg a fost de 35, versus 44 cu placebo (RR 0,77; 97,5% ÎÎ: 0,46 până la 1,28).

Riscul de deces din cauza HTAP sau spitalizare pentru HTAP până la EOT a fost redus cu 50% (RR 0,50; 97,5% ÎI: 0,34 până la 0,75; logrank $p < 0,0001$) la pacienții care au primit macitentan 10 mg (50 evenimente), comparativ cu placebo (84 evenimente). La 36 luni, 44,6% dintre pacienții la care s-a administrat placebo și 29,4% dintre pacienții la care s-a administrat macitentan 10 mg (reducerea absolută a riscului = 15,2%) au fost spitalizați pentru HTAP sau au decedat dintr-o cauză legată de HTAP.

Criterii finale de evaluare în categoria simptomelor

Capacitatea de efort fizic a fost evaluată ca criteriu secundar final de evaluare. Tratamentul cu macitentan 10 mg a condus, în luna a 6-a, la o creștere medie, corectată față de placebo, a 6MWD de 22 metri (97,5% ÎI: 3 până la 41; $p = 0,0078$). Evaluarea 6MWD pe clase funcționale a dus la o creștere medie, corectată față de placebo, de la momentul inițial la luna a 6-a, de 37 metri (97,5% ÎI: 5 până la 69) la pacienții din clasa funcțională III/IV și de 12 metri (97,5% ÎI: -8 până la 33) la pacienții din clasa funcțională I/II. Creșterea 6MWD obținută cu macitentan a fost menținută pe toată durata studiului.

Tratamentul cu macitentan 10 mg la luna a 6-a a condus la obținerea unei probabilități cu 74% mai mari de îmbunătățire a clasei funcționale OMS, prin comparație cu placebo (raport de risc 1,74; 97,5% ÎI: 1,10 până la 2,74; $p = 0,0063$).

Macitentan 10 mg a îmbunătățit calitatea vieții conform evaluării efectuate cu chestionarul SF-36.

Criterii finale de evaluare hemodinamice

Parametrii hemodinamici au fost evaluați la un subset de pacienți (placebo [N = 67], macitentan 10 mg [N = 57]) după 6 luni de tratament. Pacienții tratați cu macitentan 10 mg au obținut o reducere mediană de 36,5% (97,5% ÎI: 21,7 până la 49,2%) a rezistenței vasculare pulmonare și o creștere de 0,58 l/min/m² (97,5% ÎI: 0,28 până la 0,93 l/min/m²) a indicelui cardiac, comparativ cu placebo.

Date pe termen lung în HTAP

În cadrul monitorizării pe termen lung a unui număr de 242 de pacienți cărora li s-a administrat macitentan 10 mg în etapa dublu orb (DO) a studiului SERAPHIN, dintre care 182 au continuat cu macitentan în cadrul studiului de prelungire în regim deschis (RD) (RD SERAPHIN) (grup DO/RD), estimările Kaplan-Meier de supraviețuire la 1, 2, 5, 7 și 9 ani au fost de 95%, 89%, 73%, 63% și respectiv 53%. Durata mediană de monitorizare a fost de 5,9 ani.

Copii și adolescenți

Eficacitatea la copii și adolescenți are la bază, în principal, un exercițiu de extrapolare care constă în corelarea expunerii cu intervalul de doze eficiente la adulți, având în vedere similitudinea bolii la copii și adulți, precum și datele de susținere privind eficacitatea și siguranța din studiul clinic de fază 3 TOMORROW descris mai jos.

Un studiu clinic de fază 3, multicentric, randomizat, în regim deschis, cu o perioadă de extensie în regim deschis cu un singur braț (TOMORROW) a fost efectuat pentru a evalua farmacocinetica, eficacitatea și siguranța administrării de macitentan la copii și adolescenți cu HTAP simptomatică.

Criteriul primar final de evaluare a fost caracterizarea farmacocineticii (vezi pct. 5.2).

Principalul criteriu compozit secundar final de evaluare a fost timpul până la prima apariție a unui eveniment de progresie a bolii confirmat de Comisia pentru evenimente clinice (CEC), care a avut loc între randomizare și vizita de la sfârșitul perioadei de bază (EOCP), definit ca deces (de orice cauză), septostomie atrială sau anastomoză Potts, înscriere pe lista de transplant pulmonar, spitalizare din cauza agravării HTAP sau agravarea clinică HTAP. Agravarea clinică a HTAP a fost definită ca: necesitatea sau inițierea unui nou tratament specific pentru HTAP sau a tratamentului intravenos cu diuretice sau administrarea continuă a oxigenului și cel puțin una dintre următoarele: agravarea clasei funcționale OMS sau apariția *de novo* sau agravarea sincopei sau apariția *de novo* sau agravarea a cel puțin 2 simptome ale HTAP sau apariția *de novo* sau agravarea semnelor de insuficiență cardiacă

dreaptă care nu răspund la administrarea de diuretice orale.

Alte criterii secundare finale de evaluare au inclus timpul până la prima spitalizare pentru HTAP confirmată de CEC, timpul până la decesul din cauza HTAP confirmat de CEC, ambele tipuri de evenimente survenite între randomizare și EOCP, timpul până la decesul de orice cauză între randomizare și EOCP, modificarea clasei funcționale OMS și datele privind nivelul fragmentului N-terminal al pro-peptidului natriuretic cerebral (NT-proBNP).

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între ≥ 2 ani și mai puțin de 18 ani)

Un număr total de 148 de pacienți cu vârsta cuprinsă între ≥ 2 ani și < 18 ani au fost randomizați în raport 1:1 pentru a primi fie macitentan, fie tratament standard (SoC). SoC a inclus tratament nespecific pentru HTAP și/sau tratament cu până la 2 medicamente specifice pentru HTAP (inclusiv un alt ERA) și a exclus tratamentul cu macitentan și prostanoizi i.v./s.c. Vârsta medie a fost de 9,8 ani (interval 2,1 ani-17,9 ani), cu 35 (23,6%) de pacienți cu vârsta ≥ 2 și < 6 ani, 61 (41,2%) cu vârsta ≥ 6 și < 12 ani și 52 (35,1%) cu vârsta ≥ 12 și < 18 ani. Majoritatea pacienților au fost de rasă caucaziană (51,4%) și de sex feminin (59,5%). Pacienții au fost fie în clasa funcțională I OMS (25,0%), fie în clasa funcțională II OMS (56,1%), fie în clasa funcțională III OMS (18,9%).

HTAP idiopatică a fost cea mai frecventă etiologie în cadrul populației studiate (48,0%), urmată de HTAP asociată cu boală cardiacă congenitală corectată chirurgical (28,4%), HTAP cu boală cardiacă congenitală concomitentă (17,6%), HTAP congenitală (4,1%) și HTAP asociată cu tulburări ale țesutului conjunctiv (2,0%). Boala cardiacă congenitală concomitentă a inclus, de regulă, doar defecte concomitente de mici dimensiuni, cum ar fi șuntul pre-tricuspidian, șuntul post-tricuspidian, defectul septal atrial, defectul septal ventricular, persistența de canal arterial, niciunul dintre acestea nefiind considerat cauza HTAP de orice grad.

Durata medie a tratamentului în cadrul studiului randomizat a fost de 183,4 săptămâni în brațul cu macitentan și de 130,6 săptămâni în brațul cu SoC.

Au fost observate mai puține evenimente legate de principalul criteriu secundar final de evaluare privind progresia bolii confirmată de CEC în brațul cu macitentan (21 evenimente/73 pacienți, 29%) în comparație cu brațul cu SoC (24 evenimente/75 pacienți, 32%), o reducere de 3% a riscului absolut. Raportul de risc a fost de 0,828 (Î 95% 0,460; 1,492; valoare p stratificată pe 2 fețe = 0,567). Tendința numerică spre beneficiu a fost determinată în principal de agravarea clinică a HTAP.

Alte analize secundare privind eficacitatea

Același număr de evenimente privind prima spitalizare pentru HTAP confirmată a fost observat în ambele grupuri (macitentan 11 vs. SoC 11; RR ajustat = 0,912, Î 95% = [0,393; 2,118]). În ceea ce privește intervalul de timp până la decesul din cauza HTAP confirmat de CEC și decesul de orice cauză, s-a observat un număr total de 7 decese (dintre care 6 din cauza HTAP confirmate de CEC) în grupul cu macitentan în comparație cu 6 decese (dintre care 4 din cauza HTAP confirmate de CEC) în grupul cu SoC.

A existat un procent numeric mai ridicat de pacienți aflați în clasa funcțională I sau II OMS în brațul cu macitentan, în comparație cu brațul cu SoC, raportat în Săptămâna 12 (88,7% în brațul cu macitentan, în comparație cu 81,7% în brațul cu SoC) și în Săptămâna 24 (90,0% în brațul cu macitentan, în comparație cu 82,5% în brațul cu SoC).

Tratamentul cu macitentan a avut tendința de a reduce nivelul inițial al NT-proBNP (pmol/l) în Săptămâna 12, în comparație cu brațul cu SoC (medie geometrică: 0,72; Î 95%: între 0,49 și 1,05), dar rezultatele nu au fost semnificative din punct de vedere statistic (valoare p pe 2 fețe fiind 0,086). Tendința nesemnificativă clinic a fost mai puțin evidentă în Săptămâna 24 (medie geometrică: 0,97; Î 95%: între 0,66 și 1,43; valoare p pe 2 fețe fiind 0,884).

Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu vârstă între ≥ 2 ani și sub 18 ani au fost similare cu cele înregistrate la pacienții adulți.

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între ≥ 1 lună și mai puțin de 2 ani)

Un număr suplimentar de 11 pacienți, cu vârsta cuprinsă între ≥ 1 lună și mai puțin de 2 ani, au fost înrolați pentru a primi macitentan, fără randomizare, 9 pacienți din brațul în regim deschis al studiului TOMORROW și 2 pacienți japonezi din studiul PAH3001. PAH3001 a fost un studiu de fază 3 multicentric, în regim deschis, cu un singur braț, cu copii și adolescenți japonezi (cu vârsta între ≥ 3 luni și < 15 ani) cu HTAP, efectuat pentru a evalua farmacocinetica și eficacitatea administrării de macitentan.

La momentul inițial, 6 pacienți din studiul TOMORROW primeau tratament cu inhibitor de PDE5. La momentul înrolării, intervalul de vârstă al pacienților a variat între 1,2 ani-1,9 ani. Pacienții erau fie în clasa funcțională II OMS (4), fie în clasa funcțională I OMS (5). HTAP asociată unei boli cardiace congenitale a fost cea mai frecventă etiologie (5 pacienți), urmată de HTAP idiopatică (4 pacienți). Doza zilnică administrată inițial a fost de 2,5 mg macitentan, până când pacienții au împlinit vârsta de 2 ani. După o perioadă mediană de urmărire de 37,3 săptămâni, niciunul dintre pacienți nu a prezentat evenimente de progresie a bolii confirmate de CEC, spitalizări pentru HTAP confirmate de CEC, decese din cauza HTAP confirmate de CEC sau evenimente de deces de orice cauză. Nivelul NT-proBNP a scăzut cu 42,9% (n=6) în Săptămâna 12, cu 53,2% (n=5) în Săptămâna 24 și cu 26,1% (n=6) în Săptămâna 36.

La momentul inițial, 1 pacient japonez din studiul PAH3001 primea tratament cu inhibitor de PDE5. Ambii pacienți japonezi erau de sex masculin și vârsta lor la momentul înrolării a fost de 21 și, respectiv, 22 de luni. Ambii pacienți erau în clasa funcțională Panama I și, respectiv, clasa funcțională Panama II, iar etiologia principală a fost HTAP survenită după corecția chirurgicală. În Săptămâna 24, s-a observat o reducere a nivelurilor inițiale ale NT-proBNP de -3,894 pmol/l și, respectiv, -16,402 pmol/l.

Corelarea expunerii cu pacienți adulți nu a fost stabilită în această grupă de vârstă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica macitentan și a metabolitului său activ au fost studiate în principal la subiecți adulți sănătoși. Expunerea la macitentan la pacienții cu HTAP a fost de aproximativ 1,2 ori mai mare decât la subiecții sănătoși. Expunerea la metabolitul activ, care este de aproximativ 5 ori mai puțin potent decât macitentan, a fost de aproximativ 1,3 ori mai mare la pacienți decât la subiecții sănătoși. Farmacocinetica macitentan la pacienții cu HTAP nu a fost influențată de severitatea bolii. După administrare repetată, farmacocinetica macitentan este proporțională cu doza până la 30 mg, inclusiv.

Absorbție

Concentrația plasmatică maximă a macitentan se obține la aproximativ 8-9 ore de la administrarea de comprimate filmate și comprimate dispersabile. După aceea, concentrația plasmatică a macitentan și a metabolitului său activ scade lent, cu un timp aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 16 ore, respectiv 48 ore.

La subiecții sănătoși, expunerea la macitentan și la metabolitul său activ nu este modificată de prezența alimentelor, prin urmare macitentan poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

Macitentan și metabolitul său activ sunt puternic legate de proteinele plasmatice ($> 99\%$), în principal de albumină și într-o mai mică măsură de alfa1-acid glicoproteină. Macitentan și metabolitul său activ ACT-132577 sunt bine distribuiți în țesuturi, după cum o indică volumul de distribuție aparent (V_{ss}/F) de aproximativ 50 l și 40 l pentru macitentan, respectiv ACT-132577.

Metabolizare

Macitentan are patru căi primare de metabolizare. Depropilarea oxidativă a sulfamidei conduce la formarea unui metabolit activ farmacologic. Această reacție depinde de sistemul citocromului P450, în principal CYP3A4 (aproximativ 99%), cu contribuții minore ale CYP2C8, CYP2C9 și CYP2C19. Metabolitul activ circulă în plasma umană și poate contribui la efectul farmacologic. Alte căi

metabolice generează produse care nu au activitate farmacologică. Pentru aceste căi, CYP2C9 joacă un rol predominant, cu contribuții minore ale CYP2C8, CYP2C19 și CYP3A4.

Eliminare

Macitentan este excretat numai după o metabolizare amplă. Calea de excreție majoră este prin urină, contând pentru aproximativ 50% din doză.

Grupe speciale de pacienți

Nu există un efect relevant clinic al vârstei, sexului sau originii etnice asupra farmacocineticii macitentan și metabolitului său activ.

Insuficiența renală

Expunerea la macitentan și la metabolitul său activ a fost crescută de 1,3, respectiv 1,6 ori la pacienții adulți cu insuficiență renală severă. Această creștere nu este considerată ca fiind relevantă clinic (vezi pct. 4.2 și 4.4)

Insuficiența hepatică

Expunerea la macitentan a scăzut cu 21%, 34% și 6%, iar expunerea la metabolitul său activ cu 20%, 25% și 25% la subiecții adulți cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă, respectiv. Această scădere nu este considerată ca fiind relevantă clinic (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între ≥ 1 lună și mai puțin de 18 ani)

Farmacocinetica macitentan și a metabolitului său activ, aprocitentan, a fost caracterizată la 47 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta ≥ 2 ani și la 11 pacienți copii cu vârsta între ≥ 1 lună și mai puțin de 2 ani.

Regimurile de administrare a dozelor de macitentan în funcție de greutatea corporală au dus la expuneri observate/simulate la pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 ani și mai puțin de 18 ani, comparabile cu expunerile observate la pacienți adulți cu HTAP și la subiecți adulți sănătoși care au primit doză de 10 mg o dată pe zi. În cazul copiilor din grupa de vârstă cuprinsă între ≥ 1 lună și mai puțin de 2 ani nu s-au realizat expuneri la macitentan comparabile cu cele ale pacienților adulți cu HTAP care au primit doză de 10 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2)

5.3 Date preclinice de siguranță

La câine, macitentan a determinat scăderea tensiunii arteriale la expuneri similare expunerii terapeutice la om. Îngroșarea intimei arterelor coronare a fost observată la o expunere de 17 ori mai mare decât cea de la om, după un interval cuprins între 4 și 39 săptămâni de tratament. Pe baza sensibilității specifice pentru fiecare specie și a marjei de siguranță, această constatare nu este considerată ca fiind relevantă pentru om.

A fost observată creșterea greutății ficatului și hipertrofia hepatocelulară la șoarece, șobolan și câine după tratamentul cu macitentan. Aceste modificări au fost în mare măsură reversibile și au fost considerate ca fiind adaptări nepatologice ale ficatului la cererea metabolică crescută.

Macitentan a indus o hiperplazie minimă sau ușoară a mucoasei și o infiltrație inflamatorie a submucoasei la nivelul cavității nazale, în cadrul studiilor de carcinogenitate la șoarece, la toate dozele. Nu a fost observată nicio modificare la nivelul cavității nazale în cadrul studiului de toxicitate efectuat la șoarece pe o durată de 3 luni sau în cadrul studiilor efectuate la șobolan și câine.

Macitentan nu s-a dovedit genotoxic în cadrul unei baterii standard de teste *in vitro* și *in vivo*. Macitentan nu a fost fototoxic în condiții *in vivo* după o doză unică, la expuneri de până la 24 de ori mai mari decât expunerea utilizată la om.

Studiile de carcinogenitate cu durata de 2 ani nu au relevat existența la șobolan și la șoarece a unui potențial carcinogen la expuneri de 18 și, respectiv, de 116 ori mai mari decât expunerea utilizată la om.

Dilatarea tubilor testiculari a fost observată în studiile de toxicitate cronică efectuate la șobolan și câine de sex masculin, cu marje de siguranță de 11,6, respectiv 5,8. Dilatarea tubulară a fost complet reversibilă. După 2 ani de tratament, atrofia tubilor testiculari a fost observată la șobolan la o expunere de 4 ori mai mare decât cea utilizată la om.

Hipospermatogeneza a fost observată în cadrul unui studiu pe toată viața privind carcinogenitatea la șobolan și în cadrul unor studii privind toxicitatea după doze repetate la câine, la expuneri care au furnizat marje de siguranță de 9,7 la șobolani și 23 la câini. Marjele de siguranță din punctul de vedere al fertilității au fost 18 pentru șobolanii de sex masculin și 44 pentru șobolanii de sex feminin. Nu au fost constatate modificări testiculare la șoarece după un tratament de cel mult 2 ani.

Macitentan a fost teratogen la iepure și șobolan la toate dozele testate. La ambele specii, au apărut anomalii cardiovasculare și de fuziune a arcului mandibular.

Administrarea macitentan la femelele de șobolan în ultima perioadă a sarcinii și pe toată perioada de alăptare, la niveluri de expunere maternală de 5 ori mai mare decât expunerea utilizată la om, a cauzat o reducere a ratei de supraviețuire a puilor și alterarea capacității reproductive a animalelor care au fost expuse la macitentan în cursul ultimei perioade de viață intrauterină și prin intermediul laptelui, în perioada de alăptare.

Tratamentul șobolanilor tineri, începând din ziua a 4-a până în ziua a 114-a postnatal, a cauzat un declin al creșterii greutatei corporale, ducând la efecte secundare asupra dezvoltării (ușoară întârziere a fenomenului de coborâre testiculară, reducerea reversibilă a lungimii oaselor lungi, ciclu estral prelungit). Au fost observate o ușoară creștere a pierderii pre- și post-implantare a embrionului, o scădere a numărului mediu de pui și o scădere a greutății testiculare și epididimale la expuneri de 7 ori mai mari decât expunerea utilizată la om. Atrofia tubilor testiculari și efecte minime asupra variabilelor reproductive și a morfologiei spermatozoizilor au fost înregistrate la expuneri de 3,8 ori mai mari decât expunerea utilizată la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Manitol
Celuloză microcristalină
Povidonă K-30
Amidonglicolat de sodiu tip A
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului:

Alcool (poli)vinilic (E1203)
Dioxid de titan (E171)
PEG 3350 (E1521)
Talc (E533b)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Blistere: A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

Flacon: Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC-PVdC/Alconți nând 30, 60 sau 120 comprimate filmate sau blistere cu doze unitare din PVC-PVdC/Al conținând 30x1 comprimate filmate.

Flacon din PEÎD, cu capac din polipropilenă, cu sistem de închidere securizată pentru copii și 2 recipiente cu silicagel: 30 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Bulevardul Ion Mihalache nr. 11-13
Biroul P30, Corp C1, parter, sector 1, București,
România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16212/2025/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2025